

ARTIGOS SELECIONADOS DO
THE AMERICAN JOURNAL OF
PSYCHIATRY

A revista oficial da
The American Psychiatric Association

EDIÇÃO BRASILEIRA



Uso de ISRS durante a gestação e risco de natimortalidade e de mortalidade neonatal 1

———— Espen Jimenez-Solem et al.

A exposição fetal aos ISRSs ou à depressão materna afeta o crescimento do bebê? 7

———— Katherine L. Wisner et al.

Prevalência e correlatos de fadiga prolongada em uma amostra de adolescentes norte-americanos 16

———— Femke Lamers et al.

Estudo holandês de descendência bipolar: acompanhamento de 12 anos 25

———— Esther Mesman et al.

Vol. 2 N. 4 Novembro/2013

grupo **a**



Uso de ISRS durante a gestação e risco de natimortalidade e de mortalidade neonatal

Espen Jimenez-Solem, M.D.

Jon Trærup Andersen, M.D.

Morten Petersen, M.D.

Kasper Broedbaek, M.D.

Anders Rune Lander, M.D.

Shoaib Afzal, M.D.

Christian Torp-Pedersen, D.M.Sc.

Henrik E. Poulsen, D.M.Sc.

Objetivo: Os autores investigaram se a exposição uterina a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) aumenta o risco de natimortalidade ou de mortalidade neonatal.

Método: Os autores conduziram um estudo de coorte de base populacional utilizando o Danish Fertility Database (Banco de Dados de Fertilidade da Dinamarca) para identificar todos os nascimentos no país entre 1995 e 2008. O tempo de exposição a ISRSs foi calculado com base em padrões de dosagens de tratamento e tamanhos das embalagens dispensadas de acordo com o registro da receita. A exposição foi dividida em exposição no primeiro, segundo e terceiro trimestre. Foram utilizados modelos de regressão logística multivariada.

Resultados: Os autores identificaram 920.620 nascimentos; a incidência de natimortalidade

foi de 0,45%, e a incidência de mortalidade neonatal foi de 0,34%. Um total de 12.425 bebês foram expostos a um ISRS durante a gestação. O nascimento de bebês mortos não estava associado ao uso de ISRSs no primeiro trimestre (razão de chances ajustada = 0,77, IC 95% = 0,43-1,36), no primeiro e no segundo trimestres (razão de chances = 0,84, IC 95% = 0,40-1,77), ou no primeiro, no segundo e no terceiro trimestres (razão de chances = 1,06, IC 95% = 0,71-1,58). A mortalidade neonatal não estava associada ao uso de ISRSs no primeiro trimestre (razão de chances = 0,56, IC 95% = 0,25-1,24), no primeiro e no segundo trimestres (razão de chances = 0,90, IC 95% = 0,37-2,17), ou no primeiro, no segundo e no terceiro trimestres (razão de chances = 1,27, IC 95% = 0,82-1,99).

Conclusões: O estudo não encontrou associação entre a exposição a ISRSs na gestação e natimortalidade ou mortalidade neonatal.

As consequências da exposição uterina a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) são incertas. Apesar desta incerteza, o uso de ISRSs durante a gestação aumentou nos últimos 15 anos (1-4). Muitos estudos analisaram a relação entre a exposição a ISRS e vários desfechos da gestação, incluindo condições de saúde e malformação dos bebês, mas os dados são conflitantes. Algumas dessas condições e malformações são potencialmente fatais tanto no útero como durante o período neonatal, mas as informações sobre o risco de natimortalidade ou de mortalidade neonatal para bebês expostos a ISRSs no útero continuam sendo limitadas. Grandes coortes são necessárias para avaliar o risco desses desfechos raros.

O Danish Health and Medicines Authority (Ministério da Saúde da Dinamarca) emitiu recentemente um alerta sobre uma possível associação entre exposição uterina a ISRSs e mortalidade perinatal. As preocupações foram baseadas em diversos relatos de caso de morte perinatal após a exposição uterina a ISRSs. As etiologias nesses casos foram anomalias congênitas, hipertensão pulmonar persistente, e/ou sintomas de abstinência de serotonina (5, 6), condições que anteriormente foram associadas ao uso de ISRS durante a gestação (7, 8). Sintomas de síndrome de descontinuação com duração de até 28 dias após o nascimento foram descritos em recém-nascidos expostos a ISRSs no útero (9).

Neste estudo, investigamos se exposição a ISRSs durante a gestação está associada a um risco elevado de natimortalidade ou de mortalidade neonatal.

Método

Identificamos todas as gestantes que deram à luz na Dinamarca entre 1995 e 2008 e a subsequente sobrevida fetal e neonatal de seus bebês por meio do Danish Fertility Database (Banco de Dados de Fertilidade da Dinamarca). A exposição a qualquer ISRS foi estimada com base em informações do Register of Medicinal Product Statistics.

População de estudo

A partir de 1968, todos os cidadãos dinamarqueses receberam um número de identificação único de 10 dígitos no nascimento (10), o qual permite que informações individualizadas sejam associadas por bancos de dados. Utilizando o Danish Fertility Database, identificamos 974.805 nascimentos entre 1995 e 2008. Excluímos 1.562 registros com erros de codificação, 20 registros duplicados e 52.603 registros com dados faltantes (data do nascimento e duração da gestação), restando 920.620 registros de nascimento válidos (94,4% de todos os nascimentos).

O Danish Fertility Database contém números de identificação únicos para a mãe, o pai e a criança, junto a informações sobre idade e partos anteriores da mãe, bem como o sexo, a idade gestacional e, quando aplicável, o momento da morte da criança, (11). O momento da concepção é baseado em estimativas de ultrassonografia e dados do último período menstrual. Relacionamos esses dados a informações sobre receitas emitidas a partir do Register of Medicinal Product Statistics, que contém registros a partir de 1995 da data da entrega, do tipo de medicamento, da quantidade entregue, da dosagem e de outros dados (12). O sistema de classificação internacional Anatomic Therapeutic Chemical foi usado para codificar todos os ISRSs. As informações sobre tabagismo foram obtidas do National Hospital Register, que contém informações sobre todas as hospitalizações no país, incluindo data da internação e diagnósticos na alta (13). Os dados sobre renda e educação foram obtidos do Statistics Denmark (<http://www.dst.dk/en>).

* Publicado, originalmente, em *AM J Psychiatry* 2013; 170:299-304.

Identificação da exposição

Identificamos a exposição a cinco ISRSs: fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina e escitalopram. Outros ISRSs não foram incluídos porque o número de mulheres expostas era muito pequeno ($N < 50$).

Utilizamos o Register of Medicinal Product Statistics para identificar todas as receitas de ISRS emitidas durante o período de estudo. Os períodos de exposição e as dosagens foram estimadas usando a data da receita, a dosagem e o número de comprimidos prescritos. Este método para calcular os períodos de tratamento medicamentoso foi descrito anteriormente (14). Definimos exposição no primeiro trimestre como um ou mais dias de exposição entre a concepção e o 84º dia de gestação, exposição no primeiro e no segundo trimestres como exposição durante todo o primeiro trimestre e entre o 85º e o 197º dias de gestação (segundo trimestre), e exposição em todos os trimestres como exposição durante todo o primeiro e o segundo trimestres e entre o 197º dia de gestação e o nascimento (terceiro trimestre). As mulheres que iniciaram o tratamento durante o primeiro ($N=186$), o segundo ($N=84$) ou o terceiro ($N=59$) trimestres não foram incluídas no estudo devido ao baixo número de casos.

Medidas de desfecho

Natimorto foi definido como uma criança não apresentando sinais de vida ao nascimento. Até 2004, considerava-se natimorto aquele cuja morte ocorresse após 28 semanas de gestação completadas. Após 2004, este período passou a ser de 22 semanas de gestação completadas. O método pelo qual os dados sobre mortalidade perinatal são registrados foi descrito anteriormente (15). A morte neonatal foi definida como morte dentro de 28 dias do nascimento.

Análise estatística

O gerenciamento dos dados e todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o SAS, versão 9.2 (SAS Institute, Cary, N.C.). Modelos de regressão logística foram usados para identificar uma possível associação estatística para variáveis dicotômicas. As razões de chances são apresentadas com intervalos de confiança de 95% (ICs). As características basais são apresentadas como frequências e porcentagens. Testes do qui-quadrado foram usados para avaliar as diferenças nas características basais para variáveis categóricas. O limiar para significância estatística foi estabelecido em um valor de $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram bilaterais.

A idade da mãe no parto foi estratificada em cinco grupos: <20, 21-25, 26-30, 31-35, >35 anos (0% de valores faltantes). A renda familiar bruta anual durante o ano do nascimento foi dividida em quartis (<1% de valores faltantes). O nível de educação foi dividido em três grupos (baixo, médio e alto) de acordo com o nível de educação mais alto alcançado ao final do ano do nascimento; para os valores faltantes, usamos informações do ano calendário seguinte, resultando em 3,6% de valores faltantes. A paridade foi definida como o número de partos, incluindo natimortos, e dividida em quatro classes: 1, 2, 3 e >3 partos (<1% de valores faltantes). As análises multivariadas no modelo 1 foram ajustadas para essas variáveis e para o ano do nascimento, que foi dividido em cinco categorias (1995-1997, 1998-2000, 2001-2003, 2004-2006 e 2007-2008). As análises para natimortalidade foram ajustadas ainda para natimortos anteriores. O maior subgrupo dentro de cada categoria foi usado como referência.

As análises multivariadas no modelo 2 foram ajustadas para todas as variáveis no modelo 1 e para tabagismo. Essas análises incluíram todas as gestações entre 1996 e 2007; 1995 e 2008 foram excluídos porque as informações sobre tabagismo durante a gestação não estavam disponíveis para esses dois anos. O tabagismo foi dividi-

do em quatro classes de acordo com o número de cigarros fumados diariamente: 0, 1-10, 11-20 e >20 (9,3% de valores faltantes). Corrigimos para testagem múltipla usando o método de Bonferroni.

Ética

Para garantir que nenhum indivíduo pudesse ser identificado, toda informação pessoal mantida nos registros foi criptografada e analisada em computadores mantidos pela Statistics Denmark. O estudo foi aprovado pela Danish Data Protection Agency. Estudos de registros retrospectivos não requerem permissão ética na Dinamarca.

Resultados

Identificamos 920.620 gestações, das quais 12.425 fetos foram expostos a um ISRS: 3.982 com exposição no primeiro trimestre, 2.065 com exposição no primeiro e no segundo trimestres e 6.378 com exposição em todos os trimestres. As mulheres que receberam tratamento com um ISRS durante a gestação tendiam a ser mais velhas, a ter menos educação, a ter uma renda mais baixa e a fumar mais do que as mulheres que não foram expostas durante a gestação (Tabela 1).

Natimortalidade

Houve 3.919 natimortos (0,43% de todos os nascimentos) em nossa população de estudo: 2.713 (0,41%) entre 1995

TABELA 1. Características de mães expostas a um ISRS durante a gestação ou não expostas^a

| Característica | Expostas (N = 12.406) | | Não Expostas (N = 908.214) | | p |
|--|--------------------------|------|-------------------------------|------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Educação | | | | | <0,001 |
| Baixa | 5.395 | 43,5 | 310.111 | 35,4 | |
| Média | 3.394 | 27,4 | 285.766 | 32,6 | |
| Alta | 3.018 | 24,3 | 279.619 | 31,9 | |
| Renda familiar anual | | | | | <0,001 |
| <\$62.192 | 5.208 | 42,0 | 224.081 | 24,7 | |
| \$62.192–\$89.140 | 2.526 | 20,4 | 227.487 | 25,1 | |
| \$89.141–\$126.344 | 2.197 | 17,7 | 227.818 | 25,1 | |
| >\$126.344 | 2.463 | 19,9 | 227.551 | 25,1 | |
| Idade (anos) | | | | | <0,001 |
| <20 | 358 | 2,9 | 26.268 | 2,9 | |
| 21–25 | 1.985 | 16,0 | 146.868 | 16,2 | |
| 26–30 | 4.045 | 32,6 | 349.882 | 38,5 | |
| 31–35 | 3.976 | 32,1 | 280.973 | 30,9 | |
| >35 | 2.042 | 16,5 | 104.223 | 11,5 | |
| Paridade | | | | | <0,001 |
| 1 | 5.457 | 44,0 | 394.313 | 43,4 | |
| 2 | 4.035 | 32,5 | 338.752 | 37,3 | |
| 3 | 1.979 | 16,0 | 129.251 | 14,2 | |
| >3 | 935 | 7,5 | 45.857 | 5,1 | |
| Tabagismo (cigarros/dia) ^b | | | | | <0,001 |
| 0 | 6.321 | 67,0 | 573.601 | 81,1 | |
| 1–10 | 1.853 | 19,6 | 89.428 | 12,7 | |
| 11–20 | 1.068 | 11,3 | 35.646 | 5,1 | |
| >20 | 200 | 2,1 | 4.736 | 0,7 | |

^a ISRS = inibidor seletivo da recaptção de serotonina.

^b As informações sobre tabagismo estavam disponíveis apenas para 1996-2007; durante aquele período, 10.303 foram expostas a um ISRS durante a gestação e 775.825 não foram expostas.

e 2004 e 1.206 (0,47%) entre 2005 e 2008. Identificamos 75 (0,60%) natimortos entre mulheres expostas a um ISRS durante a gestação (Tabela 2); 21 (0,53%) com exposição no primeiro trimestre, 12 (0,58%) com exposição no primeiro e no segundo trimestres e 42 (0,66%) com exposição em todos os trimestres (Tabela 2).

Nas análises não ajustadas, a exposição a um ISRS em todos os trimestres (mas não para exposição no primeiro trimestre e no primeiro e no segundo trimestres) estava significativamente associada à natimortalidade (razão de chances=1,55, IC 95%=1,14-2,10) se comparado a gestações sem exposição. O ajustamento de nosso modelo tornou essa associação não significativa (razão de chances_{modelo 1}=1,19, IC 95%=0,87-1,63; razão de chances_{modelo 2}=1,06, IC 95%=0,71-1,58). Quando estratificamos para diferentes ISRSs, não encontramos um risco aumentado de natimortalidade com exposição em trimestre algum (Tabela 2).

Mortalidade neonatal

Houve 3.138 mortes neonatais (0,34%) entre 1995 e 2008 em nossa população de estudo. Identificamos 47 (0,38%) mortes neonatais entre mulheres expostas a um ISRS durante a gestação (Tabela 3): oito (0,20%) com exposição no primeiro trimestre, nove (0,44%) com exposição no primeiro e no segundo trimestres e 30 (0,47%) com exposição em todos os trimestres (Tabela 3).

Não encontramos uma associação entre exposição a ISRS e mortalidade neonatal (exposição no primeiro trimestre: ra-

zão de chances_{modelo 2}=0,56, IC 95%=0,25-1,24; exposição no primeiro e no segundo trimestres: razão de chances_{modelo 2}=0,90, IC 95%=0,37-2,17; exposição em todos os trimestres: razão de chances_{modelo 2}=1,27, IC 95%=0,82-1,99) (Tabela 3).

