

TRANSTORNO DISRUPTIVO DA DESREGULAÇÃO DO HUMOR

Edição 2016

**Florian Daniel Zepf, Caroline Sarah Biskup,
Martin Holtmann, & Kevin Runions**

Editores: Alexandre de Aquino Câmara e Letícia Coelho Cavalcante

Tradutores: Pedro Henrique Veras Reis e Thalita Fernandes Facundo Maia



Florian Daniel Zepf
Presidente e Professor de Psiquiatria da Infância e Adolescência em Winthrop, Centro e Disciplina de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Psicossomática e Psicoterapia; Universidade da Austrália Ocidental. Diretor Clínico e Chefe do Departamento de Serviços Especializados de Saúde Mental da Infância e Adolescência. Universidade da Austrália Ocidental, Perth, Austrália.
Conflito de interesses: prêmios irrestritos da Associação Americana de Psiquiatria, do Instituto Americano de Psiquiatria de Pesquisa e Educação e da AstraZeneca (o Prêmio Young Minds em Psiquiatria).

Esta publicação destina-se a profissionais em formação ou prática em saúde mental e não ao público em geral. As opiniões expressas são de responsabilidade dos autores e não representam necessariamente as opiniões do editor ou da IACAPAP. Esta publicação procura descrever os melhores tratamentos e práticas com base nas evidências científicas disponíveis no momento da redação, conforme avaliado pelos autores e pode mudar como resultado de novas pesquisas. Os leitores precisam aplicar esse conhecimento aos pacientes de acordo com as diretrizes e leis do seu país de prática. Alguns medicamentos podem não estar disponíveis em alguns países e os leitores devem consultar o medicamento específico, uma vez que nem todas as dosagens e efeitos indesejados são mencionados. Organizações, publicações e sites são citados ou vinculados a ilustrar questões ou como fonte de informações adicionais. Isso não significa que os autores, o Editor ou a IACAPAP endossam seu conteúdo ou recomendações, que devem ser avaliadas criticamente pelo leitor. Os sites também podem mudar ou deixar de existir.

©IACAPAP 2016. Esta é uma publicação de acesso aberto sob a [Creative Commons Attribution Non-commercial License](#). Uso, distribuição e reprodução em qualquer meio são permitidos sem autorização prévia, desde que o trabalho original seja devidamente citado e o uso não seja comercial.

Citação sugerida: Zepf FD, Biskup CS, Holtmann M, Runions K. Disruptive mood dysregulation disorder. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. (edição em Português; Dias Silva F, ed) Genebra: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2016.

Embora a irritabilidade e as explosões de raiva não sejam incomuns em jovens, a sua cronicidade e intensidade para além do padrão de desenvolvimento podem ser um desafio para pacientes, pais e aqueles que trabalham com crianças. A irritabilidade severa é uma das razões mais comuns para a procura por serviços de saúde mental (Stringaris, 2011), e a desregulação emocional e comportamental são comumente observadas entre os jovens encaminhados para os serviços. Esses sintomas podem estar presentes em uma variedade de transtornos, incluindo transtorno opositor desafiador (TOD), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), transtorno bipolar e transtorno depressivo (Bertocci et al, 2014; Brotman et al, 2006; Stringaris & Goodman, 2009). A nova categoria diagnóstica de transtorno disruptivo da desregulação do humor (TDDH) foi introduzida no DSM-5 para resolver este problema. Embora TDDH tem sido controverso conforme indexado por discussões na mídia, bem como entre clínicos e pesquisadores, um conjunto crescente de evidências sugere que esta condição tem uma etiologia distinta, resultados de desenvolvimento divergentes e diferenças em neurobiologia do transtorno bipolar pediátrico, TDAH e TOD.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

O TDDH como categoria diagnóstica foi introduzido após controvérsia sobre diagnóstico de transtorno bipolar pediátrico que levou à identificação da síndrome, inicialmente chamada de “desregulação severa do humor”. Desregulação severa do humor como fenótipo clínico foi descrito por [Leibenluft et al em 2003](#), que definiu irritabilidade e hiperexcitação crônica (não episódica) e grave sem as características eufóricas e grandiosas que são a marca registrada do transtorno bipolar. O TDDH foi introduzido no DSM-5 para disponibilizar um diagnóstico que explicasse explosões severas de temperamento desproporcionais ao contexto, que não são consistentes com o nível de desenvolvimento da criança, e que ocorrem em média três ou mais vezes por semana. Um estudo de revisão de prontuários observou que pacientes com TDDH tinham uma média de 4 acessos de raiva por semana (Tufan et al, 2016). Entre as birras, a criança deve mostrar irritabilidade crônica – explosões de raiva, aborrecimento e sensibilidade (Stringaris, 2011). A Tabela E.3.1 resume os critérios diagnósticos para TDDH, incluído no capítulo sobre transtornos depressivos do DSM-5.

Ao contrário das crianças e adolescentes com transtorno bipolar – que apresentam períodos distintos de humor deprimido e de mania ou hipomania – pacientes com TDDH não apresentam episódios bem definidos. De acordo com o DSM-5, um episódio é caracterizado por um período distinto de mudança de humor diferente do humor habitual da pessoa, durando pelo menos uma semana para mania ou quatro dias para hipomania. Esses episódios discretos são separados por períodos de eutímia ou sintomas subsindrômicos. TDDH, ao contrário, requer persistência do estado de humor anormal. De acordo com o DSM-5, um diagnóstico de TDDH não pode ser feito antes dos 6 ou após os 10 anos de idade. Antes dos 6 anos de idade, as explosões de raiva são normais ([Wakschlag et al, 2012](#)) e os limites dos acessos de raiva clinicamente preocupantes não estão claros. É importante ressaltar que os critérios do DSM-5 indicam que um diagnóstico de TDDH não pode ser feito concomitantemente com TOD, transtorno bipolar ou transtorno explosivo intermitente.

Apoio à pesquisa do Ministério Federal Alemão de Economia e Tecnologia da União Europeia, da Sociedade Alemã de Pediatria Social e Medicina do Adolescente, da Fundação Paul e Ursula Klein, do Dr. August Scheidel Foundation, o Telethon Perth Children’s Hospital Research Fund (TPCHRF) e o IZKF da Universidade RWTH Aachen, apoio de viagens da Fundação GlaxoSmithKline. Subsídio educacional irrestrito, apoio de viagem e honorários de palestrantes da Shire Pharmaceuticals; taxas editoriais da Co-Action Publishing (Suécia); apoio da Raine Foundation for Medical Research (Raine Visiting Professorship).

