

Mood disorders in children and adolescents: update for pediatricians

Transtornos do humor em crianças e adolescentes: atualização para pediatras

Antonio Carlos de Farias¹, Mara Lucia Cordeiro²

Resumo

Objetivos: Revisar aspectos epidemiológicos e etiológicos do diagnóstico e tratamento dos transtornos do humor em crianças e adolescentes, com foco em conteúdos essenciais para médicos pediatras.

Fontes dos dados: Revisão da literatura no banco de dados da MEDLINE. Utilização das recomendações da quarta edição do texto revisado do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria. Análise crítica dos atuais critérios diagnósticos e teorias científicas sobre etiologia dos transtornos do humor.

Síntese dos dados: Foram identificadas opiniões discordantes e congruentes sobre a efetividade de se utilizar os mesmos critérios atualmente listados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais para diagnóstico de transtornos do humor em adultos, adolescentes e crianças. Embora esse tópico tenha sido muito debatido na literatura dos últimos 10 anos, a percepção é de que uma porcentagem significativa de casos continuam sendo subdiagnosticados devido à utilização dos mesmos critérios independente da faixa etária. Os diversos estudos epidemiológicos realizados na população infantil fundamentam-se nesses critérios para cálculos de prevalência, o que tornam duvidosos os números atualmente publicados. Embora a neurociência tenha alcançado grandes avanços no conhecimento dessas patologias, ainda é necessário um melhor entendimento sobre como os fatores genéticos e ambientais interagem e influenciam a origem, gravidade e resposta ao tratamento.

Conclusões: Os transtornos do humor são patologias de alta prevalência na infância e adolescência, com grande impacto na vida dos portadores no longo prazo. Constatamos a necessidade de aprimorar os critérios diagnósticos, adequando-os à população infantil, com objetivo de facilitar ao clínico, particularmente ao pediatra, diagnóstico e intervenção precoce. Avanços na área de epigenética podem colaborar para o desenvolvimento de outras abordagens preventivas, diagnósticas e terapêuticas.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):373-81: Saúde mental, comportamento infantil, transtornos do humor, transtorno depressivo, transtorno bipolar, diagnóstico diferencial, comorbidade, epigenética.

Abstract

Objectives: To review epidemiological and etiologic aspects of diagnosis and treatment of mood disorders (MDs) in children and adolescents, with a focus on essential information for pediatricians.

Sources: A literature search on MEDLINE, a review of the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (text revision) (DSM-IV-TR), and a critical analysis of current diagnostic criteria and scientific evidence regarding the etiology of mood disorders were performed.

Summary of the findings: We identified diverging opinions for and against the proposition of using the same criteria used for adults, as listed in the DSM-IV-TR, for diagnosing mood disorders in children and adolescents. Although there has been much debate in the literature on this topic in the last decade, there remains a concern that there may be a significant under-diagnosis of cases due to differing methods. Several epidemiological studies conducted in pediatric populations using different criteria and methods make it difficult to interpret the data currently published. Although the field of neurosciences has achieved major advances in understanding these pathologies, additional investigations are needed to gain a clearer picture of how genetic and environmental factors interact and influence the origin and severity of the disease and the patient's response to treatment.

Conclusions: MDs have a high prevalence in childhood and adolescence and have major long-term impacts on sufferer's lives. There is a need to improve diagnostic criteria, adapting them for the pediatric population, with the objective of making it simpler for clinicians, particularly pediatricians, to make diagnoses and initiate early intervention. Advances in the area of epigenetics may aid in the development of new preventative, diagnostic, and therapeutic approaches.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):373-81: Mental health, child behavior, mood disorders, depressive disorder, bipolar disorder, differential diagnosis, comorbidity, epigenetics.

1. MD. Mestre. Doutorando, Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR. Pesquisador, Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
2. PhD. Pós-doutora, Neurobiologia, Brain Research Institute, University of California (UCLA), Los Angeles, CA, EUA. Doutora, Medicina Molecular e Farmacologia, UCLA, Los Angeles, CA, EUA. Neurocientista, UCLA, Los Angeles, CA, EUA. Professora titular, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia na Aplicada à Saúde da Criança, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR. Coordenadora, Pesquisas em Neuropsicofarmacologia, Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, PR. Professora adjunta, Departamento de Psiquiatria e Ciências Biocomportamentais, Escola de Medicina, UCLA, Los Angeles, CA, EUA. Pesquisadora, Instituto Semel de Neurociência e Comportamento Humano, UCLA, Los Angeles, CA, EUA.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Farias AC, Cordeiro ML. Mood disorders in children and adolescents: update for pediatricians. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):373-81.

Artigo submetido em 14.03.11, aceito em 30.03.11.

doi:10.2223/JPED.2105

Introdução

O diagnóstico dos transtornos do humor (TH) em crianças e adolescentes sempre foi tópico de muito debate; alguns cientistas argumentam que são necessários critérios diagnósticos mais específicos para essa faixa etária^{1,2}, enquanto outros consentem que os critérios atualmente listados na quarta edição do texto revisado do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR)¹ da Associação Americana de Psiquiatria são suficientes³. Na prática clínica, constata-se que a forma como os sintomas se apresentam oscila em função da idade ou, mais especificamente, da etapa do desenvolvimento cerebral e da repercussão desse desenvolvimento sobre a capacidade cognitiva e emocional da criança para perceber e expressar seus sentimentos⁴. O consenso é que as patologias que compõem o espectro dos TH têm sido subdiagnosticadas^{5,6}, o que poderia implicar na necessidade de se efetuar pequenos ajustes nos critérios listados na próxima versão do DSM (DSM-V) para contemplar os diferentes sintomas nas formas como eles se apresentam nas sucessivas fases do desenvolvimento infantil. Também existe consenso sobre a manutenção de critérios considerados essenciais; por exemplo, que os sintomas não sejam secundários a outras situações (como uso crônico de substâncias lícitas ou ilícitas) ou a outras doenças crônicas sistêmicas (disfunção de tireoide, neoplasias, etc.), as quais frequentemente associam-se a sintomas de TH, e cujo tratamento envolve outros tipos de abordagem.