A estratificação da exposição para diferentes ISRSs revelou uma associação entre exposição nos três trimestres a citalopram e mortalidade neonatal (razão de chances não ajustada=2,50; IC 95%=1,50-4,16; razão de chances ajustada_{modelo 1}=2,13, IC 95%=1,25-3,62; razão de chances ajustada_{modelo 2}=2,49, IC 95%=1,33-4,65). As estimativas para os ISRSs e trimestres restantes não foram estatisticamente significativas (Tabela 3).

Exposição a dois ISRSs

Identificamos 1.629 gestações com exposição a dois ISRSs diferentes simultaneamente. Dentre estas gestações estavam sete que resultaram em natimortos e cinco que resultaram em mortes neonatais. As combinações usadas mais frequentemente durante a gestação foram fluoxetina e citalopram (N=537), e fluoxetina e sertralina (N=439). O tratamento com dois ISRSs durante a gestação não estava associado a natimortalidade (razão de chances ajustada_{modelo 1}=0,81, IC 95%=0,38-1,70; razão de chances_{modelo 2}=0,47, IC 95%=0,15-1,48), nem estava associado à mortalidade neonatal (razão de chances ajustada_{modelo 1}=0,86, IC 95%=0,36-2,08; razão de chances_{modelo 2}=1,21, IC 95%=0,50-2,93).

TABELA 2. Razões de chances para natimortalidade com exposição a diferentes ISRSs durante a gestação, por trimestre^a

| Exposição | N | % | Não ajustado | | Ajustado (Modelo 1) ^b | | Ajustado (Modelo 2) ^b | | | |
|--|-------|------|------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------|------------------|------------|
| | | | Razão de chances | IC 95% | Razão de chances | IC 95% | N | % | Razão de chances | IC 95% |
| Não expostas (N = 908.214) | 3.844 | 0,42 | 1,00 | Referência | 1,00 | Referência | 3.344 | 0,43 | 1,00 | Referência |
| Qualquer ISRS | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 3.982) | 21 | 0,53 | 1,24 | 0,80-1,90 | 0,93 | 0,59-1,47 | 18 | 0,51 | 0,77 | 0,43-1,36 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 2.065) | 12 | 0,58 | 1,36 | 0,77-2,40 | 1,09 | 0,62-1,92 | 10 | 0,58 | 0,84 | 0,40-1,77 |
| Todos os trimestres (N = 6.378) | 42 | 0,66 | 1,55 | 1,14-2,10 | 1,19 | 0,87-1,63 | 32 | 0,63 | 1,06 | 0,71-1,58 |
| Fluoxetina | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 894) | 7 | 0,78 | 1,84 | 0,87-3,87 | 1,50 | 0,71-3,17 | 7 | 0,86 | 1,37 | 0,56-3,31 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 720) | 6 | 0,83 | 1,96 | 0,88-4,37 | 1,55 | 0,69-3,48 | 4 | 0,64 | 0,65 | 0,16-2,63 |
| Todos os trimestres (N = 2.434) | 16 | 0,66 | 1,54 | 0,94-2,52 | 1,20 | 0,72-2,01 | 12 | 0,58 | 0,97 | 0,50-1,87 |
| Citalopram | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 2.063) | 9 | 0,44 | 1,02 | 0,53-1,96 | 0,74 | 0,37-1,49 | 8 | 0,44 | 0,60 | 0,25-1,45 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 930) | 4 | 0,43 | 1,00 | 0,37-2,68 | 0,77 | 0,29-2,07 | 2 | 0,27 | 0,26 | 0,04-1,88 |
| Todos os trimestres (N = 1.800) | 13 | 0,72 | 1,70 | 0,98-2,93 | 1,20 | 0,68-2,12 | 10 | 0,78 | 1,44 | 0,74-2,79 |
| Escitalopram | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 541) | 2 | 0,37 | 0,87 | 0,22-3,47 | 0,62 | 0,16-2,50 | 0 | 0,00 | | |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 198) | 1 | 0,51 | 1,20 | 0,17-8,43 | 0,82 | 0,11-5,85 | 1 | 0,70 | 1,29 | 0,18-9,28 |
| Todos os trimestres (N = 212) | 1 | 0,47 | 1,11 | 0,16-7,87 | 0,79 | 0,11-5,65 | 0 | 0,00 | | |
| Paroxetina | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 568) | 3 | 0,53 | 1,24 | 0,40-3,84 | 0,78 | 0,19-3,12 | 3 | 0,56 | 0,94 | 0,23-3,78 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 329) | 3 | 0,91 | 2,15 | 0,69-6,68 | 1,88 | 0,60-5,90 | 3 | 0,99 | 2,28 | 0,73-7,17 |
| Todos os trimestres (N = 734) | 4 | 0,54 | 1,28 | 0,48-3,41 | 1,16 | 0,43-3,12 | 4 | 0,59 | 0,66 | 0,17-2,67 |
| Sertralina | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 773) | 5 | 0,65 | 1,52 | 0,63-3,66 | 1,36 | 0,56-3,28 | 5 | 0,71 | 1,05 | 0,34-3,28 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 442) | 1 | 0,23 | 0,53 | 0,08-3,75 | 0,42 | 0,06-3,00 | 1 | 0,27 | 0,54 | 0,08-3,87 |
| Todos os trimestres (N = 1.654) | 9 | 0,54 | 1,27 | 0,66-2,45 | 1,02 | 0,53-1,96 | 7 | 0,55 | 1,02 | 0,46-2,29 |

^a ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

^b Ajustado para idade materna, renda familiar, nível de educação, paridade, ano de nascimento e natimortos anteriores; o modelo 2 é, além disso, ajustado para tabagismo. A coorte no modelo 2 compreende todos os nascimentos entre 1996 e 2007 (N = 786.128).

TABELA 3. Razões de chances para mortalidade neonatal com exposição a diferentes ISRSs durante a gestação, por trimestre^a

| Exposição | N | % | Não ajustado | | Ajustado (Modelo 1) ^b | | Ajustado (Modelo 2) ^b | | | |
|--|-------|------|------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------|------------------|------------|
| | | | Razão de chances | IC 95% | Razão de chances | IC 95% | N | % | Razão de chances | IC 95% |
| Não expostas (N = 908.214) | 3.091 | 0,34 | 1,00 | Referência | 1,00 | Referência | 2.656 | 0,34 | 1,00 | Referência |
| Qualquer ISRS | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 3.982) | 8 | 0,20 | 0,60 | 0,30–1,20 | 0,54 | 0,27–1,08 | 6 | 0,17 | 0,56 | 0,25–1,24 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 2.065) | 9 | 0,44 | 1,30 | 0,68–2,51 | 1,18 | 0,61–2,27 | 5 | 0,29 | 0,90 | 0,37–2,17 |
| Todos os trimestres (N = 6.378) | 30 | 0,47 | 1,41 | 0,98–2,02 | 1,14 | 0,77–1,68 | 26 | 0,51 | 1,27 | 0,82–1,99 |
| Fluoxetina | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 894) | 3 | 0,34 | 1,00 | 0,32–3,11 | 0,88 | 0,28–2,73 | 3 | 0,37 | 1,18 | 0,38–3,67 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 720) | 4 | 0,56 | 1,66 | 0,62–4,44 | 1,49 | 0,56–4,00 | 4 | 0,64 | 1,98 | 0,74–5,31 |
| Todos os trimestres (N = 2.434) | 7 | 0,29 | 0,86 | 0,41–1,80 | 0,58 | 0,24–1,40 | 6 | 0,29 | 0,63 | 0,24–1,69 |
| Citalopram | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 2.063) | 5 | 0,24 | 0,72 | 0,30–1,74 | 0,66 | 0,27–1,59 | 4 | 0,22 | 0,71 | 0,27–1,91 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 930) | 5 | 0,54 | 1,61 | 0,67–3,87 | 1,44 | 0,60–3,47 | 2 | 0,27 | 0,83 | 0,21–3,32 |
| Todos os trimestres (N = 1.800) | 15 | 0,83 | 2,50 | 1,50–4,16 | 2,13 | 1,25–3,62 | 12 | 0,94 | 2,49 | 1,33–4,65 |
| Escitalopram | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 541) | 1 | 0,18 | 0,56 | 0,08–3,91 | 0,50 | 0,07–3,57 | 1 | 0,28 | 0,86 | 0,12–6,12 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 198) | 0 | 0,00 | | | | | 0 | 0,00 | | |
| Todos os trimestres (N = 212) | 1 | 0,47 | 1,41 | 0,20–10,04 | 1,27 | 0,18–9,08 | 1 | 0,65 | 2,07 | 0,29–14,85 |
| Paroxetina | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 568) | 0 | 0,00 | | | | | 0 | 0,00 | | |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 329) | 2 | 0,61 | 1,82 | 0,45–7,30 | 1,66 | 0,41–6,66 | 2 | 0,66 | 2,08 | 0,52–8,40 |
| Todos os trimestres (N = 734) | 4 | 0,54 | 1,63 | 0,61–4,35 | 1,56 | 0,58–4,17 | 4 | 0,59 | 1,95 | 0,73–5,23 |
| Sertralina | | | | | | | | | | |
| 1 ^o trimestre (N = 773) | 3 | 0,39 | 1,16 | 0,37–3,60 | 1,07 | 0,34–3,33 | 2 | 0,29 | 0,98 | 0,24–3,92 |
| 1 ^o e 2 ^o trimestres (N = 442) | 2 | 0,45 | 1,35 | 0,34–5,42 | 1,23 | 0,31–4,94 | 1 | 0,27 | 0,82 | 0,12–5,85 |
| Todos os trimestres (N = 1.654) | 3 | 0,18 | 0,54 | 0,17–1,67 | 0,34 | 0,08–1,35 | 3 | 0,23 | 0,26 | 0,04–1,81 |

^a ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

^b Ajustado para idade materna, renda familiar, nível de educação, paridade, ano de nascimento, e natimortalidades anteriores; o modelo 2 é, além disso, ajustado para tabagismo. A coorte no modelo 2 compreende todos os nascimentos entre 1996 e 2007 (N = 786.128).

Discussão

Realizamos um estudo de coorte nacional retrospectivo analisando a associação entre a exposição a um ISRS durante a gestação e o risco de natimortalidade e de mortalidade neonatal. Não encontramos associação entre a exposição a um ISRS durante os três trimestres e esses desfechos.

As principais limitações de nosso estudo são o desenho observacional e a possibilidade de que os períodos de tratamento tenham sido superestimados, visto que não podemos ajustar para qualquer falta de adesão. Uma possível superestimativa dos períodos de tratamento poderia influenciar nossas estimativas em direção à unidade e mascarar uma possível associação. Entretanto, a adesão ao tratamento antidepressivo durante a gestação na Dinamarca foi estimada em 80% (16). Além disso, a exposição a ISRSs é baseada em informações sobre receitas resgatadas e pagas na farmácia, o que aumenta a probabilidade de exposição. As informações foram registradas prospectivamente, o que elimina o viés de lembrança.

Os registros dinamarqueses cobrem o país inteiro e são considerados válidos. Como parte do esquema nacional de reembolso de tratamento de saúde, é requerido por lei que as farmácias dinamarquesas registrem todas as receitas resgatadas. Aproximadamente 97,5% de todas as receitas resgatadas são anotadas no Register of Medicinal Products Statistics (17). O Danish Fertility Database (Banco de Dados de Fertilidade Dinamarquês) contém registros de mais de 99% de todos os nascimentos no período de estudo (11). Portanto, nosso estudo inclui quase todas as mulheres que deram à luz na Dinamarca

entre 1995 e 2008. Isto minimiza vieses de confusão devido a raça, nível de educação e outros fatores socioeconômicos.

Não fomos capazes de ajustar para possível viés de confusão por indicação porque não tínhamos dados sobre a indicação do tratamento. Conforme mostrado anteriormente, o viés de confusão por indicação é uma importante possível limitação em estudos sobre exposição a antidepressivo durante a gestação (18). Outros possíveis fatores de confusão não incluídos em nossos bancos de dados foram o grau de depressão, o peso materno (que esteve associado à mortalidade neonatal precoce [19]), a ingestão de álcool e a causa da morte para os natimortos. Não ajustamos para medicamentos concomitantes.

Nossos achados estão de acordo com os de um estudo anterior da Suécia de uma coorte de 860.215 gestações, no qual, como achado secundário, os autores não relataram uma elevação nas taxas de mortalidade intrauterina ou neonatal entre mulheres que receberam uma receita de ISRS durante a gestação. Diversos outros estudos não relataram uma elevação no risco de mortalidade perinatal, mas esses estudos consideraram substancialmente menos gestações expostas (20-25).

Um estudo de caso controle conduzido por Wen e colaboradores (26) encontrou um risco elevado de morte fetal (razão de chances = 2,23, IC 95% = 1,01-4,93) e de morte neonatal (razão de chances = 1,96, IC 95% = 0,97-3,94) entre 927 mulheres que resgataram uma receita de ISRS no ano anterior ao parto. É importante notar que os limites de confiança naquele estudo quase abrangeram um valor de neutralidade. Em comparação ao estudo de Wen, usamos uma coorte nacional grande incluindo todos os nascimentos e todas as receitas resgatadas no período de estudo. Além disso, as variáveis de ajustamento

utilizadas por Wen e colaboradores não são comparáveis às nossas. Em nosso estudo, a inclusão de covariáveis teve um impacto importante sobre os resultados (Tabela 2).

Nenhum estudo anterior tinha examinado o risco de natimortalidade ou de mortalidade neonatal estratificado para exposição a diferentes ISRSs e trimestres. Embora os ISRSs tenham o mesmo efeito primário e atuem sobre o mesmo receptor 5-HT, seus mecanismos de ação não são equivalentes em termos de farmacodinâmica e farmacocinética (27).

As causas de mortalidade perinatal por exposição a ISRSs durante trimestres específicos poderiam incluir defeitos de nascimento (primeiro trimestre) (7, 8, 28), restrição de crescimento intrauterino (segundo trimestre) (29, 30) e hipertensão pulmonar persistente e sintomas de abstinência de serotonina (terceiro trimestre) (8, 31). Não identificamos um risco elevado para bebês expostos a um ISRS durante os trimestres individuais.

Por outro lado, encontramos uma associação entre a exposição ao citalopram no terceiro trimestre e à mortalidade neonatal. Não podemos excluir que esse poderia ser um achado casual ou ser devido a um viés de confusão por indicação. Após correção para testagem múltipla, a associação não foi mais estatisticamente significativa. Além disso, não encontramos essa associação para os outros ISRSs, o que também sugere que ela seja um achado casual.

Consideramos provável que as mulheres recebendo tratamento com um ISRS são monitoradas mais rigorosamente durante a gestação e são, portanto, menos propensas a ter complicações perinatais com consequências fatais. Um estudo canadense verificou que mulheres expostas a um antidepressivo durante a gestação apresentavam uma taxa de utilização de ultrassonografias na gestação 30% mais alta (32), embora aquele achado possa não se aplicar às mulheres dinamarquesas. Entretanto, se essa suposição for correta, nossos resultados podem refletir a consequência de uma monitoração mais rigorosa de mulheres em tratamento, o que pode obscurecer um possível efeito negativo dos ISRSs.

Recebido em 17 de agosto de 2011; revisão recebida em 26 de junho e 20 de setembro de 2012; aceita em 9 de outubro de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11081251). Do Laboratório de Farmacologia Clínica, Hospital Bispebjerg, Copenhague; do Departamento de Cardiologia, Hospital Gentofte, Dinamarca; e da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Copenhague. Endereço de correspondência ao Dr. Jimenez-Solem (espen.jimenez.solem@rh.regionh.dk).