Caroline Sarah Biskup
Clínica de Psiquiatria da infância e adolescência, Psicossomática e Psicoterapia, Hospital Universitário de RWTH Aachen, Aachen, Alemanha.
Conflito de interesses: Nenhum divulgado.

Martin Holtmann
LWL-University Hospital fHospital Universitário LWL de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Universidade de Bochum, Hamm, Alemanha.
Conflito de interesses: Função de consultoria e aconselhamento para Lilly, Condado e Medice; Apoio ou pagamento para falar em conferência por Bristol-Myers Squibb, Lilly, Medice, Neuroconn e Shire.

Kevin Runions
Centro e Disciplina de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Psicossomática e Psicoterapia; Escola de Psiquiatria e Clínica de Neurociências; Escola de Pediatria e Saúde Infantil, Universidade da Austrália Ocidental, Perth, Austrália; Instituto Teleton Kids, Perth, Austrália.
Conflito de interesses: nenhum divulgado

Tabela E.3.1 Critérios diagnósticos do DSM-5 para transtorno disruptivo da desregulação do humor

Acessos de Raiva recorrentes e graves em resposta a estressores comuns, que são:

- Em média, três ou mais vezes por semana
- Explosões de temperamento são inconsistentes com o nível de desenvolvimento
- Entre as explosões, o humor é persistentemente irritável ou raivoso, na maior parte do dia e quase todos os dias.

O início dos sintomas deve ocorrer antes dos 10 anos de idade

Os sintomas devem estar presentes há 12 ou mais meses

Os sintomas não devem estar ausentes por três ou mais meses consecutivos

As crianças devem ter entre 6 e 18 anos de idade

Os sintomas devem estar presentes em pelo menos dois dos três ambientes (casa, escola, situações sociais) e serem graves em pelo menos um ambiente

Os sintomas não são melhor explicados por outro distúrbio médico, não são manifestação de abuso de substâncias ou condição médica, os critérios para episódio maniaco/hipomaniaco não foram atendidos por mais de um dia e os comportamentos não ocorrem apenas durante um episódio de transtorno depressivo maior.

Embora esta categoria diagnóstica pareça ter validade aparente, há debate sobre sua validade clínica e utilidade. Uma justificativa para introduzir este diagnóstico pode ter sido para resolver a controvérsia e possível uso indevido do diagnóstico de transtorno bipolar pediátrico, particularmente nos EUA, e para codificar a construção de desregulação severa do humor (McGough, 2014). No entanto, o conceito foi criticado por não ter confiabilidade diagnóstica estabelecida e evidências de pesquisa - muito do que se sabe sobre o TDDH deriva de estudos que examinam desregulação do humor. Argumentou-se que o TDDH não deveria ser incorporado na CID-11. Em seu lugar, foi proposto adicionar um especificador ao TOD indicando se há irritabilidade crônica (Lochman et al, 2015).

Alguns pesquisadores usaram a Lista de Verificação do Comportamento Infantil (CBCL) (Achenbach, 1991) para capturar um fenótipo mostrando ampla sobreposição entre os comportamentos observados no TDDH e desregulação severa do humor (por exemplo, Diler et al, 2009; Holtmann e outros, 2008; Volk e Todd, 2007). O perfil de “desregulação” do CBCL encapsula um fenótipo misto de graves problemas comportamentais e desregulações afetivas, incluindo irritabilidade, agressão, “tempestades afetivas”, hiperexcitação, e instabilidade de humor. Este perfil é caracterizado por pontuações extremas simultâneas nas escalas de síndrome CBCL “ansioso/deprimido”, “problemas de atenção” e “comportamento agressivo”. Grande parte da nossa compreensão atual do TDDH depende de inferência da pesquisa sobre esse construto.

EPIDEMIOLOGIA

A maior parte do que sabemos sobre o TDDH foi inferido de pesquisas na desregulação severa do humor, embora o limite superior de idade colocado no seu início difere entre TDDH (10 anos) e desregulação severa do humor (12 anos). O estudo longitudinal sobre desregulação severa do humor indicou que

A irritabilidade severa é um dos motivos mais comuns para procura dos serviços de saúde mental.

97% dos jovens que preenchiam critérios diagnósticos para essa condição também preenchiam critérios para TDDH; o restante só não atendeu aos critérios devido à idade de início de 10 ou 11 anos (Deveney et al, 2015). Além disso, um diagnóstico de desregulação severa do humor requer sintomas de hiperexcitação, enquanto o TDDH não, com a ressalva que os médicos possam atribuir um diagnóstico simultâneo de TDAH, se necessário.

Uma prevalência de TDDH em 3 meses de 8,2% foi observada em crianças americanas de 6 anos sem diferenças de sexo ou etnia (Dougherty et al, 2014). O estudo de Copeland et al (2013) ilustra a prevalência da sintomatologia de TDDH numa grande amostra epidemiológica, incluindo cortes em idade pré-escolar e escolar. Entre as crianças em idade escolar, quase metade apresentou graves explosões de raiva durante os 3 meses anteriores à avaliação. A aplicação do critério de frequência reduziu a prevalência para 6-7%; a aplicação do critério de duração reduziu a taxa para 1,5-2,8%.

Quando todos os critérios de TDDH foram aplicados, a prevalência foi de cerca de 1%. Pesquisas que utilizam o “perfil de desregulação” do CBCL resultam em estimativas comparáveis de prevalência: 1-2% em amostras epidemiológicas (Volk & Todd, 2007; Holtmann et al, 2007; Hudziak et al, 2005), 6-7% em amostras de clínicas psiquiátricas infantis e 13-20% em crianças com TDAH (Holtmann et al, 2008).

CURSO E DESFECHO

Poucos estudos examinaram a estabilidade do TDDH ao longo do tempo. A estabilidade pode ser maior na infância do que na adolescência: mais de 80% das crianças que atendem aos critérios para TDDH aos 9 anos também preenchiam os critérios aos 6 anos (Dougherty et al, 2016). Por outro lado, um estudo com 200 adolescentes diagnosticados com desregulação severa do humor descobriu que menos da metade preenchia os critérios no acompanhamento (Deveney et al, 2015).