O objetivo deste artigo é revisar aspectos clínicos, epidemiológicos, etiológicos e do tratamento relacionados aos subtipos de TH mais frequentes na infância e adolescência, especificamente os transtornos depressivo (TD) e bipolar (TB), que propiciem ao pediatra subsídios para diagnóstico e intervenção precoce.

Diagnóstico

O modelo atual de classificação e diagnóstico dos transtornos mentais é complexo e passível de críticas. Alguns autores consideram que os critérios normativos listados tanto pela Classificação Internacional das Doenças (CID-10) como pelo DSM-IV-TR são inadequados e limitados⁷. Os transtornos psiquiátricos resultam da interação de vários fatores, seus sintomas são múltiplos, o que demanda um formato de classificação multiaxial⁸. A utilização de critérios baseados na presença e número fixo de sintomas pode influenciar o profissional não familiarizado com esse formato de diagnóstico a valorizar muito mais os critérios especificados do que o real impacto do sintoma na vida do indivíduo avaliado. Às vezes, um único sintoma pode ser mais impactante para um indivíduo do que todo o conjunto de sintomas listados para uma determinada doença. Outro complicador é estender esse formato para a população infantil, na qual os sintomas oscilam com o desenvolvimento. Como utilizar critérios fixos, baseados em sintomas fixos, para uma população em constante transformação? Embora existam limitações, é importante enaltecer a importância da utilização da CID-10 e do DSM-IV-TR como parâmetros normativos, passíveis de serem constantemente aprimorados e essenciais para o progresso científico. Todo

esse contexto previamente discutido deve ser considerado quando se avaliam crianças com suspeita de TH.

As alterações do humor (sintomas afetivos) são caracterizadas por oscilações para o estado deprimido e/ou para o estado eufórico. O DSM-IV-TR¹ utiliza parâmetros relacionados ao tipo, características, intensidade, tempo e quantidade de ocorrência dos sintomas para classificá-los. São classificados em episódicos (única ocorrência) ou incluídos na condição de transtorno quando ocorrem de forma recorrente ou crônica. Nas formas episódicas, são classificados como: 1) episódio depressivo maior; 2) episódio maníaco; 3) episódio misto; e 4) episódio hipomaníaco. Na forma recorrente ou crônica, são classificados em: 1) TD [TD maior (TDM), transtorno distímico (TDi), TD sem outra especificação]; 2) TB (TB I, II, ciclotímico, sem outras especificações); 3) TH devido a uma condição médica geral; 4) TH induzido por substância; e 5) TH sem outra especificação.

O pré-requisito essencial para o diagnóstico acurado é obter uma história clínica detalhada, incluindo informações sobre desenvolvimento, antecedentes de doenças pessoais e familiares, relacionamentos familiares e interpessoais e hábitos de vida. Também é fundamental esclarecer se a ocorrência dos sintomas afetivos é impactante para o desempenho acadêmico e social do indivíduo avaliado. A utilização de inventários de comportamento pode ser útil na triagem inicial – por exemplo, Child Depression Inventory (CDI), Young Mania Rating Scale (YMSR) – assim como a utilização de entrevistas psiquiátricas estruturadas e semi-estruturadas – por exemplo, Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC) ou Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (K-SADS) – baseada nos critérios estabelecidos pelo DSM-IV-TR¹. A avaliação clínica deve abordar possíveis causas orgânicas, como, por exemplo, disfunções endocrinológicas, doenças crônicas sistêmicas, infecções crônicas e outras doenças neuropsiquiátricas. Adicionalmente, é necessário considerar fatores culturais, acadêmicos e sociais, que somente são detectados ao longo de uma entrevista aberta. Também é muito importante investigar possíveis comorbidades, uma vez que os TH podem comumente associar-se a outros transtornos neuropsiquiátricos⁹.

Formas de apresentação clínica

O TDM é caracterizado pela recorrência de episódios depressivos não induzidos por substâncias químicas e não relacionados a uma condição médica geral. Também é importante descartar história prévia de episódios de mania ou hipomania, característica marcante do TB¹. Segundo o DSM-IV-TR¹, os sintomas devem ocorrer por um tempo mínimo de 2 meses consecutivos, causando prejuízos em vários aspectos da vida do portador. Caracteriza-se pela ocorrência de humor depressivo, que se repercute na perda de interesse por atividades lúdicas, acadêmicas e sociais. Em pré-escolares, os sintomas mais frequentes são: queixas somáticas como cefaleia e dor abdominal, hipomímia facial, choro fácil, irritabilidade, surtos de agressividade, redução ou aumento da atividade motora e comportamentos inadequados, com objetivo de chamar a atenção dos pais ou professores. Em

escolares, os sintomas mais frequentes são desatenção ou falta de concentração, desinteresse por atividades anteriormente prazerosas, manifestação espontânea de preocupação ou desesperança em relação à vida, queda do desempenho escolar e atitudes provocativas ou desafiadoras, incluindo auto ou heteroagressividade. Em adolescentes, aos sintomas previamente descritos podem associar-se apatia, retraimento, raiva, desespero, desinteresse, ansiedade, baixa autoestima, medo do futuro e, nos casos mais graves, ocorrência de comportamento suicida¹⁰. Em algumas situações, o adolescente pode iniciar-se na prática do abuso de medicamentos, álcool ou drogas, pela percepção que essa prática alivia seus sintomas depressivos. Nesse contexto, é muito importante que o clínico investigue sempre a possibilidade de TDM em adolescentes usuários de álcool ou drogas.

O TDi é menos severo que o TDM, porém é uma forma crônica e frequente de depressão, observada principalmente em adolescentes. Pode ocorrer de forma isolada ou associada a outros transtornos comportamentais, entre os quais, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é o mais frequente. Segundo o DSM-IV-TR¹, é caracterizado pela ocorrência de um ou mais episódios depressivos, ocorrendo na maior parte do dia, na maioria dos dias, e persistindo ao menos por 2 anos em adultos, enquanto nas crianças a duração mínima exigida é de 1 ano¹. Caracteriza-se por irritabilidade, mau humor, negativismo e traço melancólico de personalidade. Os portadores podem também apresentar outros sintomas relacionados ao apetite, sono, falta de energia, concentração e, como item diferencial do TB, jamais terem apresentado episódio prévio de hipomania ou mania.