Todos os autores relatam não ter relações financeiras com interesses comerciais.

Apoiado pelo Capital Region de Copenhague e pela Agência Dinamarquesa para Ciência, Tecnologia e Inovação.

Referências

- Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Willy ME, Staffa JA, Platt R: Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:194.e1–194.e5
- Bakker MK, Kölling P, van den Berg PB, de Walle HE, de Jong van den Berg LT: Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade: a population based cohort study from the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:600–606
- Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA: Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:544–545, e1–e5
- Wichman CL, Fothergill A, Moore KM, Lang TR, Heise RH Jr, Watson WJ: Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:714–716
- Danish Health and Medicines Authority: Risk of death or serious side effects in newborns following exposure to antidepressants (fluoxetine and other SSRIs). March 1, 2011 (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/side-effects-and-trials/sideeffects/news/risk-of-death-or-serious-side-effects-in-the-ssris>)
- Danish Health and Medicines Authority: Data on deaths or serious side effects in newborns from use of antidepressants (SSRIs). March 14, 2011. = (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/sideeffects-and-trials/side-effects/news/data-on-deaths-or-serious-sideeffects-i-ants-ssris>)
- Källén BA, Otterblad Olausson P: Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:301–308
- Lennestål RM, Källén BM: Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:607–613
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A: Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288–291
- Pedersen CB, Gøtzsche H, Møller JO, Mortensen PB: The Danish Civil Registration System: a cohort of eight million persons. *Dan Med Bull* 2006; 53:441–449
- Knudsen LB: The Danish Fertility Database. *Dan Med Bull* 1998; 45:221–225
- Gaist D, Sørensen HT, Hallas J: The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997; 44:445–448
- Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J, Mellemkjær L, Olsen JH: The Danish National Hospital Register: a valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999; 46:263–268
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sørensen R, Rasmussen JN, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C: The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:822–833
- Knudsen LB, Børlum Kristensen F: Monitoring perinatal mortality and perinatal care with a national register: content and usage of the Danish Medical Birth Register. *Community Med* 1986; 8:29–36
- Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J; EuroMAP Group: Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology* 2001; 12:497–501
- Sørensen HT, Hansen I, Ejlersen E, Sabroe S, Hamburger H: Identification of patients treated with strong analgesics: an assessment of two Danish information systems with respect to epidemiological research. *J Med Syst* 1996; 20:57–65
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Jensen JK, Afzal S, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Poulsen HE: Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e001148
- Cedergren MI: Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103:219–224
- Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT: First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88:94–100
- Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R; HMO Research Network Center for Education, Research in Therapeutics: Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:1086–1094

22. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL: Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89:713–718
23. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609–610
24. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ: Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1289–1296
25. Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G: Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 2004–2009
26. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M: Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:961–966
27. Richelson E: Synaptic effects of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(suppl 2):1S–7S
28. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339:b3569
29. Suri R, Altshuler L, Hellemann G, Burt VK, Aquino A, Mintz J: Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1206–1213
30. Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, Perel JM, Jones-Ivy S, Bodnar LM, Singer LT: Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166:557–566
31. Källén B, Olausson PO: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:801–806
32. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Bérard A, Koren G: Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29:918–926

A exposição fetal aos ISRSs ou à depressão materna afeta o crescimento do bebê?

Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

Debra L. Bogen, M.D.

Dorothy Sit, M.D.

Mary McShea, M.A.

Carolyn Hughes, M.S.W.

David Rizzo, M.S.W.

Andrea Confer, B.S.

James Luther, M.A.

Heather Eng, B.A.

Stephen W. Wisniewski, Ph.D.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar o crescimento de bebês nascidos de mulheres com transtorno depressivo maior pré-natal, não tratado ou tratado com antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), e de bebês nascidos de um grupo de comparação não medicado e não deprimido ao longo do primeiro ano de vida.

Método: Neste estudo observacional prospectivo, gestantes foram avaliadas na 20^a, 30^a e 36^a semanas de gestação, e pares de mãe e bebê foram avaliados na 2^a, 12^a, 26^a e 52^a semanas após o parto. Três grupos de mulheres não sobrepostos foram definidos de acordo com suas exposições na gestação: 1) sem ISRS e sem depressão (N=97), 2) ISRS (N=46) e 3) depressão maior sem ISRS (N=31). As características demográficas e clínicas maternas e os desfechos do recém-nascido foram comparados entre os grupos de exposição. Peso, tamanho e circunferência craniana do bebê foram medidos por um médico ou um

assistente clínico que não tinha conhecimento das condições de depressão e de exposição a ISRSs em cada ponto do tempo após o parto.

Resultados: As análises ajustadas e as não ajustadas revelaram que nem a depressão maior pré-natal nem a exposição a ISRSs estavam significativamente associadas a peso, tamanho ou circunferência craniana do bebê em relação à não exposição a qualquer uma das condições. Além disso, a interação de grupo e o índice de massa corporal pré-gestacional também foram avaliados, e nenhum efeito sinérgico significativo foi identificado. Similarmente, nenhum efeito diferencial de grupo ao longo do tempo foi observado para peso, tamanho ou circunferência craniana.

Conclusões: A exposição uterina a depressão maior ou a antidepressivos ISRSs não afetou o crescimento do bebê em relação a peso, tamanho ou circunferência craniana do nascimento até os 12 meses de vida.

A incidência e a prevalência de período de transtorno depressivo maior durante a gestação são de 7,5% e 12,7%, respectivamente (1). As gestantes frequentemente interrompem tanto a psicoterapia como a farmacoterapia e não retomam o tratamento após o parto (2, 3). As gestantes que interrompem sua medicação próximo à concepção têm um risco maior de recaída (68%) do que aquelas que mantêm o tratamento (26%) (4). Essas taxas de tratamento baixo e recaída alta justapõem-se a evidências crescentes de que a depressão maior aumenta o risco de desfechos gestacionais adversos.

Durante a gestação, a depressão está associada a um risco diretamente relacionado à desregulação fisiológica do transtorno psiquiátrico bem como a comportamentos maternos associados, incluindo tabagismo, subnutrição, abuso de substância, cuidado obstétrico inadequado e isolamento interpessoal e suicídio (5). Mulheres com depressão pré-natal têm taxas mais altas de parto de bebês pequenos para a idade gestacional (6) e prematuros (7). Em uma metanálise, Grote e colaboradores (8) verificaram que o transtorno depressivo maior ou sintomas depressivos clinicamente significativos estavam associados a um aumento de 39% no risco relativo de parto prematuro, a um aumento de 49% para peso baixo ao nascimento, e a um aumento de 45% para restrição de crescimento intrauterino. Diversos caminhos causais foram sugeridos, como desregulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical (HPA), resistência arterial uterina aumentada

com hipoperfusão placentária em resposta a estresse (9), e respostas inflamatórias exageradas associadas à depressão (10).

Em contrapartida, estudos da influência de sintomas depressivos pós-parto sobre o crescimento de crianças pequenas não mostraram uma relação significativa (6, 11, 12). Ramsay e colaboradores (13) realizaram um estudo prospectivo do impacto de sintomas depressivos maternos sobre a sucção neonatal e não encontraram um efeito sobre as práticas de amamentação, sobre as capacidades de amamentação do bebê ou sobre o crescimento.

O tratamento antidepressivo de gestantes também foi associado a desfechos adversos. Metanálises mostraram que mulheres tratadas com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) têm um risco de duas a três vezes maior de parto prematuro e uma taxa mais alta de parto de bebês de baixo peso ao nascimento do que mulheres não expostas a ISRSs (14, 15). Em nossa investigação prospectiva publicada anteriormente (7), as taxas de parto prematuro foram semelhantes em mulheres expostas continuamente à depressão (sem tratamento com ISRS) e naquelas expostas a ISRSs (23% e 21%, respectivamente). Estas taxas foram significativamente mais altas do que a taxa para mulheres sem nenhuma das exposições (6%). Naquele estudo (7), as medições no nascimento de peso, comprimento e circunferência craniana (corrigidos para idade gestacional) não diferiram significativamente (7). Em um estudo recente conduzido por El Marroun e colabora-

dores (16), a depressão materna estava associada a taxas mais lentas de crescimento do corpo e da cabeça do feto, enquanto em gestantes tratadas com ISRSs não houve um impacto sobre o crescimento corporal fetal, mas houve atraso no crescimento da cabeça e uma taxa mais alta de parto prematuro.

Existem poucos dados sobre o crescimento físico posterior de bebês após exposição uterina à depressão ou a ISRSs, e os estudos disponíveis não incluíram um grupo de comparação de mulheres deprimidas sem exposição a antidepressivo. Em mulheres tratadas com ISRSs ou com inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina, em relação a mulheres de comparação não tratadas (17), a exposição pré-natal a medicamentos estava associada a peso do bebê ao nascimento mais baixo, comprimento menor ao nascimento e circunferência craniana menor; e essas diferenças persistiam até 1 mês de vida (18). Bebês nascidos de mulheres tratadas continuamente com ISRSs (N=21) ou de mulheres de comparação (N=20) foram avaliados nos eixos HPA e fator de crescimento tipo-insulina-1 (IGF-1) para relações destas variáveis com os perfis de crescimento e hormonal. Os bebês expostos a ISRS tinham comprimento e circunferência craniana significativamente menores. Os bebês expostos a ISRS também apresentavam um nível de cortisol sanguíneo do cordão umbilical mais baixo e um nível mais alto de hormônio estimulador da tireoide. A expressão do receptor IGF-1 placentário era significativamente mais alta no grupo de IGF-1 do que no grupo de comparação, e o nível urinário de ácido 5-hidroxiindoleacético (o principal metabólito da serotonina) estava negativamente correlacionado ao peso ao nascimento e ao nível de dehidroepiandrosterona. Os autores concluíram que a exposição fetal a ISRSs resultou em crescimento intrauterino prejudicado acompanhado por alterações nos eixos IGF-1 e HPA. Entretanto, não foram observadas evidências de que a exposição pré-natal a ISRS reduza a qualidade óssea neonatal (19), embora a circunferência craniana (mas não o peso ou o comprimento ao nascimento) seja significativamente menor nos bebês expostos a ISRS do que no grupo de comparação na mesma investigação.

Outro fator a ser considerado é a exposição após o parto a ISRSs por meio do leite materno, o que poderia afetar o crescimento do bebê. Entretanto, o método de alimentação do bebê (i.e., leite materno comparado à fórmula) também tem um impacto substancial no crescimento do bebê. Comparados a bebês alimentados com a fórmula, bebês amamentados têm crescimento mais rápido nos primeiros meses de vida, seguido por crescimento mais lento na última metade do primeiro ano. Bebês amamentados pesam menos do que bebês alimentados com a fórmula aos 12 meses (20, 21).

Em um estudo de coorte retrospectivo, Chambers e colaboradores (22) verificaram que bebês de mulheres que tomaram o ISRS fluoxetina durante a gestação e a lactação tinham crescimento menor que o ideal do que bebês de mulheres que tomaram fluoxetina durante a gestação *mas não* durante a amamentação. Bebês que receberam a fluoxetina por meio do leite materno tinham ganho de peso menor nos primeiros 6 meses de vida do que bebês amamentados no peito de mães não medicadas. Entretanto, a quantidade de exposição à fluoxetina para as mulheres durante a gestação também era maior naquelas que continuaram tomando o medicamento durante a lactação. Dez por cento das mulheres no grupo que não foi medicado durante a amamentação foram tratadas com antidepressivos no terceiro trimestre, comparado a 100% no grupo que tomou fluoxetina durante a amamentação.

A consideração do impacto de exposições pré-natais tanto a ISRS quanto à depressão sobre o crescimento do feto e do bebê é um componente pouco estudado do processo de decisão

de risco-benefício para desenvolver planos de tratamento para gestantes deprimidas (23). Estudos epidemiológicos demonstraram que bebês nascidos pequenos ou grandes para a idade gestacional têm taxas mais altas de doenças crônicas como diabetes e doença cardiovascular quando adultos (24, 25). A diferenciação entre a contribuição de depressão maior ou de sintomas depressivos e a de tratamento antidepressivo para o crescimento representa um enigma clínico (8) porque 1) os investigadores geralmente estudam os efeitos de uma exposição sem controlar para a outra, 2) o uso de antidepressivo ocorre em diferentes períodos pré-natais e dosagens, 3) o reconhecimento e o tratamento da depressão pelo médico está associado à gravidade dos sintomas e à duração do episódio, e 4) a depressão está associada ao uso de outros medicamentos prescritos ou comprados sem receita, bem como a múltiplos fatores de confusão, como tabagismo, uso de substâncias, sobrepeso/obesidade e estresse de vida elevado. As evidências de metanálises (8) e de outras fontes (7) sugerem que a depressão pré-natal não tratada tem tanta probabilidade de estar associada a desfechos ruins no parto quanto o tratamento com ISRSs. Que seja de nosso conhecimento, nenhum estudo do impacto de ISRSs sobre o crescimento do bebê incluiu um grupo de comparação de mulheres com depressão não medicadas.

O objetivo deste estudo foi comparar as medidas de peso, comprimento e circunferência craniana entre bebês nascidos de mulheres tratadas com ISRSs, de mulheres com depressão mas sem tratamento com ISRS e de mulheres sem nenhuma das exposições ao longo de 1 ano após o parto. Nossa hipótese era de que nenhuma diferença significativa nas medidas antropométricas seria observada entre os bebês desses três grupos de mulheres após controle para variáveis chaves.

Método

Os indivíduos nesta análise foram derivados de um estudo original sobre uso de antidepressivo durante a gravidez. Detalhes foram publicados anteriormente (7). Neste estudo observacional prospectivo, as mulheres foram avaliadas na 20^a, 30^a e 36^a semanas de gestação. Os pares de mãe e bebê foram avaliados na 2^a, 12^a, 26^a e 52^a semanas após o parto.

Indivíduos

Gestantes com idades entre 15 e 44 anos foram inscritas na 20^a semana de gestação ou antes. As mulheres eram elegíveis para participar se tivessem transtorno depressivo maior do DSM-IV com ou sem tratamento com antidepressivo ou se não tivessem depressão ou exposição a antidepressivo. Foi fornecida uma consulta sobre o tratamento da depressão durante a gestação a cada indivíduo deprimido, e uma carta resumo foi enviada tanto para a mulher como para seu(s) médico(s) como um benefício da participação. A admissão não dependia da aceitação das recomendações da consulta ou da escolha do tratamento durante ou após a gestação neste estudo observacional. Os medicamentos foram administrados pelos médicos das mulheres e nenhum tratamento psiquiátrico foi prescrito pela equipe do estudo. Gestantes com psicose, transtorno bipolar, uso de substâncias psicoativas, ou qualquer exposição pré-natal a benzodiazepínicos e mulheres tomando medicamentos prescritos incluídos pela FDA na classe D ou X foram excluídas. Mulheres com partos múltiplos ou doenças crônicas, como diabetes insulino-dependente, também foram excluídas. Os indivíduos foram recrutados por meio de encaminhamento do médico, propaganda, autoencaminhamento

e triagem dentro do centro de ultrassonografia obstétrica. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os indivíduos.