Crianças diagnosticadas com TDDH aos 6 anos apresentam risco aumentado de transtorno de depressão e TDAH aos 9 anos; o risco de sintomas de transtorno de comportamento disruptivo também foi elevado para essas crianças (Dougherty et al, 2016). O status do TDDH infantil também prevê problemas subsequentes de relacionamento entre pares, aumento da exclusão de pares e vitimização (ou seja, sofrer bullying) e mais uso de agressão relacional (Dougherty et al, 2016). Mais tarde na infância, o diagnóstico de TDDH em 10 a 16 anos previu uma série de problemas subsequentes na idade adulta jovem (Copeland et al, 2014). Em comparação com os não casos e com um grupo de comparação psiquiátrica, aqueles que preencheram os critérios para TDDH corriam maior risco de doenças graves quando adultos jovens, doenças sexualmente transmissíveis, outros transtornos psiquiátricos não relacionados a substâncias, uso de nicotina, contato com a polícia, pobreza, não obtenção de diploma do ensino médio e nenhuma frequência à faculdade.

A irritabilidade severa é um dos motivos mais comuns para apresentação aos serviços de saúde mental.

Embora o diagnóstico de TDDH tenha surgido de pesquisas sobre transtorno bipolar (ver Avaliação e Diagnóstico Diferencial, abaixo) pacientes com TDDH ou desregulação do humor não mostraram risco aumentado de doença bipolar posterior (Brotman e outros, 2006; Stringaris et al, 2009), mas apresentam um risco aumentado de transtorno depressivo (Krieger et al, 2013). Por isso, a classificação do TDDH está no capítulo dos transtornos depressivos do DSM-5. Isto também é apoiado por estudos que concluem que as crianças com explosões de temperamento graves raramente apresentam sintomas de transtorno bipolar (Roy et al, 2013, Mikita & Stringaris, 2013). Da mesma forma, a desregulação severa do humor é associada a sintomas depressivos e de ansiedade mais tarde na idade adulta (Brotman e outros, 2006; Stringaris et al, 2009). O transtorno bipolar é encontrado com menos frequência em famílias de crianças com desregulação severa do humor do que em famílias de crianças com transtorno bipolar em populações comunitárias e clínicas (Brotman et al, 2007; Leibenluft, 2011). Um acompanhamento de 2 anos de jovens com desregulação severa do humor mostrou que eles apresentam taxas mais baixas de episódios maníacos, hipomaníacos ou episódios mistos do que pacientes com transtorno bipolar (Stringaris et al, 2010).

O acompanhamento de longo prazo de crianças capturadas pelo perfil de “desregulação” do CBCL sugere que os jovens adultos com um perfil positivo de “desregulação” do CBCL na infância correm maior risco de uso de substâncias, transtornos de humor e conduta, ideação suicida e tentativas de suicídio, mas não para transtorno bipolar. Além disso, mostraram um prejuízo acentuado no funcionamento geral (Althoff et al, 2010; Holtmann et al, 2011a). O perfil de “desregulação” do CBCL pode ser uma ferramenta valiosa para identificar pacientes com problemas graves de humor. Pontuações altas podem indicar resultados ruins, como uso de substâncias, suicídio e comprometimento funcional (Holtmann et al, 2011; Jucksch et al, 2011).

AValiação e Diagnóstico Diferencial

Conforme observado na introdução, os principais sintomas do TDDH – irritabilidade e explosões de temperamento – estão frequentemente presentes em indivíduos que sofrem de transtorno bipolar, TDAH e TOD, entre outros. Além disso, o TDDH comumente se sobrepõe a outros transtornos. Por exemplo, Copeland et al (2013) observaram uma taxa de 63 a 92% que se sobrepõem a outros diagnósticos; Fristad e seus colegas (2016) destacaram a alta sobreposição de variáveis clínicas e de base de dados demográficos com Transtorno bipolar sem outra especificação. Assim, a avaliação e o diagnóstico diferencial de crianças com TDDH são difíceis.

Uma revisão de prontuários encontrou uma idade média de início de 4,9 anos (Tufan et al, 2016). Este estudo também fornece informações sobre os desafios do diagnóstico: o consenso poderia não ser alcançado em mais de 20% dos pacientes. As razões mais comuns para isso foram se os sintomas ocorreram em mais de um ambiente e se houve raiva ou outras valências de humores negativos entre os acessos de raiva. Outras fontes de discordância estão relacionadas à frequência dos acessos de raiva, gravidade dos acessos de raiva e duração dos sintomas. Holtmann e seus colegas (2011b) estabeleceram que um subconjunto de 5 itens do Questionário de Pontos Fortes e Dificuldades poderia ser uma medida de triagem válida.

Quem são as crianças com desregulação severa do humor?

Essas crianças explosivas não são uma novidade. Um olhar mais atento aos diagnósticos tradicionais que se aplicam a este grupo da juventude nos dá ainda mais entendimento. Embora não haja nenhuma diferença significativa nas taxas de TDAH entre crianças com um fenótipo estreito de transtorno bipolar e aqueles com desregulação severa do humor (60,6% e 86,7%, respectivamente), mais do que o dobro do número de crianças com desregulação severa do humor tem transtorno oppositor desafiador (39,4% versus 83,3%) [...] Se reformularmos crianças com desregulação severa do humor como crianças com TDAH combinado e transtorno oppositor desafiador, descobrimos que já temos considerável conhecimento sobre eles. Por exemplo, estudos de acompanhamento não relatam taxas excessivas de fenótipo estreito de transtorno bipolar em crianças com TDAH mais transtorno oppositor desafiador. No entanto, transtorno de conduta (TC) e, posteriormente, comportamento antissocial/criminalidade e abuso de substâncias são as infelizes consequências do TDAH combinados com o transtorno oppositor desafiador” (Carlson, 2007).