O diagnóstico do TB na infância é complexo devido ao fato que, ao invés de este transtorno evoluir pela alternância de episódios de mania e depressão em ciclos bem delimitados no tempo, como observado no adulto, evolui com rápidas e drásticas mudanças do humor, geralmente mais de uma vez em um mesmo dia, o que dificulta a caracterização do ciclo bifásico. Na infância, os sintomas maníacos caracterizam-se por irritabilidade, agressividade, explosões de raiva, agitação psicomotora, grandiosidade, pouca necessidade de sono, diminuição do apetite e hipersexualidade¹¹. Em crianças de menor idade, ao invés da hipersexualidade, pode ser observado desejo precoce e romantizado pelo sexo oposto. Mesmo com essas diferentes formas de apresentação e evolução, o consenso é que os critérios atualmente listados no DSM-IV-TR¹ para adultos podem ser utilizados, com pequenas modificações, em crianças e adolescentes³, o que também é passível de discussões.

Algumas crianças apresentam fenótipo clínico um pouco distinto das descrições clássicas do TB na infância; de forma crônica, não episódica, comportam-se com acentuada irritabilidade, agressividade e explosões de raiva. A atual classificação do DSM-IV-TR¹ não oferece guia para o diagnóstico das mesmas. Entre as propostas para a quinta edição, inclui adicionar um novo diagnóstico que possa contemplá-las: transtorno da desregulação do temperamento com disforia (TDD)¹². A justificativa principal para adicionar esse novo transtorno é que existem diferenças em relação ao TB tanto na apresentação como na distribuição relacionada ao sexo

e prognóstico dos indivíduos afetados¹². Esse tópico provavelmente provocará debates e demandará uma revisão à parte, visto que sua categorização dependerá de emergentes evidências científicas.

O índice de suicídio é grande entre adolescentes e jovens. A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que o suicídio está entre as cinco principais causas de morte entre indivíduos de 15 a 19 anos¹³. A prevalência dos transtornos mentais em pessoas que cometeram suicídio está calculada entre 80 e 100%¹¹. Portanto, é essencial que seja feita, na consulta inicial, uma avaliação minuciosa sobre os riscos de suicídio, que incluem: diferenças entre sexos (meninos cometem suicídio mais frequentemente do que meninas); história familiar (pessoas com história familiar de suicídio possuem de duas a quatro vezes mais possibilidades de também cometê-lo); e a presença de comorbidades (é mais frequente quando há associação do TB com transtornos da personalidade, transtornos relacionados a substâncias, TDAH e transtorno de comportamento disruptivo)¹¹. Uma característica observada em algumas crianças e adolescentes que pode levar o médico a suspeitar de tentativa de suicídio é o comportamento de se autoagredir ou ferir-se intencionalmente. Em situações de estresse, se cortam, se queimam, arrancam cabelos, cílios, unhas, cutículas, etc. Estes comportamentos são diferentes da tentativa de suicídio porque quem o pratica é consciente que o ato não o levará à morte¹⁴. Para a próxima versão do DSM (DSM-V), cogita-se incluí-lo na categoria dos "transtornos diagnosticados pela primeira vez na infância"; possivelmente, será denominado "transtorno da auto-injúria não suicida" (TIFS). A prevalência do TIFS está estimada em 4%, com prejuízos significativos não somente relacionados aos sentimentos negativos de vergonha como também às complicações médicas, como, por exemplo, infecções¹⁴.

Diagnóstico diferencial

Na abordagem de crianças com suspeita de TH, é importante não valorizar a ocorrência isolada e/ou episódica de um sintoma ou mesmo associá-lo como patognômico de uma determinada doença; Por exemplo, agitação psicomotora, impulsividade, irritabilidade, agressividade, desmotivação e reatividade emocional ocorrem em TH, assim como em outros transtornos mentais, incluindo TDAH, esquizofrenia, transtornos disruptivos (transtorno de conduta, transtorno desafiador de oposição), transtorno de abuso de substâncias, transtornos global do desenvolvimento, transtorno da personalidade, e também consequentes a doenças sistêmicas¹¹. Particularmente entre TB e TDAH, os sintomas de irritabilidade, hiperatividade, problemas de sono, distração e impulsividade estão presentes nas duas patologias, enquanto grandiosidade, humor elevado e hipersexualidade ocorrem apenas em TB. Estudos recentes realmente sugerem que os sintomas de grandiosidade, hipersexualidade, pensamento acelerado, aumento de energia e baixa necessidade para dormir são associados ao TB e não ao TDAH^{15,16}. Portanto, a pesquisa desses sintomas pode auxiliar o clínico a diferenciar as duas patologias e, assim, orientar adequadamente os procedimentos iniciais do tratamento.

É importante ressaltar o grande índice de comorbidade; TDM e TB podem ocorrer associados a outros transtornos psiquiátricos¹⁷, destacando-se os transtornos de ansiedade, TDAH e transtornos disruptivos de comportamento (transtorno opositivo desafiador, transtorno de conduta). Também é importante diferenciar TH de esquizofrenia, porque os sintomas afetivos na infância e adolescência podem ser prodrômicos dessa patologia, e o estado de mania pode associar-se a psicose aguda¹¹.