Os dados descritivos para o grupo de estudo de gestantes incluíam variáveis demográficas (idade, raça, educação, emprego, estado civil) e características clínicas (índice de massa corporal [IMC] pré-gestacional, paridade, estado de tabagismo, ingestão de álcool, presença de um transtorno de ansiedade do DSM-IV ao longo da vida, escore de sintomas de depressão no Roteiro de Entrevista Estruturada de 29-Itens para a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton Com Suplemento de Depressão Atípica [SIGH-ADS]) (26). Os dados do parto e do bebê incluíam a taxa de nascimento prematuro (<37 semanas de gestação [27], sexo do bebê, medidas de crescimento, peso, comprimento e circunferência craniana) no nascimento e situação de amamentação. Os dados sobre a duração da gestação e o estado clínico do recém-nascido foram coletados da maternidade e de registros pediátricos por avaliadores independentes que não tinham conhecimento das hipóteses e do desenho do estudo. A medida usada foi a Escala de Eventos Periparto (28).

Exposições

A partir da concepção, a exposição a antidepressivo foi documentada pelo mapeamento das doses de medicamento dos indivíduos ao longo de cada semana de gestação. A grande maioria das mulheres foi tratada com monoterapia de antidepressivo ISRS; apenas duas foram tratadas com um segundo antidepressivo, bupropiona ou um tricíclico. As mulheres tratadas com antidepressivo tiveram amostras sanguíneas retiradas em todas as entrevistas pré-natais para determinação dos níveis séricos do medicamento, para confirmar que a exposição a ISRS realmente ocorreu (7). O diagnóstico de transtorno depressivo maior foi feito de acordo com a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID). Para acompanhar a depressão, adaptamos a técnica do calendário (linha do tempo) (29) para mapear os episódios de humor ao longo do tempo. Para as entrevistas após a entrada no estudo, foi usada a Avaliação de Acompanhamento de Intervalo Longitudinal (LIFE) (30) combinada à SCID para avaliar mudanças no estado do diagnóstico de depressão. Outras exposições a medicamentos prescritos, álcool ou fumo também foram registradas em cada avaliação. Exames de urina para drogas foram obtidos para todos os indivíduos no início do estudo. Para diferenciar o impacto da exposição a ISRS e à depressão, avaliamos três grupos de indivíduos não sobrepostos de acordo com suas exposições na gestação:

1. Sem ISRS, sem depressão (N=97). Essas mulheres não tiveram exposição a nenhum antidepressivo ou a transtorno depressivo maior.
2. ISRS (N=46). A maioria (N=30) das mulheres com exposição a ISRS foram tratadas continuamente durante toda a gestação. Este grupo também incluiu mulheres expostas a ISRSs no primeiro e/ou segundo trimestres mas não no terceiro (N=10) e mulheres expostas no segundo e/ou terceiro trimestres mas não no primeiro (N=6).
3. Depressão, sem ISRS (N=31). Essas mulheres experimentaram transtorno depressivo maior sintomático completo em algum momento durante a gestação e não receberam tratamento antidepressivo. Destas mulheres, 8 estavam continuamente deprimidas durante toda a gestação, 13 estavam deprimidas no primeiro e/ou segundo trimestres mas não no terceiro, e 10 estavam deprimidas no segundo e/ou terceiro trimestres mas não no primeiro. Este grupo foi incluído para avaliar os efeitos da depressão pré-natal ativa sobre a gestação e os desfechos fetais.

Avaliações do crescimento

O peso, o comprimento e a circunferência craniana do bebê foram medidos por um médico ou assistente clínico que não tinha conheci-

mento da situação de exposição à depressão e a ISRS tanto durante a gestação quanto após o parto. O peso foi medido em uma balança digital padrão com precisão de 1 g. O comprimento (em centímetros) foi medido em cada ponto do tempo, com o bebê esticado, do topo da cabeça até o calcanhar sobre uma mesa de exame pediátrico com uma régua embutida. A circunferência craniana (em centímetros) foi medida com uma fita métrica com resolução de 1 mm; a fita era firmemente colocada em torno da circunferência máxima da cabeça. Embora as épocas das visitas de estudo fossem a 2^a, 12^a, 26^a e 52^a semanas após o parto, houve alguma variabilidade no tempo da medição, como previsto, e os dados de crescimento foram analisados de acordo com a semana exata após o nascimento em que os bebês foram avaliados. Os bebês prematuros foram vistos na visita corrigida para a idade; ou seja, o número de semanas menor que 40 (a termo) foi adicionado ao tempo alvo de avaliação planejado e os dados foram traçados com esta correção.

Métodos estatísticos

As estatísticas descritivas para o grupo de estudo são relatadas como médias e desvios padrão para variáveis contínuas e como porcentagens para variáveis discretas. A comparação das características do indivíduo entre os três grupos de exposição foi conduzida com um teste de qui-quadrado para variáveis discretas e com uma análise de variância para variáveis contínuas.

Modelos de regressão de efeito misto foram usados para avaliar o impacto do grupo de exposição pré-natal sobre o peso, comprimento e circunferência craniana do bebê em 2 semanas e em 3, 6,5, e 12 meses. Todas as características demográficas e clínicas que diferiam significativamente entre os três grupos de exposição foram incluídas nos procedimentos de modelagem. Para incluir o impacto potencial da depressão materna contínua sobre o crescimento, os modelos também incluíram a presença ou ausência do diagnóstico de depressão em cada momento de avaliação após o parto. Na verdade, a exposição à depressão em cada ponto do tempo do acompanhamento foi considerada significativamente associada à exposição pré-natal (independente do efeito do tempo); portanto, ela foi incluída como uma covariável nas análises. Efeitos fixos principais foram incluídos para o grupo de exposição pré-natal, o tempo e as características basais que diferiam entre os três grupos de exposição. Uma interação de efeito fixo de duas vias foi incluída para a interação do grupo de exposição e o IMC pré-gestacional e para a interação do grupo de exposição e o tempo. Efeitos aleatórios foram incluídos para interseção e inclinação. Um valor de p de 0,05 foi usado para designar a significância estatística, e a correção de Bonferroni foi utilizada para comparações múltiplas (fixada em $p < 0,0167$).

Resultados

Das 238 mulheres grávidas inscritas no estudo original (7), 71 (29,8%) apresentavam exposição a ISRS, 36 (15,1%) tinham exposição à depressão (sem ISRS), e 131 (55,0%) não tinham exposição nem à depressão nem a ISRS (indivíduos de comparação). Desses indivíduos do estudo original, 46 (64,8%) das mulheres expostas a ISRSs, 31 (86,1%) das mulheres com depressão, e 97 (74,0%) dos indivíduos de comparação tinham dados longitudinais suficientes para serem incluídos nesta análise. A taxa de inclusão não diferiu significativamente entre os três grupos ($p=0,14$).

A comparação das características determinadas na admissão ao estudo entre os três grupos de exposição é apresentada na Tabela 1. Entretanto, muitas diferenças significativas nas características demográficas e clínicas das mulheres foram observadas mesmo após a correção de Bonferroni. As únicas

TABELA 1. Medidas demográficas e clínicas para mulheres expostas a antidepressivos ISRS, a transtorno depressivo maior sem ISRSs, ou sem exposição durante a gestação

| Medida materna | Exposição durante a gestação | | | | | | | | Comparação ^a | | | |
|---|------------------------------|------|----------------|------|-------------|------|------------------|------|-------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| | Todas (N=174) | | Nenhuma (N=97) | | ISRS (N=46) | | Depressão (N=31) | | Total | ISRS versus nenhuma | Depressão versus nenhuma | Depressão versus ISRS |
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | Média | DP | p | p | p | p |
| Idade (anos) | 30,5 | 5,7 | 30,6 | 5,4 | 31,3 | 5,1 | 28,7 | 7,0 | 0,13 | | | |
| Índice de massa corporal pré-gestacional (kg/m ²) | 26,4 | 7,0 | 25,0 | 5,6 | 27,3 | 6,0 | 29,3 | 10,5 | 0,02 | 0,008 ^b | 0,07 | 0,98 |
| Paridade ^c | 1,9 | 1,0 | 1,7 | 0,8 | 2,1 | 1,0 | 2,2 | 1,2 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,83 |
| Escore basal no SIGH-ADS de 29 Itens ^d | 11,8 | 7,1 | 8,2 | 4,8 | 15,5 | 7,1 | 17,6 | 7,0 | <0,001 | <0,001 ^b | <0,001 ^b | 0,21 |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | p | p | p | p |
| Raça | | | | | | | | | 0,004 | 0,36 | 0,02 ^b | 0,002 ^b |
| Branca | 141 | 81,0 | 81 | 83,5 | 42 | 91,3 | 18 | 58,1 | | | | |
| Negra | 28 | 16,1 | 14 | 14,4 | 3 | 6,5 | 11 | 35,5 | | | | |
| Outra | 5 | 2,9 | 2 | 2,1 | 1 | 2,2 | 2 | 6,5 | | | | |
| Raça branca | 141 | 81,0 | 81 | 83,5 | 42 | 91,3 | 18 | 58,1 | <0,001 | 0,21 | 0,003 ^b | <0,001 ^b |
| Educação | | | | | | | | | 0,002 | 0,85 | <0,001 ^b | 0,02 ^b |
| Menos que ensino médio | 10 | 5,7 | 3 | 3,1 | 2 | 4,3 | 5 | 16,1 | | | | |
| Ensino médio | 15 | 8,6 | 7 | 7,2 | 3 | 6,5 | 5 | 16,1 | | | | |
| Faculdade parcial | 30 | 17,2 | 11 | 11,3 | 8 | 17,4 | 11 | 35,5 | | | | |
| Faculdade | 72 | 41,4 | 45 | 46,4 | 20 | 43,5 | 7 | 22,6 | | | | |
| Pós-graduação | 47 | 27,0 | 31 | 32,0 | 13 | 28,3 | 3 | 9,7 | | | | |
| Diploma universitário | 119 | 68,4 | 76 | 78,4 | 33 | 71,7 | 10 | 32,3 | <0,001 | 0,39 | <0,001 ^b | <0,001 ^b |
| Empregada ^e | 103 | 59,5 | 68 | 70,1 | 21 | 46,7 | 14 | 45,2 | 0,006 | 0,007 ^b | 0,02 ^b | 0,90 |
| Estado civil | | | | | | | | | 0,053 | | | |
| Solteira | 38 | 21,8 | 17 | 17,5 | 8 | 17,4 | 13 | 41,9 | | | | |
| Casada/coabitando | 131 | 75,3 | 77 | 79,4 | 36 | 78,3 | 18 | 58,1 | | | | |
| Divorciada/separada | 5 | 2,9 | 3 | 3,1 | 2 | 4,3 | 0 | 0,0 | | | | |
| Viúva | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | | | | |
| Casada/coabitando | 131 | 75,3 | 77 | 79,4 | 36 | 78,3 | 18 | 58,1 | <0,05 | 0,88 | 0,02 | 0,06 |
| Paridade | | | | | | | | | 0,09 | | | |
| 1 | 74 | 42,5 | 49 | 50,5 | 15 | 32,6 | 10 | 32,3 | | | | |
| 2 | 61 | 35,1 | 33 | 34,0 | 17 | 37,0 | 11 | 35,5 | | | | |
| 3 ou mais | 39 | 22,4 | 15 | 15,5 | 14 | 30,4 | 10 | 32,3 | | | | |
| Fumou cigarro durante a gestação | 17 | 9,8 | 8 | 8,2 | 5 | 10,9 | 4 | 12,9 | 0,72 | | | |
| Bebeu álcool durante a gestação | | | | | | | | | 0,07 | | | |
| Não | 119 | 68,4 | 67 | 69,1 | 30 | 65,2 | 22 | 71,0 | | | | |
| Uma vez por semana ou menos | 42 | 24,1 | 27 | 27,8 | 11 | 23,9 | 4 | 12,9 | | | | |
| Mais de uma vez por semana | 13 | 7,5 | 3 | 3,1 | 5 | 10,9 | 5 | 16,1 | | | | |
| Diagnóstico de transtorno de ansiedade ao longo da vida | 57 | 32,8 | 23 | 23,7 | 21 | 45,7 | 13 | 41,9 | 0,02 | 0,008 ^b | 0,05 | 0,75 |

^a As variáveis contínuas foram analisadas com análises de variância. As variáveis categóricas foram analisadas com testes do qui-quadrado.

^b Significativo após correção de Bonferroni.

^c Inclui o bebê no estudo atual.

^d SIGH-ADS: Roteiro de Entrevista Estruturada para a Escala de Depressão de Hamilton Com Suplemento de Depressão Atípica. Os escores basais foram determinados na 20ª semana de gestação ou antes.

^e Dados estavam faltando para uma mulher no grupo de ISRS.

três variáveis que não diferiam entre os grupos eram idade, tabagismo e ingestão de álcool durante a gestação. Com respeito à raça, mais mulheres de minorias estavam presentes no grupo de depressão, e as comparações par a par *post hoc* produziram uma diferença significativa entre os grupos de depressão e de comparação e entre os grupos de depressão e ISRS. Os grupos de ISRS e de comparação tinham nível educacional alto semelhante, e ambos diferiam significativamente do grupo de depressão com menor nível educacional. As mulheres no grupo de comparação eram significativamente mais propensas a estar empregadas do que aquelas nos grupos de ISRS e de

depressão. Embora o estado civil diferisse, com mais mulheres no grupo de depressão sendo solteiras, as comparações *post hoc* não foram significativas após a correção de Bonferroni. Houve uma diferença significativa no IMC pré-gestacional médio, com as mulheres no grupo de ISRS sendo significativamente mais pesadas do que o grupo de comparação nas análises *post hoc*. As mulheres nos grupos de ISRS e de depressão tinham mais filhos do que os indivíduos de comparação, sem diferenças significativas após ajustamento para comparações múltiplas.

As medidas clínicas maternas incluíam a presença de um transtorno de ansiedade comórbido ao longo da vida,

que diferiu entre os grupos (Tabela 1). Mais de 40% das mulheres tanto no grupo de depressão como no grupo de ISRS tinham diagnósticos de transtornos de ansiedade ao longo da vida, comparado a 23,7% dos indivíduos de comparação. Entretanto, a comparação *post hoc* foi significativa apenas para exposição a ISRS *versus* nenhuma exposição. O escore no SIGH-ADS para nível de sintomas depressivos no início do estudo diferiu entre os grupos, como esperado. Tanto o grupo de depressão como o grupo tratado com ISRS diferiram significativamente do grupo de comparação.

A Tabela 2 mostra as medidas demográficas e clínicas para os bebês. A taxa de parto prematuro foi significativamente diferente entre os grupos, com a comparação *post hoc* mostrando uma taxa mais alta no grupo de ISRS do que no grupo de comparação e nenhuma diferença significativa entre os grupos de depressão e de ISRS ou entre os grupos de depressão e de comparação. O sexo do bebê também diferiu entre os grupos, com significativamente menos meninos no grupo de ISRS do que no grupo de comparação. Ao contrário dos indivíduos do estudo original (7), este subgrupo de mulheres teve bebês que diferiam significativamente em relação ao comprimento ao nascimento, mas não ao peso ou à circunferência craniana ao nascimento, após correção para idade gestacional. A taxa de amamentação no peito não diferiu entre os três grupos.