TDDH e transtorno bipolar

Atribuição do diagnóstico de transtorno bipolar a crianças e adolescentes com irritabilidade crônica, mas sem episódios distintos de mania, foi controverso. O debate não é apenas acadêmico: ampliando o construto diagnóstico resultou em mudanças dramáticas na prática clínica. Por exemplo, entre 1993 e 2003, o número de adultos diagnosticados com transtorno bipolar nos EUA dobrou, mas aumentou 40 vezes em pessoas com menos de 20 anos (Blader & Carlson, 2007; Moreno et al, 2007); esta mudança foi acompanhada por um grande aumento na prescrição de medicamentos antipsicóticos para jovens (Olfson et al, 2006). Os dados sugerem que o alargamento do constructo bipolar nos EUA foi a explicação: por exemplo, James et al (2014) observaram uma diferença de 70 vezes nas altas hospitalares para transtorno bipolar nos EUA e no Reino Unido, indicando diferentes práticas diagnósticas.

De acordo com as diretrizes do Instituto Nacional Britânico de Saúde e Excelência Clínica, um diagnóstico de transtorno bipolar em crianças só deve ser feito se o paciente tiver história de episódios maníacos ou hipomaníacos de acordo com critérios diagnósticos relevantes, incluindo duração e frequência de tais episódios (Baroni et al, 2009). Ou seja, o transtorno bipolar não deve ser diagnosticado na ausência de episódios caracterizados por uma mudança distinta no humor e concomitante mudanças no comportamento e na cognição. A visão tradicional e a visão representada no DSM-5, é que o transtorno bipolar pode ocorrer em crianças pré-púberes, mas muito raramente, tornando-se cada vez mais prevalente durante a adolescência, e que os sintomas nos jovens são basicamente iguais aos dos adultos.

TDDH e os transtornos disruptivos do comportamento

A presença de irritabilidade e temperamento explosivo levou alguns pesquisadores e médicos a argumentarem que não há uma demarcação clara entre TDDH, TOD e transtorno de conduta (Axelson, 2013). Os defensores desta visão sustentam que o transtorno bipolar é frequentemente diagnosticado erroneamente como TDAH ou em comorbidade com este. (Biederman et al, 1998). O TDAH parece ter uma considerável sobreposição de sintomas com o transtorno bipolar em crianças e adolescentes, como pode ser visto na Figura E.3.1 (Zepf, 2009), embora a irritabilidade no transtorno bipolar seja episódica, ao contrário do TDDH, onde é crônica.

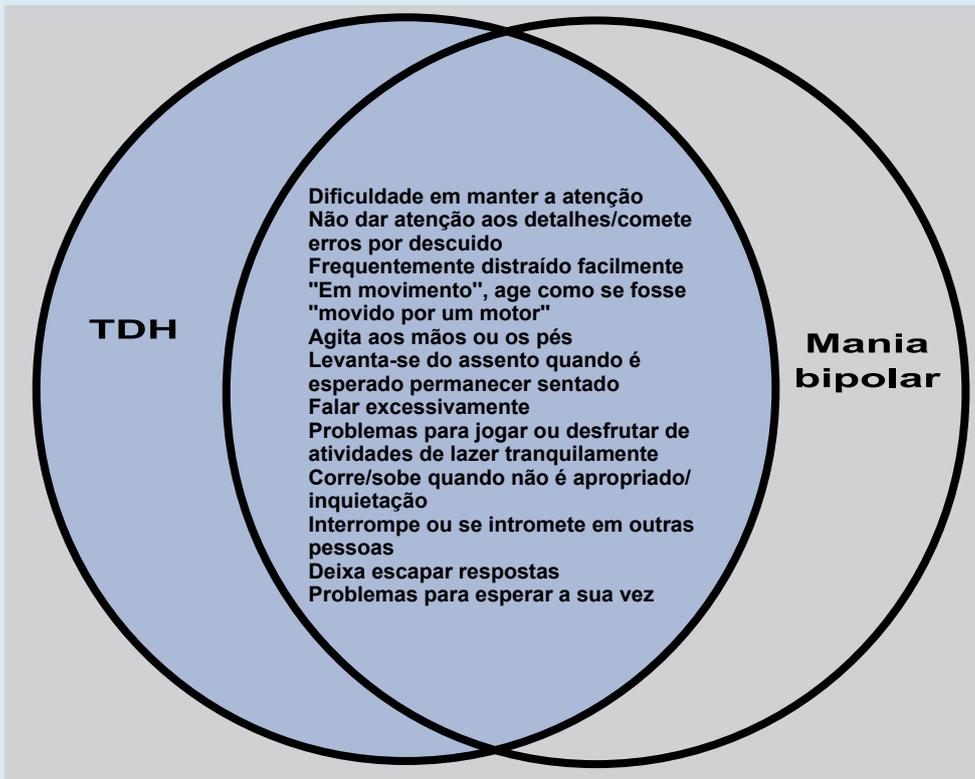
Lochman et al (2015) argumentam que a CID-11 não deveria incorporar a categoria TDDH, propondo, em vez disso, fazer um diagnóstico de TOD e adicionar um especificador indicando irritabilidade crônica ou raiva. Este argumento é reforçado pela descoberta de que 92% das crianças de 6 a 12 anos que atenderam aos critérios de TDDH em uma amostra da população geral também atenderam aos critérios de TOD, e 66% destas com TOD também apresentava sintomas de TDDH (Mayes et al, 2016). Deveney et al (2015) relataram que mais de 80% de sua amostra de adolescentes que atendeu aos critérios de desregulação severa do humor também preencheu os critérios para TOD ou TDAH. No entanto, outros dados indicam que TDDH e TOD mostram uma sobreposição mais modesta (55%) e que TDDH prevê prejuízo maior do que aquele esperado para o TOD (Dougherty et al, 2014).