Epidemiologia

A análise dos aspectos epidemiológicos dos transtornos mentais também envolve fatores passíveis de discussões. Devido às dificuldades de uma avaliação clínica ampla e detalhada, pré-requisito essencial para o diagnóstico adequado, a maioria dos estudos epidemiológicos realizados utilizaram apenas inventários ou questionários baseados nos critérios do CID ou do DSM. Ao restringir o diagnóstico com base nesses critérios, existe a possibilidade real de negligenciar as comorbidades, fator de grande impacto no prognóstico e tratamento dos portadores¹⁸. Nesse contexto, a utilização de uma determinada metodologia de diagnóstico pode resultar em diferentes números de prevalência, portanto, na presença de oscilações nos índices de TH. Ainda que existam limitações, esses estudos foram e continuam sendo necessários, porque oferecem entendimento sobre distribuição, possíveis fatores de riscos e de proteção e causas das doenças mentais. Portanto, os índices epidemiológicos variam de acordo com o método utilizado para o diagnóstico ou se este incluiu a pesquisa de comorbidade. Os estudos de prevalência para TDM apontam índices de 0,5 a 2,5%, com meninos e meninas afetados igualmente¹⁹. Na adolescência, esse índice oscila entre 2 e 8%, com as jovens adolescentes sendo duas vezes mais afetadas do que os jovens¹¹. Um estudo realizado nos EUA, utilizando os critérios do DSM-IV, obteve prevalência de TDi de 0,9% em pré-escolares, 1,9% em escolares e 4,7% em adolescentes²⁰. Em outra revisão, os autores relataram prevalência de 2% em crianças, entre 4 e 8% em adolescentes, comprometendo igualmente meninos e meninas na infância, mas duas vezes mais meninas na adolescência^{21,22}. No Brasil, um estudo epidemiológico sobre prevalência de TDM encontrou valores de 0,4 a 3% em crianças e de 3,3 a 12,4% em adolescentes²³. Um estudo com um grupo de 100 adolescentes relatou que, entre aqueles em conflito com a lei, 18% possuía diagnóstico de TDM, enquanto nos outros adolescentes o índice estimado foi de 4%²⁴⁻²⁶. Percebe-se que os índices de prevalência de TDM podem sofrer oscilações em função de aspectos regionais, econômicos, pessoais, etapa do ciclo de vida dos pacientes pesquisados ou mesmo pelas metodologias usadas em cada pesquisa.

Os índices de prevalência do TB na infância geralmente são subestimados e difíceis de serem mensurados, uma vez que a concepção do surgimento dessa patologia em idade precoce é relativamente recente, devido às controvérsias sobre o diagnóstico já previamente discutidas. O diagnóstico tem crescido ultimamente²⁷⁻²⁹, porém são realizados a partir dos mesmos critérios listados no DSM-III-R e DSM-IV para adultos. Um estudo realizado em uma amostra de escolares,

com idade entre 14 e 18 anos, encontrou prevalência de TB tipo I e II em torno de 1%²⁶. Em outro estudo realizado em pacientes encaminhados a um ambulatório específico de doenças mentais (amostra clínica), a prevalência foi de 7,2% em jovens menores de 15 anos³⁰. A prevalência varia também em função da idade, gênero, curso da doença e presença ou ausência de comorbidade¹. Enquanto na adolescência o TB afeta mais meninos do que meninas, na idade adulta a incidência é equânime para ambos os sexos³¹.

O início do TB na infância é associado a piores prognósticos³² no que tange a problemas acadêmicos, sociais, risco de suicídio e outros problemas comportamentais^{33,34}.

Etiologia

A etiologia dos TH é multifatorial. Existe uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A contribuição genética envolve interferências nos processos de formação e desenvolvimento anatomofuncional do cérebro e as características inatas do temperamento. Fatores ambientais como estresse, perdas importantes, mudanças de domicílio ou escola, problemas escolares, conflitos interpessoais, uso de drogas e álcool, gravidez precoce e abuso sexual geralmente exercem papel desencadeador ou mantenedor do quadro³⁵.

Fatores genéticos

Alguns estudos mostraram que, quando existe história familiar de qualquer tipo de TH, a criança tem um risco maior de desenvolver TDM³⁶. Estudos de concordância entre gêmeos também demonstram o peso do fator genético. Para TDM, a concordância ocorreu em 64% dos casos monozigóticos e 24% dos dizigóticos. Para TB, essas taxas foram de 79 e 19%, respectivamente³⁷. Wender et al.³⁸ investigaram uma amostra de 71 crianças adotadas afetadas por TDM e encontraram uma prevalência oito vezes maior de TDM e 15 vezes maior de casos de suicídio nos pais biológicos, quando comparados aos pais adotivos.

Estudos genéticos de associação ainda não encontraram o gene ou os genes específicos que causam o desenvolvimento dos TH. Nos diversos genes pesquisados intensivamente, foram encontrados variações dentro de um mesmo gene ou em diferentes genes – polimorfismos –, entre os quais os mais relacionados foram associados às proteínas da neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica³⁹⁻⁴¹.

Neurobiologia

Os estudos relacionados à neurobiologia dos TH historicamente focalizaram os circuitos neuronais dopaminérgicos, adrenérgicos e serotoninérgicos. As hipóteses relacionando TH com a disponibilidade desses neurotransmissores foram muito simplificadas e não foram baseadas na estrutura e fisiologia, mas sim nas observações farmacológicas. A observação inicial de que a reserpina, medicamento efetivo em baixar a pressão sanguínea, apresentava como efeito adverso sintomas de depressão, levou os cientistas a proporem a "hipótese da monoamina", na qual a depressão seria resultado de uma