As medições longitudinais de peso, comprimento e circunferência craniana do bebê por grupo são apresentadas na Figura 1. Nenhuma associação significativa entre exposição pré-natal a ISRS ou à depressão e crescimento em peso, comprimento ou circunferência craniana foi observada. A análise não ajustada não revelou qualquer associação entre exposição pré-natal e peso ($p=0,20$), comprimento ($p=0,29$) ou circunferência craniana ($p=0,26$). Após controlarmos para as características que diferiam entre os grupos de exposição (raça, educação, emprego, estado civil, paridade, presença de transtorno de ansiedade ao longo da vida, sexo do bebê e parto prematuro) e incluirmos a presença de depressão em cada ponto do tempo após o parto, nenhuma associação significativa de exposição ao peso ($p=0,60$), ao comprimento ($p=0,93$) ou à circunferência craniana ($p=0,93$) foi observada. Além

disso, visto que o peso corporal materno afeta aspectos do crescimento do bebê, avaliamos a interação de grupo e IMC pré-gestacional, que também não foi significativa, e nenhum efeito sinérgico foi identificado para peso ($p=0,87$), comprimento ($p=0,79$) ou circunferência craniana ($p=0,97$).

Os valores observados em nosso grupo de estudo foram comparados às estatísticas populacionais do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm) (Figura 2). As medidas médias de comprimento e peso em todos os grupos de exposição estavam dentro da variação interquartil (25^o a 75^o percentis) da população geral de bebês; portanto, o grupo de estudo é razoavelmente semelhante à população em geral. As circunferências cranianas médias estavam dentro da variação interquartil para todos os grupos de exposição com três exceções: bebês expostos a depressão no útero ultrapassaram o 75^o percentil com 26 semanas de vida, e bebês sem exposição ultrapassaram o 75^o percentil na 26^a e na 52^a semanas de vida.

Discussão

Neste estudo observacional longitudinal de exposição uterina à depressão ou a ISRSs, não encontramos um impacto significativo de qualquer das exposições sobre as variáveis de crescimento do bebê (peso, comprimento ou circunferência craniana) do nascimento até os 12 meses de vida, i.e., bebês com essas exposições não diferiam significativamente de bebês não expostos. Essa investigação exemplifica os desafios de conduzir estudos observacionais de desfecho reprodutivo de gestantes com doenças e com os medicamentos usados para tratá-las, uma situação para a qual a designação aleatória a grupos de tratamento cria dilemas éticos (7). As características demográficas e clínicas diferiram acentuadamente entre os grupos de exposição deprimido e não deprimido, e essas variáveis também podem influenciar diferentemente os desfechos reprodutivos. Do mesmo modo, a distribuição de mulheres com depressão dentro dos grupos de tratamento com ISRS e não medicado não ocorre aleatoriamente. As variáveis que

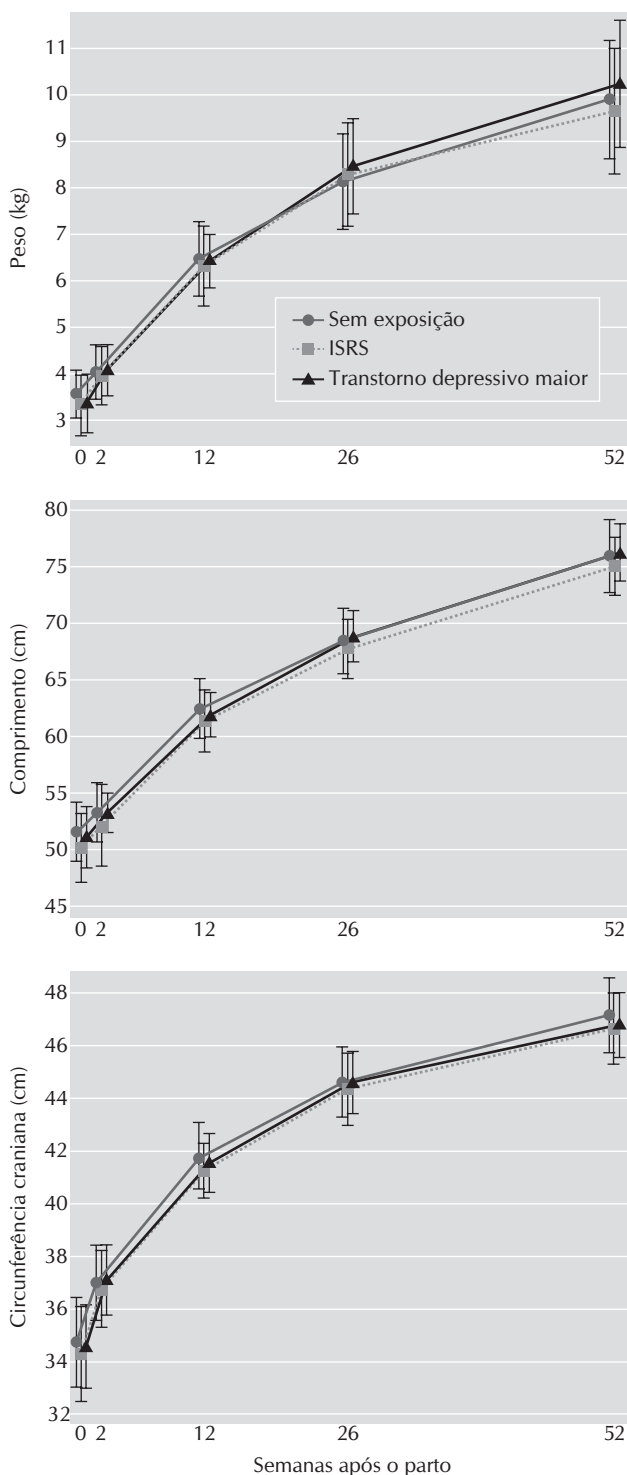
TABELA 2. Medidas demográficas e clínicas para bebês de mulheres expostas a antidepressivos ISRS, a transtorno depressivo maior sem ISRSs, ou sem exposição durante a gestação

| Medida do bebê | Exposição durante a gestação | | | | | | | | Comparação ^a | | | |
|--|------------------------------|------|-----------------|------|-------------|------|------------------|------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Todas (N=178) | | Nenhuma (N=100) | | ISRS (N=47) | | Depressão (N=31) | | Total | ISRS <i>versus</i> nenhuma | Depressão <i>versus</i> nenhuma | Depressão <i>versus</i> ISRS |
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | Média | DP | p | p | p | p |
| Peso ao nascimento (g) | 3.470 | 577 | 3.563 | 531 | 3.343 | 626 | 3.366 | 605 | 0,052 | | | |
| Comprimento ao nascimento (cm) | 51,1 | 2,8 | 51,5 | 2,7 | 50,2 | 3,0 | 51,1 | 2,7 | 0,04 | 0,02 ^b | 0,53 | 0,19 |
| Circunferência craniana ao nascimento (cm) | 34,6 | 1,7 | 34,7 | 1,7 | 34,3 | 1,8 | 34,6 | 1,6 | 0,36 | | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | p | p | p | p |
| < 37 semanas de gestação no parto | 17 | 9,6 | 5 | 5,0 | 9 | 19,1 | 3 | 9,7 | 0,03 | 0,02 ^b | 0,40 | 0,35 |
| Sexo | | | | | | | | | 0,006 | 0,002 ^b | 0,56 | 0,06 |
| Masculino | 99 | 55,6 | 64 | 64,0 | 17 | 36,2 | 18 | 58,1 | | | | |
| Feminino | 79 | 44,4 | 36 | 36,0 | 30 | 63,8 | 13 | 41,9 | | | | |
| Sempre amamentado no peito | 138 | 77,5 | 83 | 83,0 | 35 | 74,5 | 20 | 64,5 | 0,09 | | | |

^a As variáveis contínuas foram analisadas com análises de variância. As variáveis categóricas foram analisadas com testes do qui-quadrado.

^b Significativo após correção de Bonferroni.

FIGURA 1. Medidas físicas ao longo de 1 ano para bebês de mulheres expostas a antidepressivos ISRS, a transtorno depressivo maior sem ISRSs, ou sem exposição durante a gestação



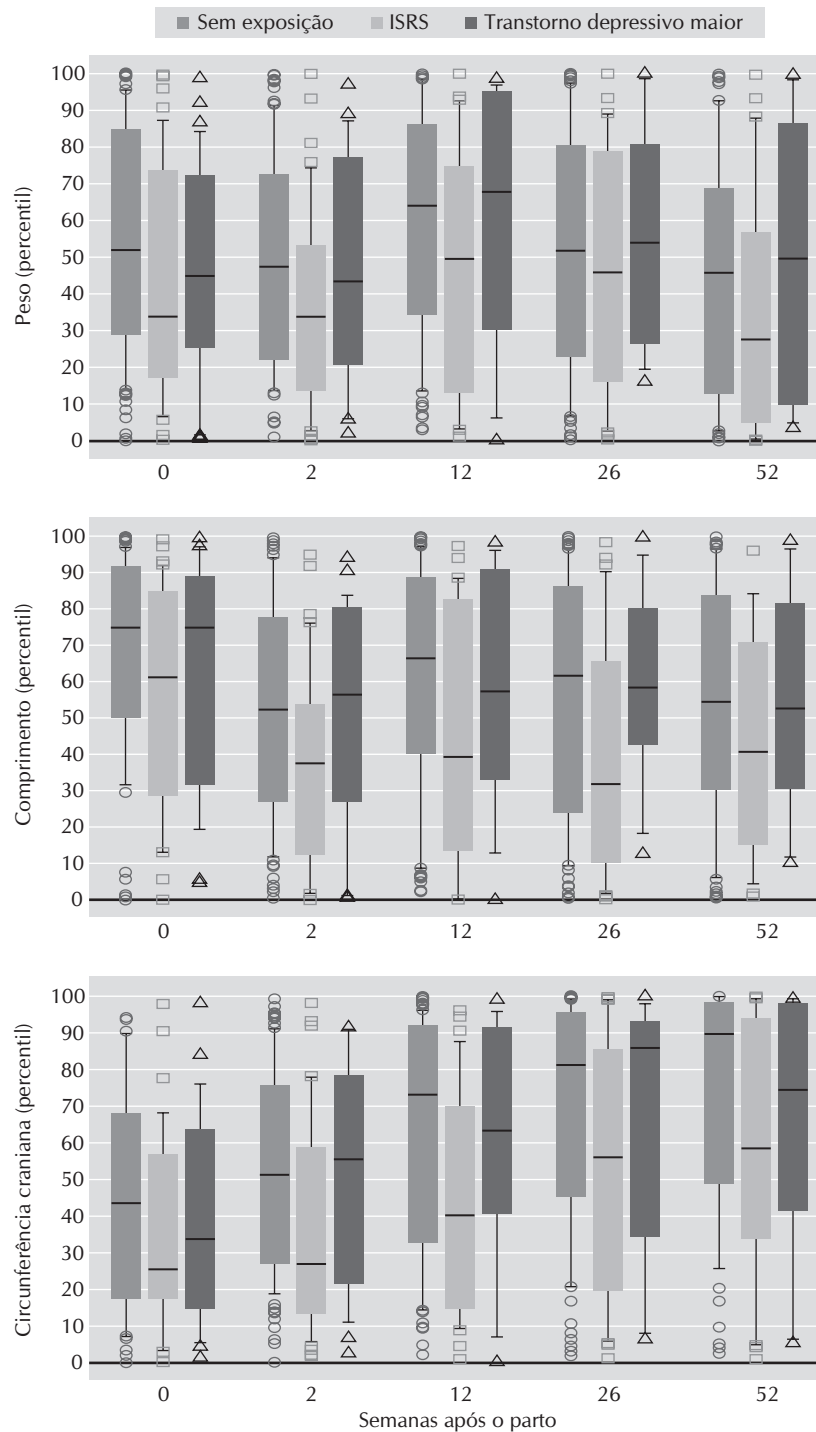
diferiram entre os grupos foram incluídas nos procedimentos de modelagem, mas outras variáveis não identificadas, não medidas que diferem entre os grupos também podem afetar os desfechos reprodutivos e são sempre uma preocupação quando da interpretação de dados de estudos observacionais.

Poucos estudos de depressão durante a gestação consideraram a comorbidade de ansiedade. A presença de um transtorno de ansiedade em mais de 40% do grupo com depressão (com ou sem tratamento com ISRS), comparado a apenas 24% no grupo de comparação sem depressão, está de acordo com achados epidemiológicos (31). A ansiedade é outra exposição (para a qual ajustamos nossos modelos) que afeta os desfechos reprodutivos, como risco de parto prematuro, peso ao nascimento e neurodesenvolvimento do feto e do bebê (32, 33).

Os pontos fortes do estudo são a inclusão de não apenas um grupo de mulheres expostas a ISRS, mas também de um grupo de mulheres expostas a depressão, dados de exposição detalhados coletados prospectivamente, uso de exame de urina para drogas para identificar e excluir usuários de substâncias, exclusão de mulheres com exposição pré-natal a agentes incluídos pela FDA nas classes D ou X (que podem estar associados ao risco aumentado de desfechos de gestação adversos), avaliações cegas das variáveis de crescimento do bebê e coleta de dados de crescimento dos bebês ao longo do primeiro ano após o parto. A principal deficiência é um grupo de estudo relativamente pequeno, particularmente para as mães com depressão. Entre 65% e 86% dos grupos do estudo original colaboraram com dados. Um grupo maior de indivíduos teria sido preferível, particularmente com a inclusão de um número substancial de variáveis que diferiam entre os grupos de exposição nos procedimentos de modelagem ao longo do tempo.

Mais pesquisas para ampliar o número de indivíduos, o que provavelmente exigiria estudos em vários locais, permitiriam a subcategorização do grupo de ISRS baseada no grau em que as mulheres tratadas alcançaram redução dos sintomas (como respondedoras ou remitentes), a fim de avaliar se os desfechos do tratamento eficaz com ISRS sem a presença de depressão são mais favoráveis do que os de mulheres com depressão não tratada. Esta é a razão de mulheres grávidas serem tratadas com farmacoterapia; ou seja, o benefício global previsto é maior do que o risco (23). A prescrição de um medicamento para uma gestante resulta do julgamento do médico de que o melhor para sua saúde é o tratamento do transtorno. Contudo, nossa literatura se focaliza em grande parte nos desfechos negativos em vez dos possíveis efeitos positivos sobre a doença materna e os desfechos do bebê (34, 35). Por exemplo, Hunter e colaboradores (36) demonstraram que bebês nascidos de mães com transtornos de ansiedade tinham um *gating* auditivo P50 prejudicado (um marcador de processamento da capacidade de atenção de bebês). A nova descoberta deles foi que o tratamento antidepressivo materno durante a gestação melhorava o *gating* sensorial nos filhos.

FIGURA 2. Percentis de medidas físicas^a ao longo de 1 ano para bebês de mulheres expostas a antidepressivos ISRS, a transtorno depressivo maior sem ISRSs, ou sem exposição durante a gestação



^a Percentis baseados em estatísticas populacionais do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (www.cdc.gov/growthchart/clinical_charts.htm).

Mulheres que tiveram exposição a ISRS e continuam satisfazendo os critérios para depressão podem ter um risco mais alto de desfechos reprodutivos adversos. Estudos em uma escala muito maior também forneceriam o número de indivíduos necessários para avaliar os desfechos reprodutivos relacionados a

ISRSs individuais. O efeito da dose do ISRS (3) ou, mais diretamente, o nível sérico materno do medicamento ou outra medida de impacto biológico sobre os desfechos reprodutivos também é necessário para conduzir o processo de tomada de decisão de risco-benefício para um novo nível de sofisticação (23).