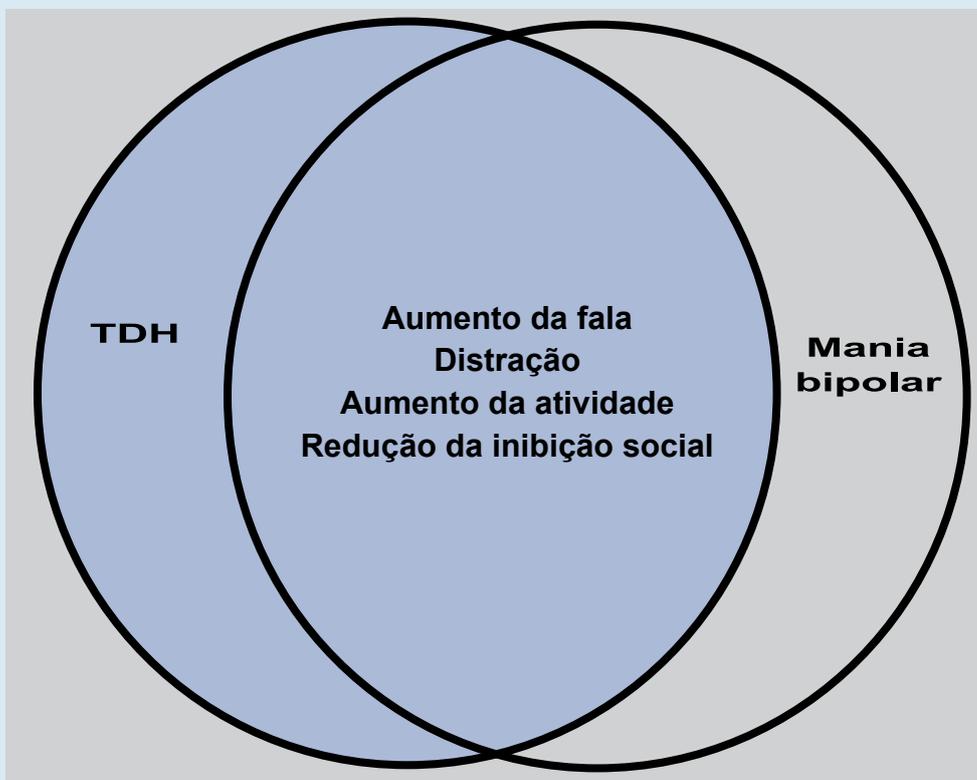
[Clique na imagem para visualizar uma breve entrevista em vídeo com Dra. Ellen Leibenluft sobre transtorno bipolar na infância resumindo a relação entre irritabilidade crônica e problemas de desregulação crônica do humor, e como esses problemas diferem do transtorno bipolar em crianças.](#)

Figura E.3.1: Sobreposição de diagnóstico de episódios maníacos e TDAH

Sintomas de TDAH do DSM-IV que também podem ser observados em um episódio maníaco



Sintomas de um episódio maníaco do DSM-IV que também podem ser observados no TDAH



Zepf, 2009, adaptado com permissão de Wingo & Ghaemi, ©2007, Physicians Postgraduate Press e Kent & Craddock, Journal of Affective Disorder, 73:211-221, ©2003, com permissão da Elsevier.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A literatura sobre preditores de desenvolvimento do TDDH está em sua infância. Dougherty et al (2014) examinaram os preditores de TDDH entre 3 e 6 anos. Eles notaram que apenas a “extroversão” temperamental (uma construção que reflete altos níveis de atividade, busca de recompensa, baixa timidez e impulsividade) e transtorno por uso de substâncias ao longo da vida dos pais previram o diagnóstico de TDDH aos 6 anos. Em um estudo, participantes que exibiram um fenótipo de “desregulação” na CBCL tiveram aumento nas concentrações da proteína C reativa e da albumina, levantando a possibilidade de uma diátese inflamatória (Holtmann et al, 2013).

Até o momento, poucos estudos foram conduzidos para esclarecer os fatores familiares, sociais ou ecológicos que possam contribuir para o desenvolvimento do TDDH. A revisão do gráfico por Tufan e colegas (2016) indicou que três quartos dos pacientes com TDDH tinham histórias familiares envolvendo problemas de saúde mentais dos pais, incluindo transtorno depressivo maior, TDAH e transtorno de ansiedade (56%, 25% e 17% respectivamente). Embora a depressão materna tenha sido associada à irritabilidade em crianças com TOD (Krieger et al, 2013), nenhum estudo encontrou evidências de um papel da depressão ou de outras psicopatologias parentais no TDDH (por exemplo, Axelson et al, 2012). Os pais de crianças com TDDH demonstraram ser mais hostis e críticos nas interações com seus filhos, mas isso pode refletir processos bidirecionais pai-filho (Dougherty et al, 2014). Uma história de transtorno por uso de substâncias ao longo da vida também foi implicada. Em comparação com crianças diagnosticadas com transtorno bipolar sem outra especificação, as crianças com TDDH são menos propensas a ter um pai com transtorno bipolar (Fristad et al, 2016).

Trauma interpessoal e exposição a eventos traumáticos são amplamente reconhecidos como estando associados à desregulação afetiva em geral (Dvir et al, 2014), mas até o momento nenhum estudo examinou trauma ou eventos relacionados, incluindo abuso e negligência como fatores de risco para TDDH. Maus tratos infantis e abuso físico são fatores de risco conhecidos para os tipos de vieses de processamento afetivo observados em desregulação severa do humor e TDDH (ver próxima seção) (Leibenluft & Stoddard, 2013). No entanto, os estudos empíricos ainda não se concentraram em saber se esses fatores estão particularmente implicados no TDDH. Claramente, mais pesquisas são necessárias para estabelecer uma imagem melhor da etiologia do TDDH.

Neurociência Socioafetiva e Cognitiva

Há um crescente corpo de pesquisas examinando a neurobiologia subjacente ao processamento de informações sociais e emocionais envolvidas na regulação emocional associada à desregulação severa do humor, particularmente em comparação com outros diagnósticos como transtorno bipolar. Grande parte desta pesquisa tem focado na resposta a estímulos carregados de emoção, principalmente do rosto humano. A desregulação severa do humor e o transtorno bipolar compartilham aspectos sociais comuns, déficits cognitivos no processamento de informações afetivas do rosto humano, mostrando menos precisão na rotulagem de expressões e menos sensibilidade no reconhecimento de emoções nas

expressões faciais em relação a controles saudáveis. Há alguma evidência do processamento tendencioso de rostos, particularmente, ameaçadores (Hommer et al, 2014). Em relação a rostos amedrontados, pesquisa de ressonância magnética funcional de pacientes com desregulação severa do humor mostram ativação neural diferenciada da região posterior do córtex cingulado, ínsula posterior e lobo parietal inferior (Thomas et al, 2013). Pesquisas futuras precisam examinar se essas tendências são específicas do TDDH/desregulação severa do humor ou refletem uma psicopatologia comórbida, por exemplo, com o TOD.

Em comparação com indivíduos com transtorno bipolar, aqueles com TDDH mostram flexibilidade cognitiva diminuída, conforme avaliado por uma tarefa de aprendizagem reversa (Adleman et al, 2012), e fraca inibição motora (Deveney et al, 2012). Essas características são compartilhadas com pacientes com TDAH, no entanto, esta sobreposição pode ser responsável por estas características (Uran & Kiliç, 2015).