deficiência nos níveis cerebrais das monoaminas (dopamina e serotonina), enquanto mania seria devido a um excesso na atividade desses neurotransmissores⁴². Basicamente, todos os antidepressivos com eficácia direta (por exemplo, os tricíclicos) ou indireta (por exemplo, os inibidores da monoamina oxidase) aumentam a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Pesquisas mais recentes também demonstraram a eficácia dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), o que exerceu um peso adicional para a hipótese da monoamina^{43,44}. Porém, algumas observações clínicas continuam desafiando essa hipótese, por exemplo, quando se ministra um antidepressivo, pode-se verificar que no máximo em 3 horas já ocorre aumento dos níveis de neurotransmissores, porém a consequente melhora clínica do paciente ocorre somente após um período de 2 a 3 semanas. Outra questão é que, até o momento, não foi demonstrado de forma consistente e replicada a deficiência, em pacientes deprimidos, de noradrenalina, serotonina e/ou seus metabólitos, seja na urina, sangue ou liquor cérebro espinhal⁴⁵. Adicionalmente, as evidências têm demonstrado que os antidepressivos geralmente são efetivos em melhorar os sintomas afetivos somente em aproximadamente 50% dos pacientes⁴⁶. Nesse contexto, novas hipóteses têm sido postuladas, com destaque para a hipótese da dessensibilização dos receptores: a demora do efeito dos antidepressivos poderia se relacionar com alterações no número e sensibilidade dos receptores monoaminérgicos. Como esse efeito aparece de forma tardia, os investigadores especulam que a depressão possa ser explicada por uma maior sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos⁴⁷. No entanto, essas alterações podem expressar apenas um mecanismo de adaptação crônica dos neurônios monoaminérgicos, ao invés de representarem o mecanismo terapêutico⁴⁸; assim, este não deve ser o único mecanismo implicado. Outra possibilidade é que, por serem proteínas, os neurorreceptores aumentam ou diminuem sua quantidade apenas por síntese e degradação, um processo que demanda tempo e poderia justificar a demora do efeito antidepressivo. Estudos *in vivo* e *in vitro*⁴⁹⁻⁵¹ mostraram que estabilizadores de humor, como o lítio e o ácido valproico, alteraram a expressão de genes essenciais para a neurotransmissão catecolaminérgica. Quando um neurotransmissor ou uma droga se liga ao receptor, ocorre uma cascata de eventos intracelulares com o objetivo final de alterar a expressão dos genes contidos no núcleo da célula⁵². No caso dos estabilizadores de humor, os autores defendem a hipótese de que esses eventos teriam como consequência uma alteração na produção de componentes moleculares essenciais para a neurotransmissão, o que influenciaria o funcionamento normal das áreas cerebrais que modulam o estado de humor^{49,53}. Todo esse processo envolvendo droga-ligação-receptor, cascata de segundo-mensageiros, alteração da expressão genética no núcleo da célula, produção de proteínas que regulam neurotransmissão e o transporte-axonal dessas proteínas até o terminal do neurônio requer tempo, justificando, assim, a demora do efeito terapêutico do antidepressivo. Essa cascata de eventos moleculares pode ser a essência do efeito terapêutico dos estabilizadores do humor^{49,50}. Consistente com essa hipótese, várias proteínas essenciais para a neurotransmissão são fabricadas no corpo

do neurônio e transportadas para o terminal pelo *slow axonal transport* à velocidade de 0,2-2,5 mm/dia^{54,55}. Todos esses fenômenos neuroquímicos e neurobiológicos sugerem que existe um quadro mais complexo entre as monoaminas e os TH.

Um estudo demonstrou que crianças com TDM apresentam aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH) durante o sono^{56,57}. Diversos mecanismos têm sido implicados para essa alteração, porém dois se destacam: a) a secreção noturna de GH causa um déficit funcional da serotonina pelas relações desse sistema com o eixo hipotalâmico; b) o aumento da atividade colinérgica aumenta a secreção noturna de GH⁵⁸.

Outros mecanismos têm sido propostos, como, por exemplo, estudos que estabelecem relações do TDM com o estresse e aumento das atividades dos glicocorticoides⁵⁹ ou relatos de anormalidade morfológica do hipocampo⁶⁰. Não é surpreendente que existam diversas teorias com diferentes propostas sobre os mecanismos neurobiológicos e neuroquímicos implicados nos TH, uma vez que as doenças desse espectro apresentam uma constelação de sintomas perturbadores, desde problemas cognitivos/emocionais e problemas somáticos até desregulação dos ritmos circadianos do sono e apetite.

Epigenética

Embora poucas pesquisas tenham sido executadas até o momento com o objetivo de avaliar a contribuição epigenética na origem dos transtornos mentais, essa nova área de investigação pode ajudar a explicar vários aspectos clínicos dos transtornos mentais. Por exemplo: Por que existe discordância de algumas doenças entre gêmeos monozigóticos? Por que algumas pessoas respondem de forma diferente ao tratamento? Por que os TDM são mais prevalentes nas jovens adolescentes e adultas do que nos homens? As respostas a essas questões envolvem aquisição de conhecimentos mais sofisticados tecnologicamente, tanto sobre a transmissão gênica como sobre o efeito das ações ambientais sobre a origem e curso das doenças, responsividade aos tratamentos e prognóstico dos doentes. Epigenética refere-se à regulação reversível de várias funções genéticas sem necessariamente alterar a sequência do DNA⁶¹, o que pode ocorrer através da metilação do DNA, modificação da proteína que o mantém compactado à histona ou pelas interferências do RNA⁶². Dependendo das células que são afetadas por esses mecanismos, somáticas ou reprodutoras, as informações podem ou não ser transmitidas para as próximas gerações⁶³. Por exemplo, a metilação do DNA ocorre quando um grupo metil (CH₃) é adicionado a uma região específica do DNA – quinta posição do átomo carbono dos resíduos da citosina fosfato guanina (CpG, áreas enriquecidas) do genoma. Esses resíduos metilados interferem com o maquinário da transcrição e tradução genômica e frequentemente silenciam a expressão do gene⁶⁴. Foi proposto que, na maioria dos pacientes portadores da síndrome do X frágil, há uma replicação citosina guanina guanina (CGG) na região 5 não codificadora do gene FMR1 do cromossomo X com mais de 200 repetições de CGG. Essa alteração causa hipermetilação e, conseqüentemente, silencia

o gene⁶⁵. Um mecanismo similar poderia explicar a forma de transmissão de algumas doenças mentais? Pesquisas adicionais nessa área tão inovadora certamente serão necessárias para decifrar questões etiológicas nos TH.

O entendimento sobre os mecanismos moleculares, químicos e genéticos da interação do meio ambiente com a genética ainda é muito incipiente, especialmente em relação aos TH. As pesquisas direcionadas para esse aspecto são muito promissoras, porque podem colaborar para diagnósticos e tratamentos mais efetivos, assim como para métodos de prevenção mais plausíveis de serem executados.