Recebido em 27 de dezembro de 2011; revisão recebida em 5 de novembro de 2012; aceita em 4 de dezembro de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11121873). Do Departamento de Psiquiatria, Universidade de Pittsburgh; e do Departamento de Psiquiatria, Universidade Case Western Reserve, Cleveland. Endereço de correspondência para a Dra. Wisner (katherine.wisner@northwestern.edu).

A Dra. Sit relata doações de caixas de luz da Uplift Technologies para um estudo K23 sobre terapia luminosa para depressão bipolar; Prêmio de Desenvolvimento de Carreira K23 do NIMH MH-082114; e financiamento pelo Instituto de Ciência Clínica e Translacional, Hospital Montefiore, Universidade de Pittsburgh (subvenção UL1 RR-024153 do NIH/NCRR/CTSA) para coleta de laboratório para o estudo de luz. O Dr. Wisniewski relata consultoria para Cyberonic (2005-2009), ImaRx Therapeutics (2006), Bristol-Myers Squibb (2007-2008), Organon (2007), Universidade Case-Western (2007), e Venebio (2010). Os outros autores relatam não ter relações financeiras com interesses comerciais.

Apoiado pela subvenção R01 MH-60335 do NIMH.

Os autores agradecem a Emily Pinheiro pela incorporação das referências.

Referências

1. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, Swinson T, Gartlehner G, Brody S, Miller WC: Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 119:1-8
2. Bennett IM, Marcus SC, Palmer SC, Coyne JC: Pregnancy-related discontinuation of antidepressants and depression care visits among Medicaid recipients. *Psychiatr Serv* 2010; 61:386-391
3. Suri R, Altshuler L, Hellemann G, Burt VK, Aquino A, Mintz J: Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1206-1213
4. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Reminick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN: Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295:499-507
5. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G: Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49:726-735
6. Grote V, Vik T, von Kries R, Luque V, Socha J, Verduci E, Carlier C, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group: Maternal postnatal depression and child growth: a European cohort study. *BMC Pediatr* 2010; 10:14
7. Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, Perel JM, Jones-Ivy S, Bodnar LM, Singer LT: Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 557-566
8. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ: A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:1012-1024
9. Teixeira JM, Fisk NM, Glover V: Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ* 1999; 318:153-157
10. Christian LM, Franco A, Iams JD, Sheridan J, Glaser R: Depressive symptoms predict exaggerated inflammatory responses to an in vivo immune challenge among pregnant women. *Brain Behav Immun* 2010; 24:49-53
11. Ertel KA, Koenen KC, Rich-Edwards JW, Gillman MW: Maternal depressive symptoms not associated with reduced height in young children in a US prospective cohort study. *PLoS ONE* 2010; 5:e13656
12. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Barros FC: Long-lasting maternal depression and child growth at 4 years of age: a cohort study. *J Pediatr* 2010; 157:401-406
13. Ramsay M, Gisel EG, McCusker J, Bellavance F, Platt R: Infant sucking ability, non-organic failure to thrive, maternal characteristics, and feeding practices: a prospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:405-414
14. Källén B: Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:312-316
15. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR Jr, Vazquez DM: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol* 2005; 25:595-604
16. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, White TJ, Stricker BH, Tiemeier H: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:706-714
17. Lewis AJ, Galbally M, Opie G, Buist A: Neonatal growth outcomes at birth and one month postpartum following in utero exposure to antidepressant medication. *Aust NZ J Psychiatry* 2010; 44:482-487
18. Davidson S, Prokonov D, Taler M, Maayan R, Harell D, Gil-Ad I, Weizman A: Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatr Res* 2009; 65:236-241
19. Dubnov-Raz G, Hemilä H, Vurembrand Y, Kuint J, Maayan-Metzger A: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and neonatal bone density. *Early Hum Dev* 2012; 88:191-194
20. Centers for Disease Control and Prevention: A SAS Program for the CDC Growth Charts, 2011. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/growthcharts/resources/sas.htm>
21. Centers for Disease Control and Prevention: Breastfeeding among US children born 1999-2005, CDC National Immunization Survey. http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/nis_data/
22. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, Jones KL: Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 1999; 104:e61
23. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E: Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1933-1940
24. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-567
25. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007; 165:849-857
26. Williams J, Terman M: Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale With Atypical Depression Supplement (SIGH-ADS). New York, New York State Psychiatric Institute, 2003
27. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ: Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207-1214
28. O'Hara MW, Varner MW, Johnson SR: Assessing stressful life events associated with childbearing: the Peripartum Events Scale. *J Reprod Infant Psychol* 1986; 4:85-98
29. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW: Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:844-848
30. Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott P, Andreasen NC: The Longitudinal Interval Follow-Up Evalua-

- tion: a comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:540–548
31. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF: Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 173 (suppl 34):24–28
 32. Dunkel Schetter C, Tanner L: Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25:141–148
 33. Hosseini SM, Biglan MW, Larkby C, Brooks MM, Gorin MB, Day NL: Trait anxiety in pregnant women predicts offspring birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23:557–566
 34. Wisner KL: The last therapeutic orphan: the pregnant woman. *Am J Psychiatry* 2012; 169:554–556
 35. Lyerly AD, Mitchell LM, Armstrong EM, Harris LH, Kukla R, Kuppermann M, Little MO: Risks, values, and decision making surrounding pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:979–984
 36. Hunter SK, Mendoza JH, D’Anna K, Zerbe GO, McCarthy L, Hoffman C, Freedman R, Ross RG: Antidepressants may mitigate the effects of prenatal maternal anxiety on infant auditory sensory gating. *Am J Psychiatry* 2012; 169:616–624

Orientação Clínica: ISRSs Maternos Não Atrasam o Crescimento do Bebê

Os bebês de mulheres que tomam antidepressivos inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) durante a gestação não diferem de bebês de mulheres saudáveis não medicadas em peso, comprimento, ou circunferência craniana durante o primeiro ano de vida. Os bebês de mulheres com depressão que não tomaram antidepressivos durante a gestação igualmente não apresentaram diferença no crescimento. As mulheres que tomaram ISRSs tiveram mais partos prematuros do que as mulheres saudáveis e seus bebês eram menores ao nascimento, mas Wisner e colaboradores não encontraram diferença duas semanas depois ou mais tarde. Esses achados são tranquilizadores, declara Parry em um editorial, porque um atraso de crescimento do bebê pode ter consequências médicas e sociais a longo prazo.

Prevalência e correlatos de fadiga prolongada em uma amostra de adolescentes norte-americanos

Femke Lamers, Ph.D.

Ian Hickie, M.D., F.R.A.N.Z.C.P.

Kathleen R. Merikangas, Ph.D.

Objetivo: A fadiga prolongada em adolescentes tem um impacto importante sobre o funcionamento social e a frequência escolar. Em adultos, a fadiga prolongada se sobrepõe substancialmente aos transtornos de humor e de ansiedade. Estendendo os dados para os adolescentes, os autores estudaram a prevalência e os correlatos da fadiga em uma amostra norte-americana representativa.

Método: Os participantes foram 10.123 adolescentes entre 13 e 18 anos de idade da Pesquisa Nacional de Comorbidade-Suplemento Adolescente. Eles foram entrevistados sobre fadiga prolongada, definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, distúrbio do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve repousando ou relaxando e com duração de pelo menos 3 meses.

Resultados: A prevalência de fadiga prolongada foi de 3% (EP=0,3), com 1,4% (EP=0,2) para apenas fadiga prolongada e 1,6% (EP=0,2)

para fadiga prolongada concomitante a um transtorno depressivo ou de ansiedade. Cerca de 60% dos adolescentes com apenas fadiga prolongada tinham incapacidade grave ou muito grave, e suas taxas de saúde física e mental ruins eram comparáveis às de adolescentes com apenas transtorno de humor ou de ansiedade. Adolescentes com fadiga prolongada e transtornos de humor ou de ansiedade comórbidos tinham incapacidade significativamente maior, saúde mental pior e mais uso de serviços de saúde do que aqueles com apenas uma das condições.

Conclusões: Esses achados sugerem que fadiga prolongada está associada a incapacidade e é uma entidade clínica importante independente de transtornos de humor e de ansiedade em adolescentes. A fadiga persistente com um estado de humor ou ansiedade comórbido está relacionada a até mais prejuízo funcional, sugerindo que a fadiga prolongada pode refletir maior gravidade dos transtornos de humor e de ansiedade em adolescentes.

Estados de fadiga prolongada – fadiga inexplicável com duração de mais de 3 meses – estão entre as formas de morbidade relacionada à saúde mais comumente relatadas. Estudos internacionais de adultos sugerem que as taxas de prevalência de fadiga prolongada na comunidade variam de 1,1% a 3,8% (1-4). A prevalência de fadiga prolongada em amostras de adolescentes da comunidade é altamente variável, de 0,7% a 7,4% (5-7), dependendo dos métodos de avaliação e das definições usadas.

Embora existam múltiplas causas médicas comuns de fadiga (p.ex., condições inflamatórias agudas, anemia, deficiência tireoidiana, apneia do sono, insuficiência de órgão alvo, terapia de câncer, infecção crônica, e distúrbios autoimunes), uma proporção substancial de fadiga crônica ou prolongada permanece inexplicável. Esses estados têm sido estudados principalmente na medicina interna e por órgãos de saúde e pesquisa populacional relevantes, em resposta a complexos de sintomas incapacitantes apresentados por esses indivíduos. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA tem estado internacionalmente na vanguarda das definições da síndrome e da capacitação de programas de pesquisa específicos (8).

A despeito da história longa, rica e transcultural da fadiga crônica ou prolongada primária, sua classificação tem sido uma luta nos sistemas de classificação psiquiátrica modernos, em parte devido às atribuições causais de sua precursora, a

“neurastenia,” por seus primeiros proponentes (9, 10) e à sua forte sobreposição com estados de humor e ansiedade. De fato, estudos de amostras de adultos da comunidade revelam que de 44% a 75% das pessoas com fadiga prolongada relatam transtornos de ansiedade ou depressivos comórbidos (1, 3, 4). Enquanto a CID inclui uma categoria para neurastenia, o DSM não reconhece a fadiga prolongada como uma entidade distinta (1, 11). Um achado importante de análises de conjuntos de dados colaborativos internacionais a partir de estudos baseados na população, em cuidados primários e em cuidados secundários ou especializados é que uma estrutura de sintomas comuns está por baixo dos estados de fadiga prolongada em todas as culturas e em todos os contextos de tratamento de saúde (12).

Há poucos dados sobre a prevalência e os correlatos de estados de fadiga e sua associação a transtornos de humor e de ansiedade em amostras de adolescentes da população geral. Visto que a fadiga prolongada pode ser um aspecto dos transtornos de humor ou de outros transtornos mentais (13) e tem um impacto substancial sobre o funcionamento e a frequência escolar (14-17), quantificar a magnitude e os correlatos de fadiga prolongada em adolescentes é de grande importância para a saúde pública. Dados recentes de um estudo longitudinal de gêmeos incluindo 2.459 indivíduos entre 12 e 25 anos indicam que os estados de fadiga são comuns tanto em homens como em mulheres, surgem no início da

adolescência (aos 12 anos) e são frequentemente comórbidos com sofrimento psicológico (18). Com uma ênfase cada vez maior das pesquisas clínicas e neurobiológicas na descrição dos componentes subjacentes dos principais transtornos mentais, há uma lacuna importante em nosso conhecimento sobre a idade de início e a persistência de estados de fadiga e as associações desenvolvimentais a transtornos de ansiedade e de humor comórbidos. Isto é particularmente importante em amostras baseadas na comunidade.

Os objetivos específicos do presente estudo foram avaliar 1) a prevalência e a idade de início relatada da fadiga prolongada em uma amostra nacionalmente representativa de adolescentes norte-americanos, 2) a sobreposição da fadiga prolongada com transtornos depressivos e de ansiedade, e 3) o grau em que a fadiga prolongada identifica um subgrupo distinto de adolescentes com correlatos específicos (variáveis sociodemográficas, características clínicas, indicadores de saúde, uso de serviços) que são separados de adolescentes com apenas transtornos depressivos e de ansiedade e de adolescentes saudáveis.

Método

Amostra

A Pesquisa Nacional de Comorbidade-Suplemento Adolescente (19) é uma pesquisa face a face nacionalmente representativa de 10.123 adolescentes entre 13 e 18 anos nos Estados Unidos. As entrevistas foram conduzidas entre fevereiro de 2001 e janeiro de 2004, e utilizaram uma versão modificada da Entrevista Diagnóstica Internacional Composta da Organização Mundial de Saúde, versão 3.0 (CIDI). A CIDI é uma entrevista totalmente estruturada administrada por entrevistadores leigos treinados para gerar diagnósticos do DSM-IV, e inclui uma seção sobre fadiga (20). Uma amostra de estrutura dupla foi utilizada, consistindo de uma subamostra familiar (N=904) e uma subamostra escolar (N=9.217) (21, 22). Os procedimentos de recrutamento e consentimento foram aprovados pelas comissões de assuntos humanos da Faculdade de Medicina Harvard e da Universidade de Michigan.

Medida de fadiga prolongada

A fadiga prolongada foi avaliada em um módulo da CIDI separado. Os respondentes foram categorizados como tendo fadiga prolongada se satisfizessem os critérios para neurastenia da CID-10: A) ter experimentado cansaço extremo, fraqueza ou exaustão após esforços físicos ou mentais mínimos (i.e., caminhar, fazer compras, ler, escrever) durando alguns meses ou mais tempo; B) ter pelo menos um dos seguintes sintomas: sensações de dores musculares, tontura, cefaleia tensional, perturbação do sono, incapacidade de relaxar ou irritabilidade; C) não ser capaz de se recuperar dos sintomas mencionados no critério A repousando ou relaxando; e D) ter esses sintomas por pelo menos 3 meses. Embora os critérios da CID-10 para neurastenia geralmente excluam pessoas com transtornos do humor, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico concomitantes, não usamos esses critérios de exclusão, uma vez que um objetivo era examinar padrões de comorbidade de neurastenia. Consequentemente, o subgrupo com transtornos comórbidos é mais análogo a pacientes que satisfazem as definições internacionais atuais dos principais transtornos do humor mais graves, que são caracterizados por sofrimento psicológico e sintomas somáticos significativos. Portanto, a amostra foi categorizada em quatro grupos: 1) respondentes com apenas fadiga prolongada, 2) aqueles com fadiga prolongada

mais um transtorno depressivo ou de ansiedade concomitante (i.e., transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico), 3) aqueles com apenas um transtorno depressivo ou de ansiedade, e 4) aqueles sem nenhuma fadiga, depressão ou ansiedade ao longo da vida. Note que os respondentes com depressão ou ansiedade sem sintomas somáticos podem ter tido formas menos graves desses transtornos.