Em resumo, no estágio atual, pode-se concluir que mecanismos relacionados à sintomatologia da desregulação severa do humor são diferentes entre pacientes com desregulação severa do humor, transtorno bipolar e pessoas saudáveis, o que pode ser importante para o desenvolvimento de intervenções farmacológicas.

TRATAMENTO

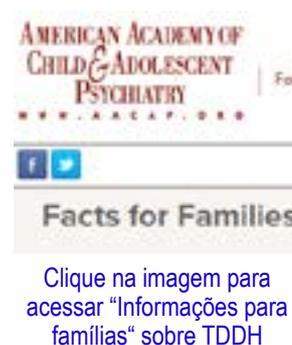
Como o TDDH é uma inclusão muito recente na taxonomia, há poucos ensaios clínicos que possam orientar a prática clínica. Portanto, a maior parte das recomendações de manejo são extrapoladas de estudos que tratam de transtornos relacionados, como desregulação severa do humor, TOD e depressão (Roy et al, 2014).

Terapia comportamental

Scott e O'Connor (2012) investigaram os efeitos do treinamento parental e terapia cognitivo-comportamental em crianças de 4 a 6 anos que apresentaram subtipos de desregulação emocional (definida como irritável e/ou prejudicial) de TOD em comparação com pacientes com TOD sem esse perfil. Embora as crianças fossem muito jovens para atender aos critérios diagnósticos de desregulação severa do humor ou TDDH, o estudo mostrou que crianças pequenas com desregulação emocional eram mais sensíveis às mudanças parentais e mostraram efeitos de tratamento mais robustos do que as crianças sem esses sintomas.

Tratamento farmacológico

Dada a alta comorbidade do TDDH com o TDAH, os estimulantes têm sido estudados como um possível tratamento (Posner et al, 2014). Medicamentos que melhoram irritabilidade e humor deprimido podem ser valiosos – todos usados “off label”. Antipsicóticos de segunda geração, como a risperidona, também têm sido usados. Um RCT duplo-cego do tratamento com lítio não reduziu os sintomas em pacientes hospitalizados com desregulação severa do humor (Dickstein et al, 2009).



Krieger e colegas (2011) relataram uma redução significativa na irritabilidade em um estudo aberto com risperidona. Carlson et al (2010) encontraram resultados semelhantes. Isto é consistente com o conhecimento geral de que a risperidona pode reduzir o comportamento agressivo e a irritabilidade nos jovens. No entanto, estas descobertas iniciais devem ser vistas com extrema cautela, considerando os efeitos colaterais potencialmente graves dos antipsicóticos em jovens e o fato de que eles não se referem especificamente a pacientes com TDDH. Estudos preliminares sugerem que adolescentes com TOD/TC e sintomas sugestivos de TDDH apresentam redução de sintomas quando tratados com divalproato (Donovan et al, 2000), um medicamento comumente usado para transtorno bipolar. Discussão com pais e pacientes, bem como o monitoramento cuidadoso dos efeitos colaterais é essencial ao prescrever esses medicamentos.

M tinha 7,5 anos de idade quando seus pais ficaram cada vez mais conscientes e preocupados por causa de suas frequentes explosões de temperamento, que pareciam acontecer sem desencadeador ou mínimo gatilho, como depois de discutir com sua irmã mais velha sobre qual canal de TV elas assistiriam. Essas explosões aumentaram em intensidade e frequência ao longo do tempo, com agressões verbais e físicas, contra seus colegas e também objetos. Entre essas explosões M mostrou principalmente um humor negativo. Certa vez, ele mencionou a seus amigos e pais que estava pensando no que aconteceria se ele não estivesse mais vivo. Seus colegas se perguntavam por que M estava sempre tão mal-humorado e irritado; pequenas provocações levavam a reações agressivas muito desproporcionais. As explosões mencionadas aconteciam em média 3 a 4 vezes por semana; inicialmente, no entanto, a frequência foi menor. As explosões levaram a brigas na escola e logo os professores começaram a entrar em contato com os pais para discutir os problemas comportamentais de M. Antes da atual apresentação M foi levado a um centro de saúde comunitário porque os professores levantaram a possibilidade de M estar sofrendo de TDAH. No entanto, o processo de diagnóstico foi demorado já que M frequentemente se recusava a participar de uma avaliação e raramente comparecia para exames clínicos.

Foi feito o diagnóstico de transtorno disruptivo da desregulação do humor. Os diagnósticos de depressão e transtorno de conduta foram descartados com base em relatos de M., de pais e professores. O tratamento com risperidona foi iniciado com base na experiência clínica devido a acessos de raiva recorrentes. Além disso, M recebeu psicoterapia comportamental com um psicólogo local, a fim de identificar potenciais gatilhos e estressores que levam a explosões de temperamento e humor negativo, e desenvolver estratégias para lidar com situações estressantes que poderiam impactar facilmente o humor de M. Além disso, M e os seus pais tiveram várias reuniões com professores e agentes comunitários de saúde planejando estratégias de prevenção e gestão construtiva de suas explosões de temperamento (como estratégias de "time-out", compreensão e evitação de gatilhos para agressão e estratégias de manejo/enfrentamento de situações estressantes). A frequência e a intensidade das explosões de M diminuíram gradualmente; ele se tornou mais cooperativo e disposto a participar de tratamento e avaliação adicionais, que levaram ao diagnóstico de TDAH. Posteriormente, foi iniciado tratamento com metilfenidato levando a uma melhora adicional de seu desempenho escolar e, em curto espaço de tempo, melhora adicional de suas explosões. M atualmente está em tratamento apenas com metilfenidato; a risperidona foi interrompida após aproximadamente seis meses. O tratamento para os sintomas de TDAH precisou ser continuado, mas seus problemas de desregulação do humor melhoraram significativamente.