Fatores psicossociais

Evidências derivadas de estudos epidemiológicos demonstraram que fatores ambientais como exposições a situações estressantes podem desencadear transtornos mentais, particularmente os TDM. A epigenética pode explicar os mecanismos moleculares relacionados. Por exemplo, os hormônios têm função fundamental na expressão genética; um desvio (causado por estresse, por exemplo) pode alterar a homeostasia hormonal. No caso do estresse, foi evidenciado que o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) responde em situações críticas produzindo mais hormônios como o cortisol, que altera expressão de genes⁶⁶. Um estudo recente⁶⁷ avaliou o impacto de estresse sobre o eixo HPA utilizando experimentos em que ratos recém-nascidos foram separados das mães por períodos de 3 horas, entre o segundo dia de vida pós-natal até o 14º dia. Os resultados demonstraram que houve mudanças tanto no comportamento como na homeostasia hormonal, sendo que essas mudanças foram correlacionadas com metilação na região promotora do gene glicocorticoide na região do hipocampo. Esse estudo exemplifica como o meio ambiente, através de fatores de estressantes, pode gerar consequências na expressão genética, o que define epigenética.

Tratamento

O tratamento dos TH deve ser instituído o mais precoce possível para prevenir situações mais complexas, como isolamento social, evasão escolar e ameaças de suicídio. De acordo com a Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência⁶⁸ o tratamento ideal deve ser multidisciplinar, combinando uso de medicamentos com intervenção psicoterápica e objetivando tanto os sintomas disfuncionais como os fatores psicossociais implicados no curso e agravamento da doença.

O tratamento psicológico com técnicas cognitivas comportamentais envolvendo tanto a criança como os seus familiares e focando comportamentos que originam e mantêm os sintomas depressivos são essenciais.

O tratamento psicofarmacológico dos TDM⁶⁹ e TB é similar ao dos adultos, porém ainda restam dúvidas sobre quanto tempo o tratamento deve ser mantido e quais medicamentos são mais efetivos e com menor incidência de efeitos adversos. Para os antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina), um estudo demonstrou que esse grupo de medicamentos não se mostrou mais efetivo que o placebo⁷⁰. Os ISRS aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA)

para uso na infância são a sertralina e a fluoxetina⁷¹. Porém, a instituição americana recomenda cautela no uso desses medicamentos após a constatação de que houve uma maior incidência de suicídio entre adolescentes que os usaram⁷². Para o pediatra, é muito importante atentar-se ao fato de que o uso de ISRS deve ser indicado preferencialmente para casos de TDM após pesquisa exaustiva que afaste possibilidade de TB, uma vez que esses medicamentos podem induzir o estado de mania, fator precipitante para tentativa de suicídio ou suicídio de fato.

Carbonato de lítio, carbamazepina, oxcarbamazepina, ácido valproico, divalproato de sódio, lamotrigina e topiramato têm sido usados para estabilização do humor e melhora da irritabilidade nos casos de TB na infância⁷³. Porém, os principais problemas desses agentes farmacológicos são a forma heterogênea como os pacientes respondem ao tratamento e a grande incidência de efeitos colaterais relacionados ao uso, especificamente para o carbonato de lítio, um pequeno índice terapêutico (proporção da droga para efeitos terapêuticos *versus* efeitos colaterais ou tóxicos), o que implica a necessidade de monitorizá-lo periodicamente na corrente sanguínea⁷⁴. O FDA recomenda que o uso do lítio seja restrito a crianças acima de 12 anos⁷⁵. A risperidona é um neuroléptico atípico também aprovado pelo FDA para tratamento da fase aguda de mania, para estados mistos de crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos ou para casos de irritabilidade quando há comorbidade entre TB e autismo em crianças de 5 a 16 anos⁷⁶.

Evidências científicas também demonstraram que o eletrochoque pode ser efetivo no tratamento de alguns pacientes adultos com TD refratário aos medicamentos atualmente disponíveis, porém essa modalidade de tratamento ainda não foi validada para crianças e adolescentes⁷⁷. Experimentos utilizando modelos animais mostraram que ratos submetidos a eletrochoque apresentaram na região do hipocampo aumento da acetilação da proteína histona H3 no promotor-gene 3 e fator cerebral de crescimento – *brain derived nerve growth factor* (BDNF). Essas modificações foram correlacionadas com aumento da expressão do gene da BDNF⁷⁸. Embora ainda exista a necessidade de experimentos adicionais, alguns autores relataram que o tratamento crônico com antidepressivos também aumentou a expressão do BDNF⁷⁹⁻⁸¹.

Outras modalidades de tratamento que têm sido pesquisadas para depressão refratária a terapia farmacológica em adultos são as técnicas de neuroestimulação⁸². Os procedimentos de estimulação podem incluir técnicas não invasivas, como, por exemplo, estimulação transcraniana (magnética, elétrica), ou invasivas, através de procedimento neurocirúrgico em que eletrodos são implantados em áreas cerebrais profundas, como o giro do cíngulo, cápsula anterior e subcalosas. A tese é que os impulsos elétricos emitidos por esse dispositivo afetam a excitabilidade neuronal, podendo restabelecer o equilíbrio eletroquímico em áreas críticas detectadas por exames de neuroimagem funcional. Embora sejam procedimentos promissores, visto os resultados de melhora clínica dos pacientes observados em alguns estudos longitudinais⁸², ainda há necessidade de replicá-los através de estudos randomizados com grupo controle e também ampliá-los para a população infantil.

Conclusões

As pesquisas mais atuais com adultos mostram que os sintomas dos TH começaram em uma idade muito inferior ao que era imaginado. É necessário que os pediatras estejam capacitados e sensibilizados para reconhecê-los, uma vez que são os profissionais primeiramente requisitados pelos familiares a orientá-los. Os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR para TH em crianças e adolescentes precisam ser revisados, considerando as informações relacionadas ao neurodesenvolvimento normal e patológico. O formato ideal seria listá-los especificamente para cada faixa etária, facilitando ao pediatra o diagnóstico precoce e os consequentes encaminhamentos necessários para uma adequada intervenção.