Medida de correlatos

As variáveis sociodemográficas registradas foram gênero, idade, etnia e educação. As características clínicas incluíam idade de início da fadiga prolongada, idades no primeiro episódio de transtornos depressivo e de ansiedade e comorbidade ao longo da vida com outros transtornos psiquiátricos do DSM-IV avaliados na CIDI (fobia social, agorafobia, fobia específica e transtorno decorrente do uso de substâncias). Além desses diagnósticos, determinamos a prevalência de mania e hipomania e a comorbidade de transtornos depressivos (transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar), transtornos de ansiedade (transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico), e uso de substâncias (abuso ou dependência de álcool ou abuso ou dependência de drogas) nos grupos selecionados. A gravidade do prejuízo do papel foi avaliada com a Escala de Incapacidade de Sheehan (23) e medida como o escore máximo em quatro domínios (casa, escola/trabalho, família, social).

Diversos indicadores de saúde também foram incluídos. A presença de transtornos somáticos foi baseada em condições crônicas avaliadas na Pesquisa de Entrevista Nacional da Saúde dos EUA (24). Foi perguntado aos respondentes se eles alguma vez experimentaram cada uma das condições nesta listagem e, nesse caso, se eles as experimentaram em algum momento no ano anterior. Incluímos as seguintes condições: enxaqueca e outras cefaleias, artrite, problemas crônicos nas costas ou no pescoço, dor crônica, alergias (incluindo febre do feno) e asma. O tabagismo foi caracterizado como nunca fumou, já fumou e fuma atualmente. Os escores z do índice de massa corporal (IMC) foram calculados a partir do peso e altura autorrelatados de acordo com os gráficos de crescimento do CDC de 2000 para os Estados Unidos e foram categorizados em abaixo do peso (<5º percentil), normal (5º a <85º percentil), sobrepeso (85º a <95º percentil) e obeso (95º percentil ou percentil mais alto). Além disso, a duração do sono nos fins de semana e durante a semana e a saúde física e mental autorrelatadas foram avaliadas.

O uso de serviços foi baseado em relatos dos pais para um subgrupo (N=6.483) dos participantes; foram coletadas informações sobre o tratamento no ano anterior para problemas emocionais ou comportamentais. Foram criadas variáveis para indicar se a pessoa havia recebido algum cuidado de saúde mental (clínica de saúde mental ambulatorial, profissional da saúde mental, clínica de drogas ou álcool, internação em hospital psiquiátrico ou outra instituição de saúde mental), qualquer cuidado de saúde (qualquer cuidado de saúde mental, cuidado médico geral ou medicamento na escola [subgrupo de serviços escolares]), e qualquer cuidado (qualquer cuidado de saúde mental, cuidado médico geral, serviços humanos, medicina complementar ou alternativa, justiça juvenil ou serviços escolares) durante o ano anterior.

Análises estatísticas

As prevalências nos quatro grupos foram calculadas para a amostra total bem como por sexo, faixa etária e etnia. Os correlatos dos quatro grupos foram avaliados, e as diferenças entre os três grupos de adolescentes com transtornos foram avaliadas usando testes do qui-quadrado e análises de variância (ANOVAs). Um modelo de risco proporcional foi usado para testar as diferenças na idade

média de início. Isto foi feito no SUDAAN 10 (RTI International, Research Triangle Park, N.C.); todas as outras análises foram feitas no SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, N.C.). Todas as análises corrigiram para o modelo de amostragem complexa e foram ponderadas para se ajustar para probabilidades diferenciais de seleção, ausência de resposta e pós-estratificação.

Resultados

Prevalência

A prevalência ponderada de todos os casos de fadiga prolongada foi de 3% (EP=0,3), com 1,4% dos indivíduos (EP=0,2) relatando apenas fadiga prolongada e 1,6% (EP=0,2) com fadiga prolongada mais um transtorno depressivo ou de ansiedade (Tabela 1). A prevalência foi acentuadamente maior em meninas, com uma proporção menina-para-menino de 3:1 para apenas fadiga prolongada e 4,3:1 para fadiga prolongada com depressão/ansiedade, e foi maior em adolescentes mais velhos. A Tabela 2 mostra a prevalência ao longo da vida de transtornos comórbidos entre todos os adolescentes com fadiga prolongada. Quase metade dos adolescentes com fadiga prolongada tiveram um episódio depressivo maior, enquanto mania e distímia eram menos comuns. Dos transtornos de ansiedade, fobia específica foi o transtorno comórbido mais comum, seguido por fobia social e ansiedade de separação. Aproximadamente um quarto dos adolescentes com fadiga prolongada tiveram transtornos decorrentes do uso de substâncias.

Correlatos

A Tabela 3 apresenta os correlatos de saúde clínicos e somáticos de fadiga prolongada. Conforme esperado, a magnitude mais

alta de comorbidade psiquiátrica e incapacidade foi encontrada no grupo com fadiga mais depressão ou ansiedade. Houve ainda considerável comorbidade e incapacidade no grupo com apenas ansiedade ou depressão e no grupo com apenas fadiga, com as taxas de comorbidade sendo ligeiramente mais baixas no grupo com apenas fadiga (ver também a Figura 1). Entretanto, as únicas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de diagnóstico surgiram para incapacidade e fobia social. A presença de transtornos de ansiedade e depressivos foi registrada para 26,7% (EP=6,0) do grupo de fadiga comórbida, comparado a 14,7% (EP=1,4) do grupo com apenas depressão/ansiedade (não tabulado). Mania e hipomania estavam presentes em 7,2% (EP=2,6) e 12,1% (EP=3,6) dos adolescentes no grupo de fadiga comórbida e em 6,9% (EP=0,7) e 9,8% (EP=1,1) das pessoas no grupo com apenas depressão/ansiedade, respectivamente (não tabulado). Não houve diferenças nas idades médias de início de fadiga, depressão e ansiedade entre os grupos. Com respeito a indicadores de saúde física, o grupo com apenas fadiga teve as taxas mais altas de comorbidade somática no total, embora as diferenças *post hoc* entre os grupos de diagnóstico não alcançassem significância estatística. Os adolescentes com fadiga mais depressão/ansiedade apresentavam maior probabilidade de serem fumantes atuais e de terem peso normal. A duração do sono nos dias de semana era marginalmente mais baixa em ambos os grupos de fadiga, mas era marginalmente mais longo nos dias de fim de semana, comparado ao grupo com apenas depressão/ansiedade e o grupo sem transtornos. As autoavaliações de saúde física e mental relatadas são mostradas na Tabela 4 e na Figura 1. As avaliações de saúde física e mental foram mais baixas para os adolescentes com fadiga e depressão/ansiedade comórbidas. Para saúde mental, as diferenças entre os grupos de diagnóstico foram estatisticamente significativas.

TABELA 1. Características demográficas de adolescentes norte-americanos com apenas fadiga prolongada, apenas depressão/ansiedade, ambas ou nenhuma

| Grupo demográfico | Nenhum transtorno | | | Apenas fadiga prolongada ^a | | | Fadiga prolongada mais transtorno depressivo ou de ansiedade ^{a,b} | | | Apenas transtorno depressivo ou de ansiedade ^{b, c} | | | Teste do qui-quadrado global (p) |
|-------------------|-------------------|-------------------------|-----|---------------------------------------|-------------------------|-----|---|-------------------------|-----|--|-------------------------|-----|----------------------------------|
| | N | Prevalência ponderada % | EP | N | Prevalência ponderada % | EP | N | Prevalência ponderada % | EP | N | Prevalência ponderada % | EP | |
| Total | 8.309 | 82,1 | 0,7 | 143 | 1,4 | 0,2 | 148 | 1,6 | 0,2 | 1.523 | 14,9 | 0,6 | - |
| Sexo | | | | | | | | | | | | | <0,0001 |
| Meninas | 3.995 | 76,7 | 0,9 | 101 | 2,1 | 0,3 | 110 | 2,6 | 0,4 | 964 | 18,6 | 0,9 | |
| Meninos | 4.314 | 87,3 | 1,0 | 42 | 0,7 | 0,2 | 38 | 0,6 | 0,2 | 559 | 11,4 | 0,9 | |
| Idade (anos) | | | | | | | | | | | | | <0,0001 |
| 13 ou 14 | 3.355 | 87,0 | 1,0 | 47 | 1,0 | 0,2 | 30 | 0,9 | 0,8 | 438 | 11,1 | 0,8 | |
| 15 ou 16 | 3.161 | 80,7 | 0,8 | 60 | 1,6 | 0,3 | 68 | 1,8 | 0,4 | 608 | 15,8 | 0,8 | |
| 17 ou 18 | 1.793 | 76,9 | 1,4 | 36 | 1,6 | 0,6 | 50 | 2,3 | 0,4 | 477 | 19,2 | 1,4 | |
| Etnia | | | | | | | | | | | | | <0,30 |
| Branca | 4.658 | 82,0 | 0,9 | 91 | 1,6 | 0,2 | 82 | 1,7 | 0,3 | 803 | 14,8 | 0,8 | |
| Hispanica | 1.530 | 80,7 | 1,6 | 19 | 1,1 | 0,4 | 36 | 2,3 | 0,9 | 329 | 15,9 | 1,0 | |
| Negra | 1.619 | 83,7 | 1,0 | 23 | 1,0 | 0,3 | 23 | 1,1 | 0,2 | 288 | 14,2 | 1,0 | |
| Outra | 502 | 83,5 | 2,3 | 10 | 1,3 | 0,5 | 7 | 0,3 | 0,2 | 103 | 14,9 | 2,2 | |

^a Fadiga prolongada foi definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, perturbação do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve por repouso ou relaxamento e durando pelo menos 3 meses.

^b Transtornos depressivos e de ansiedade incluíram diagnósticos do DSM-IV ao longo da vida de transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico.

^c Sem fadiga prolongada ao longo da vida.

TABELA 2. Taxas de transtornos do humor, de ansiedade e decorrentes do uso de substâncias em 291 adolescentes norte-americanos com fadiga prolongada^a

| Transtorno comórbido | Prevalência ao longo da vida | |
|---|------------------------------|-----|
| | % | EP |
| Transtornos do humor | | |
| Episódio depressivo maior | 46,5 | 4,7 |
| Mania | 3,8 | 1,4 |
| Distímia | 14,3 | 3,6 |
| Transtornos de ansiedade | | |
| Transtorno de ansiedade generalizada | 14,8 | 4,0 |
| Transtorno de pânico | 8,9 | 1,9 |
| Fobia social | 23,3 | 4,1 |
| Agorafobia | 5,2 | 1,6 |
| Fobia específica | 33,9 | 4,8 |
| Ansiedade de separação | 17,5 | 3,0 |
| Transtorno decorrente do uso de substâncias | 27,0 | 6,0 |

^a Fadiga prolongada foi definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, perturbação do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve por repouso ou relaxamento e durando pelo menos 3 meses.

Como mostrado na Tabela 5, houve diferenças significativas nos padrões de saúde e de uso de serviços entre os grupos. Pessoas com apenas fadiga tinham taxas de tratamento baixas, a despeito de sua considerável comorbidade psiquiátrica. Em contrapartida, adolescentes com fadiga mais depressão ou ansiedade tinham uma taxa de uso de serviços quase duas vezes maior que os adolescentes com apenas depressão ou ansiedade. As diferenças em cuidado médico geral, qualquer cuidado de saúde e qualquer cuidado foram significativamente diferentes entre os grupos, com o grupo comórbido tendo as taxas de tratamento mais altas, seguido pelo grupo de depressão/ansiedade, enquanto o grupo com apenas fadiga tinha as taxas de tratamento mais baixas entre os grupos com transtornos psiquiátricos.

Diferenças de sexo

Embora os números pequenos de meninos nos grupos de fadiga não permitissem análises estratificadas, descrevemos aqui algumas diferenças notáveis entre meninas e meninos (não tabuladas). Entre os meninos, o início da ansiedade foi mais precoce naqueles com apenas depressão/ansiedade do que no grupo de fadiga e depressão/ansiedade comórbidas (idade média, 9,9 contra 12,1), mas esta diferença não foi observada nas meninas. A fobia social foi mais comum em meninas com fadiga e depressão/ansiedade comórbidas do que em meninos no mesmo grupo (37,1% contra 19,6%), enquanto meninos com apenas fadiga tinham uma taxa mais alta de uso de substâncias do que meninas com apenas fadiga (35,2% contra 9,8%). Em geral, os meninos fumavam com mais frequência do que as meninas. A proporção de fumantes atuais foi de 33% para meninos com apenas fadiga, comparado a 28,5% e 12,5% no grupo comórbido e no grupo com apenas depressão/ansiedade, respectivamente. Nas meninas, as porcentagens nesses três grupos foram 4,6%, 14,3% e 12,8%, respectivamente. Nos meninos, o grupo com apenas fadiga tinha a duração do sono mais curta nos dias de semana, enquanto, nas meninas, o grupo com fadiga mais depressão/ansiedade

tinha a duração do sono mais curta nos dias de semana. Com relação à autoavaliação da saúde entre os três grupos, as meninas tinham maior probabilidade que os meninos de avaliar sua saúde como regular ou ruim. As maiores diferenças de sexo foram observadas para uso de serviços. Meninos com fadiga mais depressão/ansiedade comórbidas tinham menor probabilidade de receber qualquer cuidado de saúde mental ou cuidado médico geral comparados às meninas naquele mesmo grupo (6,2% contra 38,5% para qualquer cuidado de saúde, 12,5 contra 24,1% para cuidado médico geral). Os meninos em todos os três grupos tinham maior probabilidade que as meninas de receber cuidado de serviços escolares.

Discussão

Este estudo começa a tratar a lacuna atual no conhecimento em relação à magnitude, idade de início e correlatos de fadiga prolongada e de outros transtornos do humor maiores na população adolescente dos EUA. Semelhante aos poucos estudos de adolescentes anteriores (5-7), este estudo revela que estados de fadiga persistentes e incapacitantes são comuns, afetando aproximadamente 3% da população adolescente. Consistente com casos em estudos de adultos anteriores (1, 3, 4), aproximadamente metade dos casos de fadiga prolongada são comórbidos com transtornos de ansiedade ou depressivos. Entretanto, jovens com fadiga persistente sem depressão ou ansiedade comórbidas também exibiram substancial prejuízo, sugerindo que os estados de fadiga são eles próprios uma entidade clínica importante.

Os adolescentes com fadiga persistente sem transtornos de humor ou ansiedade comórbidos apresentavam um grau notável de incapacidade, com aproximadamente 60% relatando níveis graves ou muito graves de incapacidade nos domínios funcionais. Também foi interessante que eles não tinham os fatores de risco comuns para problemas de saúde em adolescentes, como tabagismo e uso de outras substâncias. Embora em geral se considere que a depressão está associada a IMC mais alto, a taxa mais baixa de obesidade entre os adolescentes com fadiga mais depressão ou ansiedade pode indicar que a fadiga poderia também caracterizar um subgrupo distinto de adolescentes com ansiedade e depressão. De forma semelhante aos adolescentes com depressão ou ansiedade, aqueles com fadiga prolongada tinham taxas mais altas de condições dolorosas, incluindo artrite, dor nas costas e no pescoço e cefaleias, do que eram encontradas em adolescentes sem esses transtornos. Isto está de acordo com os padrões de sintomas somáticos comuns previamente relatados a partir de uma grande amostra de gêmeos adolescentes (18) e com o achado daquele estudo de que os determinantes genéticos e ambientais daqueles sintomas eram um pouco separados daqueles associados a ansiedade e depressão apenas.