Outras intervenções

As abordagens educacionais são altamente relevantes. Médicos, professores e pais precisam trabalhar em estreita colaboração para abordar e atender às necessidades especiais desses pacientes (por exemplo, consistência, apoio em sala de aula, mais tempo para concluir os testes escolares, etc.). Os professores também devem estar cientes dos efeitos adversos da medicação, caso ela seja prescrita. Pacientes e familiares devem receber educação sobre o transtorno, sintomas

comórbidos e prejuízos relacionados, bem como estratégias para gerenciar eles. Finalmente, as mudanças no estilo de vida podem ser abordadas em conjunto com a ajuda de profissionais de saúde parceiros. Essas mudanças podem incluir estratégias para lidar com crises e identificar possíveis estressores e gatilhos. Um plano para gerenciar emergências (por exemplo, comportamento suicida, perda extrema de controle) precisa ser implementado. Além disso, programas parentais e terapia familiar precisam ser considerados, pois muitas dessas crianças são oriundas de famílias com educação e habilidades de comunicação problemáticas; muitas vezes os próprios pais sofrem de transtornos psiquiátricos. Nesse caso um encaminhamento deve ser considerado. Esta é uma situação ideal. Contudo, em muitos países esses recursos não estão disponíveis; os médicos podem precisar confiar na psicoeducação, professores da escola, família estendida e outros suportes.

Resumo

Na ausência de evidências de pesquisa, o tratamento do TDDH é atualmente orientado pela experiência clínica ou com base em evidências limitadas sobre o tratamento de comportamentos como agressão persistente ou temperamento explosivo. A gestão precisa ser criteriosa para evitar fazer mal em vez de bem (Roy et al, 2014, Tourian et al, 2015). Em resumo, isso implicaria:

- Uma avaliação cuidadosa dos sintomas e potenciais fatores causais, como maus-tratos ou negligência infantil
- Lidar com os fatores que podem estar causando ou mantendo os sintomas. Isso pode incluir TCC, melhorando as habilidades parentais por meio de programa de treinamento parental, psicoeducação, apoio à família ou proteção, se a criança não estiver segura
- Terapia familiar quando as interações familiares são gravemente disfuncionais
- Educação e apoio aos professores
- Se os sintomas de TDAH foram significativos, o tratamento específico para TDAH pode ser testado
- Antipsicóticos e valproato de sódio podem ser usados quando há falta de resposta a outras intervenções
- Temperamento explosivo e agressão podem se beneficiar do metilfenidato em crianças com TDAH. Risperidona ou valproato, com a apropriada precaução, também pode ser útil
- Apesar de o TDDH ser considerado relacionado à depressão maior, ainda não há evidências de que os antidepressivos sejam úteis
- Uma questão importante não resolvida é por quanto tempo a medicação deve ser prescrita, especialmente, porque alguns desses medicamentos têm efeitos colaterais significativos
- Na maioria dos casos, a medicação deve ser combinada com a TCC e treinamento parental para obter ótimos resultados.

CONCLUSÕES

Independentemente se o diagnóstico de TDDH, na sua forma atual, sobreviverá ao teste do tempo, crianças e adolescentes que sofrem de irritabilidade crônica são altamente prejudicados e frequentemente hospitalizados. Médicos experientes estão cientes de que muitas destas crianças provêm de famílias muito disfuncionais, nas quais o abuso, a

Mensagens-chave para profissionais

- TDDH é um recurso útil para diagnóstico de crianças com irritabilidade grave e não episódica. Evidência atuais sugerem que tal irritabilidade pode estar relacionado com a dimensão da depressão.
- Jovens com irritabilidade grave não episódica diferem daqueles com transtorno bipolar por seu curso longitudinal, histórico familiar, e desempenho em algumas, embora não todas, atributos neuropsicológicas.
- O diagnóstico de transtorno bipolar infantil deveria ser reservado para crianças que têm episódios distintos de mania. Durante tal episódio, o humor e comportamento da criança deve ser diferente do comportamento habitual
- Há evidências empíricas limitadas para orientar decisões de tratamentos nestes pacientes.

negligência e a separação das figuras de apego são frequentemente a norma, por vezes, ignoradas em estudos taxonômicos e de investigação. Isto acrescenta outra camada de complexidade, em particular, porque é muito difícil estabelecer quais comportamentos são devidos a um transtorno “biológico” e quais são resultados ou uma resposta à disfunção familiar; ou como um interage com o outro.

- Você tem dúvidas?
- Comentários?

Clique aqui pra ir à página do Facebook do Livro Didático para compartilhar suas opiniões sobre o capítulo com outros leitores, questionar os autores ou editor e fazer comentários.

REFERÊNCIAS

- Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Adleman NE, Fromm SJ, Razdan V et al. (2012) Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied Disciplines* 53:1149-1156
- Althoff RR, Verhulst FC, Rettew DC et al (2010). Adult outcomes of childhood dysregulation: a 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49: 1105-1116
- Axelson D (2013) Taking disruptive mood dysregulation disorder out for a test drive. *The American Journal of Psychiatry* 170:136-139
- Axelson D, Findling RL, Fristad MA et al (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *Journal of Clinical Psychiatry* 73:1343-1350.
- Baroni A, Lunsford JR, Luckenbaugh DA et al (2009). Practitioner review: the assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50:203-215
- Bertocci MA, Bebko G, Olino T et al (2014). Behavioral and emotional dysregulation trajectories marked by prefrontal-amygdala function in symptomatic youth. *Psychological Medicine* 44: 2603-2615.
- Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Adleman NE, Fromm SJ, Razdan V et al. (2012) Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied Disciplines* 53:1149-1156
- Althoff RR, Verhulst FC, Rettew DC et al (2010). Adult outcomes of childhood dysregulation: a 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49: 1105-1116
- Axelson D (2013) Taking disruptive mood dysregulation disorder out for a test drive. *The American Journal of Psychiatry* 170:136-139
- Axelson D, Findling RL, Fristad MA et al (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *Journal of Clinical Psychiatry* 73:1343-1350.
- Baroni A, Lunsford JR, Luckenbaugh DA et al (2009). Practitioner review: the assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50:203-215
- Bertocci MA, Bebko G, Olino T et al (2014). Behavioral and emotional dysregulation trajectories marked by prefrontal-amygdala function in symptomatic youth. *Psychological Medicine* 44: 2603-2615.
- Biederman J, Klein RG, Pine DS et al (1998) Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 37:1091-1096
- Blader JC, Carlson GA (2007). Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent and adult inpatients, 1996-2004. *Biological Psychiatry* 62:107-114
- Brotman MA, Kassem L, Reising MM et al (2007). Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *American Journal of Psychiatry* 164:1238-1241
- Brotman MA, Rich BA, Guyer AE et al (2010). Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 167:61-69

- Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA et al (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry* 60: 991-997
- Carlson GA, Potegal M, Margulies D et al (2010). Liquid risperidone in the treatment of rages in psychiatrically hospitalized children with possible bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 12:205-212
- Carlson GA (2007). Who are the children with severe mood dysregulation, a.k.a. "Rages"? *American Journal of Psychiatry* 164:1140-1142
- Copeland WE, Angold A, Costello EJ et al (2013). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *The American Journal of Psychiatry* 170:173-179
- Copeland WE, Shanahan L, Egger H, et al (2014). Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *American Journal of Psychiatry* 171: 668-674
- Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE et al (2012). Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Biological Psychology* 89:148-155.
- Deveney CM, Hommer RE, Reeves E, et al. (2015). A prospective study of severe irritability in youths: 2- and 4-year follow-up. *Depression & Anxiety* 32:364-372
- Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW et al (2009). Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19:61-73.
- Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al (2009). The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19:23-30
- Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV et al (2000). Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *American Journal of Psychiatry* 157:818-820
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ et al (2014). DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychological Medicine* 44:2339-2350
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder at the age of 6 years and clinical and functional outcomes 3 years later. *Psychological Medicine* 46:1103-1114
- Dvir Y, Ford JD, Hill M, Frazier JA (2014). Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities. *Harvard Review of Psychiatry* 22: 149-161
- Fristad MA, Wolfson H, Algorta GP et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder and bipolar disorder not otherwise specified: Fraternal or identical twins? *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 26:138-146.
- Holtmann M, Becker A, Banaschewski T et al (2011b). Psychometric validity of the Strengths and Difficulties Questionnaire-Dysregulation Profile. *Psychopathology* 44: 53-59
- Holtmann M, Bolte S, Goth K et al (2007). Prevalence of the Child Behavior Checklist-pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disorders* 9:895-900
- Holtmann M, Bölte S, Poustka F (2008). Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: "true" bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders? *Archives of General Psychiatry*, 65:477-477
- Holtmann M, Buchmann AF, Esser G et al (2011a). The Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment: a longitudinal analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:139-147
- Holtmann M, Poustka L, Zepf FD et al (2013). Severe affective and behavioral dysregulation in youths is associated with a proinflammatory state. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 41:393-399
- Hommer RE, Meyer A, Stoddard J et al (2014). Attention bias to threat faces in severe mood dysregulation. *Depression and Anxiety* 31:559-565
- Hudziak JJ, Althoff RR, Derks EM et al (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 58:562-568
- Jucksch V, Salbach-Andrae H, Lenz K et al (2011). Severe affective and behavioural dysregulation is associated with significant psychosocial adversity and impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:686-695
- James A, Hoang U, Seagroatt V et al (2014). A comparison of American and English hospital discharge rates for pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 53:614-624
- Krieger FV, Leibenluft E, Stringaris A et al (2013). Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 35 (Sup 1):S32-39
- Krieger FV, Pheula GF, Coelho R et al (2011). An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 21:237-243
- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE et al (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *American Journal of Psychiatry*, 160:430- 437
- Leibenluft E, Stoddard J (2013). The developmental psychopathology of irritability. *Development and Psychopathology* 25:1473-1487
- Lochman JE, Evans SC, Burke JD et al (2015). An empirically based alternative to DSM-5's disruptive mood dysregulation disorder for ICD-11. *World Psychiatry* 14:30-33
- McGough JJ (2014) Chronic non-episodic irritability in childhood: Current and future challenges. *American Journal of Psychiatry* 171:607-610
- Mayes SD, Waxmonsky JD, Calhoun SL et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder symptoms and association with oppositional defiant disorder and other disorders in a general population child sample. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 26:101-106.

- Mikita N, Stringaris A (2013). Mood dysregulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 22 (sup 1): S11-16
- Moreno G, Laje G, Blanco C et al (2007) National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Archives of General Psychiatry* 64:032-1039
- Olfson M, Blanco C, Liu L et al (2006). National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Archives of General Psychiatry* 63:679-685
- Posner J, Kass E, Hulvershorn L (2014). Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. *Current Psychiatry Reports* 16:478
- Roy AK, Lopes V, Klein RG (2014). Disruptive mood dysregulation disorder: A new diagnostic approach for chronic irritability in youth. *American Journal of Psychiatry* 171:918-924
- Roy AK, Klein RG, Angelosante A et al (2013). Clinical features of young children referred for impairing temper outbursts. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23:588-596
- Scott S, O'Connor TG (2012). An experimental test of differential susceptibility to parenting among emotionally-dysregulated children in a randomized controlled trial for oppositional behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53:1184-1193
- Stringaris A. (2011). Irritability in children and adolescents: A challenge for DSM-5. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20: 61-66.
- Stringaris A, Baroni A, Haimm C et al (2010). Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49:397-405
- Stringaris A, Cohen P, Pine DS et al (2009). Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community- based study. *American Journal of Psychiatry* 166:1048-1054
- Stringaris A, Goodman R (2009). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological Medicine* 39:1237-1245
- Thomas LA, Brotman MA, Bones BL et al (2014). Neural circuitry of masked emotional face processing in youth with bipolar disorder, severe mood dysregulation, and healthy volunteers. *Developmental Cognitive Neuroscience* 8:110-120
- Thomas LA, Kim P, Bones BL et al (2013). Elevated amygdala responses to emotional faces in youths with chronic irritability or bipolar disorder. *Neuroimage: Clinical* 2:637-645
- Tourian L, LeBoeuf A, Breton JJ et al (2015). Treatment options for the cardinal symptoms of disruptive mood dysregulation disorder. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 24:41-54
- Tufan E, Topal Z, Demir N et al (2016). Sociodemographic and clinical features of disruptive mood dysregulation disorder: A chart review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 26: 94-100
- Uran P, Kiliç BG (2015). Comparison of neuropsychological performance and behavioral patterns of children with attention deficit hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 24:21-30
- Volk HE, Todd RD (2007). Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? *Biological Psychiatry* 62:15-20
- Wakschlag LS, Choi SW, Carter AS, Hullsiek H et al (2012). Defining the developmental parameters of temper loss in early childhood: Implications for developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 53:1009-1108
- Zepf FD (2009). Attention deficit-hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11:63-72