Concluímos que os conhecimentos científicos atuais sobre a participação de fatores genéticos, ambientais e epigenéticos na etiologia dos TH começam a mostrar a complexidade dessas patologias, o que implica na demanda de mais pesquisas compilando detalhadamente várias informações clínicas, ambientais, étnicas e moleculares de grandes grupos com e sem as patologias.

Referências

- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: APA 2000. (Tradução no Brasil: Artmed; 2003)
- Feijó RB, Saueressig M, Salazar C, Chaves ML. [Mental health screening by self-report questionnaire among community adolescents in southern Brazil](#). J Adolesc Health. 1997;20:232-7.
- Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB, Moreau D, Adams P, Greenwald S, et al. [Depressed adolescents grown up](#). JAMA. 1999;281:1707-13.
- Lewinsohn PM, Steeley JR, Klein DN. Bipolar Disorder in Adolescents: Epidemiology and Suicidal Behavior. In: Geller B, DelBello MP, eds. Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence. New York: The Guilford Press; 2003. p. 7-25.
- Kessler RC, Walters EE. [Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey](#). Depress Anxiety. 1998;7:3-14.
- Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak M, Paulauskas SL, Pollock M, Finkelstein R. [Depressive disorders in childhood. II. A longitudinal study of the risk for a subsequent major depression](#). Arch Gen Psychiatry. 1984;41:643-9.
- Rutter M, Izard CE, Read PB. Depression in young people: developmental and clinical perspectives. New York: The Guilford Press; 1986.
- Belfer ML, Nurcombe B. The Epidemiology and Burden of Child and Adolescent Mental Disorder. In: Remschmidt H, Nurcombe B, Belfer ML, et al., eds. The Mental Health of Children and Adolescents: An Area of Global Neglect. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2007. p. 27-42.
- Krueger RF, Bezdjian S. [Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11](#). World Psychiatry. 2009;8:3-6.
- Mehler-Wex C, Kolch M. [Depression in children and adolescents](#). Dtsch Arztebl Int. 2008;105:149-55.
- Coghill D, Bonnar S, Duke SL, Graham J, Seth S. Child and adolescent psychiatry. New York: Oxford University Press; 2009.
- American Psychiatric Association (APA). Issues pertinent to a developmental approach to bipolar disorder in DSM-5; 2010. <http://www.dsm5.org/Proposed%20Revision%20Attachments/APA%20Developmental%20Approaches%20to%20Bipolar%20Disorder.pdf>.
- World Health Organization (WHO). The world health report: 2001: Mental health: new understanding, new hope. Geneva: WHO; 2001.
- American Psychiatric Association (APA). DSM 5 Development. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence; 2010. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/InfancyChildhoodAdolescence.aspx>.
- 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;61:459-67.
- Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, et al. [How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates](#). Biol Psychiatry. 2005;58:583-8.
- 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;7:483-96.
- Maj M. [The aftermath of the concept of 'psychiatric comorbidity'](#). Psychother Psychosom. 2005;74:67-8.
- Garber J, Horowitz JL. Depression in children. In: Gotlib HI, Hammen CI. Handbook of depression. New York, NY: Guilford Press; 2002. p. 510-40.
- Kashani JH, Allan WD, Beck NC Jr, Bledsoe Y, Reid JC. [Dysthymic disorder in clinically referred preschool children](#). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36:1426-33.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. [Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II](#). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35:1575-83.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. [Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I](#). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35:1427-39.
- Bahls SC. [Epidemiology of depressive symptoms in adolescents of a public school in Curitiba, Brazil](#). Rev Bras Psiquiatr. 2002;24:63-7.
- Domalanta DD, Risser WL, Roberts RE, Risser JM. [Prevalence of depression and other psychiatric disorders among incarcerated youths](#). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2003;42:477-84.
- McManus M, Alessi NE, Grapentine WL, Brickman A. [Psychiatric disturbance in serious delinquents](#). J Am Acad Child Psychiatry. 1984;23:602-15.
- Teplin LA, Abram KM, McClelland GM, Dulcan MK, Mericle AA. [Psychiatric disorders in youth in juvenile detention](#). Arch Gen Psychiatry. 2002;59:1133-43.
- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. [Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course](#). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995;34:454-63.
- Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. [National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth](#). Arch Gen Psychiatry. 2007;64:1032-9.
- Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. [Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis](#). Bipolar Disord. 2008;10:194-214.
- Tramontina S, Schmitz M, Polanczyk G, Rohde LA. [Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings](#). Biol Psychiatry. 2003;53:1043-9.
- Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. [Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder](#). Bipolar Disord. 2001;3:202-10.

32. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
33. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. *Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*. 2006;163:240-6.
34. Birmaher B. *Longitudinal course of pediatric bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*. 2007;164:537-9.
35. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN, Gotlib IH. *Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults*. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1584-91.
36. Sander JB, McCarty CA. *Youth depression in the family context: familial risk factors and models of treatment*. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2005;8:203-19.
37. Nielsen J, Homma A, Bertelsen A. *Cytogenetic investigation in twins with manic-depressive disorders (22 monozygotic and 27 dizygotic twin pairs)*. *Br J Psychiatry*. 1977;130:352-4.
38. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. *Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders*. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:923-9.
39. Fukuo Y, Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, et al. *Serotonin 6 receptor gene and mood disorders: case-control study and meta-analysis*. *Neurosci Res*. 2010;67:250-5.
40. Serretti A, Mandelli L. *The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions*. *Mol Psychiatry*. 2008;13:742-71.
41. Ueno S. *Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporters in mental disorders*. *J Med Invest*. 2003;50:25-31.
42. Krishnan V, Nestler EJ. *The molecular neurobiology of depression*. *Nature*. 2008;455:894-902.
43. Morilak DA, Frazer A. *Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:193-218.
44. Ressler KJ, Nemeroff CB. *Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders*. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:2-19.
45. Cereseto M, Ferrero A. *New perspectives of the mechanism of action of antidepressants arising from genomic theory of depression*. *Vertex*. 2003;14:30-5.
46. Lee S, Jeong J, Kwak Y, Park SK. *Depression research: where are we now?* *Mol Brain*. 2010;3:8.
47. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Redmond DE, Leckman JF, Maas JW, et al. *Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long-term desipramine treatment*. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38:1334-40.
48. Hyman S. *Mental illness: genetically complex disorders of neural circuitry and neural communication*. *Neuron*. 2000;28:321-3.
49. Cordeiro ML, Gundersen CB, Umbach JA. *Lithium ions modulate the expression of VMAT2 in rat brain*. *Brain Res*. 2002;953:189-94.
50. Cordeiro ML, Gundersen CB, Umbach JA. *Convergent effects of lithium and valproate on the expression of proteins associated with large dense core vesicles in NGF-differentiated PC12 cells*. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:39-44.
51. Cordeiro ML, Umbach JA, Gundersen CB. *Lithium ions up-regulate mRNAs encoding dense-core vesicle proteins in nerve growth factor-differentiated PC12 cells*. *J Neurochem*. 2000;75:2622-5.
52. Nestler EJ. *Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction*. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:119-28.
53. Umbach JA, Zhao Y, Gundersen CB. *Lithium enhances secretion from large dense-core vesicles in nerve growth factor-differentiated PC12 cells*. *J Neurochem*. 2005;94:1306-14.
54. Schwartz JH. *Axonal transport: components, mechanisms, and specificity*. *Annu Rev Neurosci*. 1979;2:467-504.
55. Schwartz JH, Goldman JE, Ambron RT, Goldberg DJ. *Axonal transport of vesicles carrying (3H)serotonin in the metacerebral neuron of *Aplysia californica**. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1976;40:83-92.
56. Puig-Antich J, Goetz R, Davies M, Tabrizi MA, Novacenko H, Hanlon C, et al. *Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression. IV. Sleep-related plasma concentrations in a drug-free, fully recovered clinical state*. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:479-83.
57. Puig-Antich J, Goetz R, Davies M, Fein M, Hanlon C, Chambers WJ, et al. *Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression. II. Sleep-related plasma concentrations during a depressive episode*. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:463-6.
58. Rogness GA, Javors MA, Pliszka SR. *Neurochemistry and child and adolescent psychiatry*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:765-81.
59. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. *How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions*. *Endocr Rev*. 2000;21:55-89.
60. Sapolsky RM. *The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death*. *Biol Psychiatry*. 2000;48:755-65.
61. Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. *Epigenetic inheritance during the cell cycle*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:192-206.
62. Volpe TA, Kidner C, Hall IM, Teng G, Grewal SI, Martienssen RA, et al. *Regulation of heterochromatic silencing and histone H3 lysine-9 methylation by RNAi*. *Science*. 2002;297:1833-7.
63. Rakan V, Whitelaw E. *Transgenerational epigenetic inheritance*. *Curr Biol*. 2003;13:R6.
64. Razin A, Riggs AD. *DNA methylation and gene function*. *Science*. 1980;210:604-10.
65. Allen EG, He W, Yadav-Shah M, Sherman SL. *A study of the distributional characteristics of FMR1 transcript levels in 238 individuals*. *Hum Genet*. 2004;114:439-47.
66. Osterlund C, Spencer RL. *Corticosterone pretreatment suppresses stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity via multiple actions that vary with time, site of action, and de novo protein synthesis*. *J Endocrinol*. 2011;208:311-22.
67. Daniels WM, Fairbairn LR, van Tilburg G, McEvoy CR, Zigmond MJ, Russell VA, et al. *Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 1(7) glucocorticoid receptor promoter region*. *Metab Brain Dis*. 2009;24:615-27.
68. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). *Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:11:1503-26.
69. Coppen A. *Depression as a lethal disease: prevention strategies*. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl:37-45.
70. Kye CH, Waterman GS, Ryan ND, Birmaher B, Williamson DE, Iyengar S, et al. *A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1139-44.
71. Emslie GJ, Ryan ND, Wagner KD. *Major depressive disorder in children and adolescents: clinical trial design and antidepressant efficacy*. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:14-20.
72. Hjalmarsson L, Corcos M, Jeammet P. *Selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder in children and adolescents (ratio of benefits/risks)*. *Encephale*. 2005;31:309-16.
73. Thomas T, Stansifer L, Findling RL. *Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents*. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58:173-87, xii.
74. Jefferson JW. *A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium-treated patients*. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1153-7.
75. Madaan V, Chang KD. *Pharmacotherapeutic strategies for pediatric bipolar disorder*. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1801-19.

76. Wink LK, Erickson CA, McDougle CJ. [Pharmacologic treatment of behavioral symptoms associated with autism and other pervasive developmental disorders](#). *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:529-38.
77. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. [Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting](#). *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:433-51.
78. Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. [Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures](#). *J Neurosci*. 2004;24:5603-10.
79. Boer U, Alejel T, Beimesche S, Cierny I, Krause D, Knepel W, et al. [CRE/CREB-driven up-regulation of gene expression by chronic social stress in CRE-luciferase transgenic mice: reversal by antidepressant treatment](#). *PLoS One*. 2007;2:e431.
80. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM, et al. [Neurobiology of depression](#). *Neuron*. 2002;34:13-25.
81. Patterson SL, Pittenger C, Morozov A, Martin KC, Scanlin H, Drake C, et al. [Some forms of cAMP-mediated long-lasting potentiation are associated with release of BDNF and nuclear translocation of phospho-MAP kinase](#). *Neuron*. 2001;32:123-40.
82. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. [Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities](#). *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:174-81.

Correspondência:
Mara Lucia Cordeiro
Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe
Av. Silva Jardim, 1632
CEP 80250-120 - Curitiba, PR
Tel: (41) 3310.1036
Fax: (41) 3322.1446
E-mail: mcordeiro@pelepequenoprincipe.org.br