Esses resultados demonstram que a presença de fadiga em adolescentes com ansiedade ou depressão resulta em uma apresentação clínica com maior comorbidade e maior gravidade ou incapacidade do que ansiedade ou depressão sem fadiga. Isto sugere que a presença de fadiga pode ser usada na prática clínica como um indicador de um transtorno depressivo ou de ansiedade mais grave. Como predito pela hipótese geral de que adolescentes com fadiga e transtornos do humor comórbidos têm maior probabilidade de representar indivíduos com transtornos depressivos mais graves (25), verificamos que aqueles com ambas as condições também tinham a taxa mais alta de

TABELA 3. Correlatos clínicos e somáticos de fadiga prolongada em adolescentes norte-americanos com apenas fadiga prolongada, apenas depressão ou ansiedade, ambas ou nenhuma

| Variável | Nenhum transtorno (N = 8.309) | | Grupo 1: Apenas fadiga prolongada (N = 143) ^a | | Grupo 2: Fadiga prolongada mais transtorno depressivo ou de ansiedade (N = 148) ^{a, b} | | Grupo 3: Apenas transtorno depressivo ou de ansiedade (N = 1.523) ^{b, c} | | Diferença geral entre os grupos ^d |
|---|-------------------------------|------|--|-----|---|-----|---|-----|--|
| | Média | EP | Média | EP | Média | EP | Média | EP | |
| Características clínicas | | | | | | | | | |
| Idade de início (anos) | | | | | | | | | |
| Fadiga | | | 13,1 | 0,3 | 12,8 | 0,3 | | | 0,69 |
| Transtornos do humor | | | | | 12,2 | 0,5 | 11,7 | 0,1 | 0,51 |
| Transtornos de ansiedade | | | | | 11,8 | 0,6 | 11,1 | 0,3 | 0,70 |
| | % | EP | % | EP | % | EP | % | EP | p |
| Incapacidade (medida com a Escala de Incapacidade de Sheehan) | | | | | | | | | <0,001 ^{e,f} |
| Nenhuma ou leve | | | 10,2 | 3,5 | 0,8 | 0,9 | 13,9 | 2,1 | |
| Moderada | | | 30,6 | 6,1 | 18,3 | 4,0 | 27,1 | 2,5 | |
| Grave | | | 43,2 | 7,0 | 50,7 | 7,7 | 45,5 | 2,4 | |
| Muito grave | | | 16,0 | 6,6 | 30,2 | 7,2 | 13,4 | 2,0 | |
| Transtornos mentais comórbidos | | | | | | | | | |
| Fobia social | 3,3 | 0,3 | 11,5 | 3,4 | 33,5 | 6,7 | 14,4 | 1,3 | <0,0001 ^{e,g} |
| Agorafobia | 1,7 | 0,2 | 4,2 | 1,6 | 6,2 | 3,1 | 7,3 | 1,3 | <0,0001 |
| Fobia específica | 11,9 | 0,6 | 28,5 | 5,0 | 38,7 | 8,3 | 28,8 | 1,4 | <0,0001 |
| Ansiedade de separação | 5,0 | 0,3 | 17,6 | 4,1 | 17,5 | 3,6 | 14,7 | 1,1 | <0,0001 |
| Abuso ou transtorno por uso de substâncias | 8,6 | 0,6 | 16,2 | 5,0 | 36,4 | 7,9 | 25,6 | 1,8 | <0,0001 |
| Indicadores de saúde somática e comportamentais | | | | | | | | | |
| Comorbidade somática | | | | | | | | | |
| Enxaqueca | 4,7 | 0,3 | 13,1 | 2,8 | 9,2 | 2,6 | 11,0 | 1,1 | <0,0001 |
| Outra cefaleia | 18,7 | 0,1 | 37,6 | 6,0 | 39,7 | 6,9 | 30,3 | 1,7 | <0,0001 |
| Artrite | 1,6 | 0,2 | 6,8 | 2,0 | 6,2 | 2,5 | 4,9 | 0,7 | <0,0001 |
| Problemas crônicos nas costas e pescoço | 10,1 | 0,4 | 29,1 | 5,3 | 28,1 | 7,6 | 19,3 | 1,8 | <0,0001 |
| Dor crônica | 4,7 | 0,3 | 12,6 | 3,2 | 11,7 | 3,7 | 10,1 | 1,5 | <0,0001 |
| Alergias | 26,7 | 1,0 | 30,6 | 4,7 | 35,7 | 6,5 | 32,7 | 2,2 | 0,02 |
| Asma | 15,3 | 0,5 | 26,0 | 3,8 | 19,9 | 5,6 | 20,0 | 1,6 | 0,02 |
| Tabagismo | | | | | | | | | <0,0001 |
| Nunca | 89,1 | 0,9 | 81,1 | 4,7 | 65,1 | 8,0 | 74,0 | 2,4 | |
| Algumas vezes | 5,7 | 0,6 | 7,2 | 2,9 | 17,7 | 7,2 | 13,4 | 1,5 | |
| Atual | 5,2 | 0,5 | 11,7 | 4,4 | 17,2 | 5,6 | 12,6 | 1,9 | |
| Categoria de peso (percentil) | | | | | | | | | 0,55 |
| Abaixo do peso (<5 ^o) | 2,4 | 0,4 | 1,8 | 1,7 | 1,1 | 0,8 | 2,7 | 1,0 | |
| Normal (≥5 ^o a <85 ^o) | 68,3 | 0,9 | 72,3 | 5,1 | 76,6 | 4,1 | 65,3 | 2,2 | |
| Sobrepeso (≥85 ^o a <95 ^o) | 15,4 | 0,7 | 13,1 | 3,9 | 13,7 | 3,1 | 15,5 | 1,6 | |
| Obeso (≥95 ^o) | 13,8 | 0,7 | 12,8 | 3,1 | 8,6 | 2,9 | 16,5 | 1,4 | |
| | Média | EP | Média | EP | Média | EP | Média | EP | p |
| Duração do sono (horas) | | | | | | | | | |
| Dias de semana | 7,8 | 0,03 | 7,2 | 0,1 | 7,1 | 0,2 | 7,4 | 0,1 | <0,0001 |
| Dias de fim de semana | 8,9 | 0,03 | 9,2 | 0,2 | 9,2 | 0,4 | 8,7 | 0,1 | 0,0002 |

^a Fadiga prolongada foi definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, perturbação do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve por repouso ou relaxamento e durando pelo menos 3 meses.

^b Transtornos depressivos e de ansiedade incluíram diagnósticos do DSM-IV ao longo da vida de transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico.

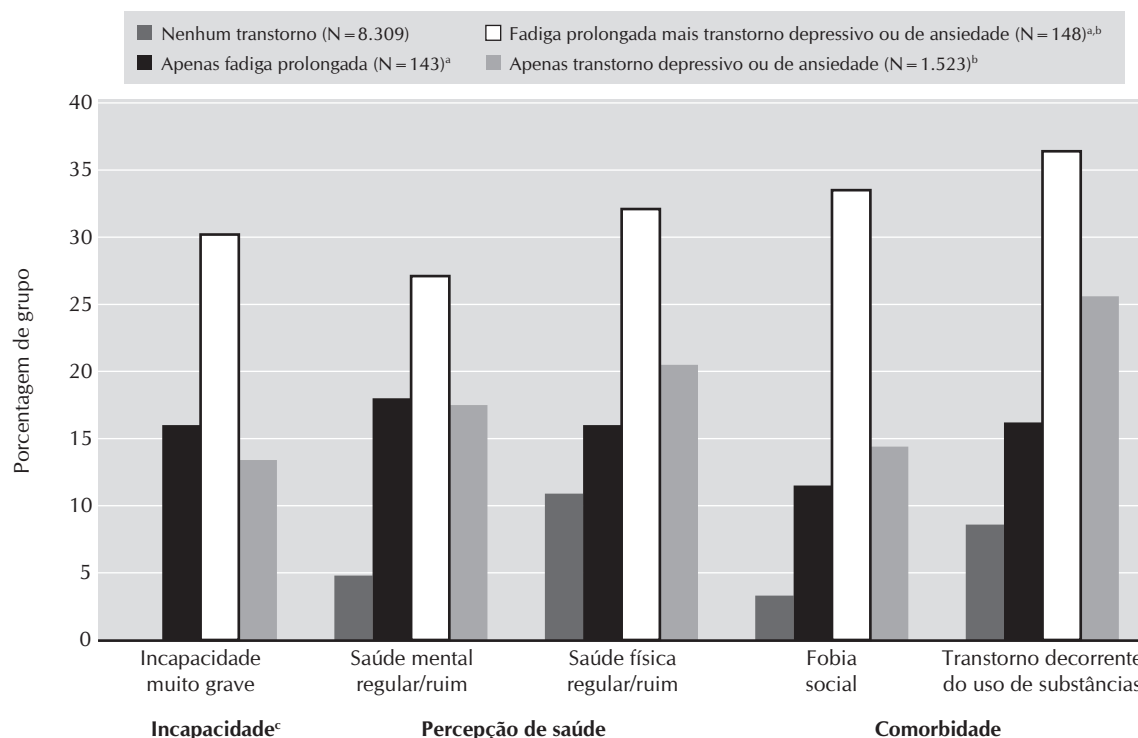
^c Sem fadiga prolongada ao longo da vida.

^d As idades médias de início foram comparadas por meio de um modelo de risco proporcional. As porcentagens foram comparadas por meio de análises do qui-quadrado. As durações médias do sono foram comparadas por análises de variância.

^e Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 1 e 2 ($p < 0,05$).

^f Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 2 e 3 ($p < 0,05$).

^g Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 1 e 3 ($p < 0,05$).

FIGURA 1. Incapacidade, percepção de saúde e comorbidade de adolescentes com apenas fadiga prolongada, apenas depressão ou ansiedade, ambas ou nenhuma^a

^a Fadiga prolongada foi definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, perturbação do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve por repouso ou relaxamento e durando pelo menos 3 meses.

^b Transtornos depressivos e de ansiedade incluíram diagnósticos do DSM-IV ao longo da vida de transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico.

^c Medida apenas em adolescentes com fadiga prolongada, depressão e/ou um transtorno de ansiedade.

TABELA 4. Autoavaliação do estado de saúde de adolescentes norte-americanos com apenas fadiga prolongada, apenas depressão ou ansiedade, ambas ou nenhuma

| Avaliação da saúde | Nenhum transtorno (N = 8.309) | | Grupo 1: Apenas fadiga prolongada (N = 143) ^a | | Grupo 2: Fadiga prolongada mais transtorno depressivo ou de ansiedade (N = 148) ^{a,b} | | Grupo 3: Apenas transtorno depressivo ou de ansiedade (N = 1.523) ^{b,c} | | Teste global do qui-quadrado (p) |
|--------------------|-------------------------------|-----|--|-----|--|-----|--|-----|----------------------------------|
| | % | EP | % | EP | % | EP | % | EP | |
| Saúde física | | | | | | | | | <0,0001 |
| Excelente | 17,8 | 0,8 | 13,3 | 4,2 | 7,1 | 2,3 | 10,9 | 1,6 | |
| Muito boa | 37,5 | 1,1 | 21,7 | 4,6 | 21,7 | 4,8 | 31,5 | 2,0 | |
| Boa | 33,8 | 0,9 | 49,1 | 5,8 | 39,1 | 5,7 | 37,1 | 1,9 | |
| Regular | 10,1 | 0,5 | 15,2 | 5,7 | 28,2 | 6,7 | 17,5 | 1,3 | |
| Ruim | 0,8 | 0,2 | 0,8 | 0,6 | 3,9 | 1,7 | 3,0 | 0,6 | |
| Saúde mental | | | | | | | | | <0,0001 ^{d,e} |
| Excelente | 28,8 | 0,8 | 22,0 | 7,5 | 5,4 | 1,8 | 13,9 | 1,6 | |
| Muito boa | 39,9 | 1,0 | 33,3 | 7,2 | 19,8 | 4,3 | 35,7 | 1,7 | |
| Boa | 26,9 | 0,9 | 26,8 | 3,9 | 47,8 | 6,2 | 33,0 | 1,9 | |
| Regular | 4,6 | 0,4 | 17,7 | 3,9 | 20,6 | 4,9 | 15,9 | 1,1 | |
| Ruim | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,2 | 6,5 | 4,0 | 1,6 | 0,4 | |

^a Fadiga prolongada foi definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, perturbação do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve por repouso ou relaxamento e durando pelo menos 3 meses.

^b Transtornos depressivos e de ansiedade incluíram diagnósticos do DSM-IV ao longo da vida de transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico.

^c Sem fadiga prolongada ao longo da vida.

^d Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 1 e 2 ($p < 0,05$).

^e Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 2 e 3 ($p < 0,05$).

TABELA 5. Uso de serviços para sintomas emocionais ou comportamentais no ano anterior por 6.483 adolescentes norte-americanos com apenas fadiga prolongada, apenas depressão/ansiedade, ambas ou nenhuma

| Tipo de serviço para sintomas emocionais ou comportamentais | Nenhum transtorno (N = 5.315) | | Grupo 1: Apenas fadiga prolongada (N = 103) ^a | | Grupo 2: Fadiga prolongada mais transtorno depressivo ou de ansiedade (N = 90) ^{a,b} | | Grupo 3: Apenas transtorno depressivo ou de ansiedade (N = 975) ^{b,c} | | Teste global do qui-quadrado (p) |
|---|-------------------------------|-----|--|-----|---|------|--|-----|----------------------------------|
| | % | EP | % | EP | % | EP | % | EP | |
| Qualquer serviço de saúde mental | 6,7 | 0,6 | 7,7 | 4,8 | 31,8 | 13,7 | 16,5 | 2,2 | <0,0001 |
| Cuidado médico geral | 3,0 | 0,3 | 3,3 | 1,7 | 21,7 | 8,8 | 7,9 | 1,6 | <0,0001 ^{d,f} |
| Serviços humanos | 1,6 | 0,3 | 0,1 | 0,1 | 4,0 | 2,2 | 4,1 | 0,8 | <0,0001 |
| Serviços escolares | 6,1 | 0,6 | 5,3 | 2,6 | 10,8 | 4,2 | 12,4 | 1,8 | <0,0001 |
| Qualquer cuidado de saúde | 10,2 | 0,7 | 12,1 | 5,2 | 50,3 | 12,7 | 23,7 | 2,6 | <0,0001 ^{d,f} |
| Qualquer cuidado | 15,2 | 1,0 | 13,7 | 5,3 | 60,0 | 10,5 | 32,3 | 2,9 | <0,0001 ^{d,f} |

^a Fadiga prolongada foi definida como fadiga extrema com pelo menos um sintoma associado (dores, tontura, cefaleia, perturbação do sono, incapacidade de relaxar, irritabilidade) que não se resolve por repouso ou relaxamento e durando pelo menos 3 meses.

^b Transtornos depressivos e de ansiedade incluíram diagnósticos do DSM-IV ao longo da vida de transtorno depressivo maior, distímia, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de pânico.

^c Sem fadiga prolongada ao longo da vida.

^d Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 1 e 2 ($p < 0,05$).

^e Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 1 e 3 ($p < 0,05$).

^f Diferença significativa *post hoc* entre os grupos 2 e 3 ($p < 0,05$).

uso de serviços. Aqueles com apenas fadiga prolongada ou apenas ansiedade/depressão usavam menos serviços. Embora do ponto de vista de gravidade da doença essas diferenças possam parecer apropriadas, elas também ressaltam o grau em que pessoas jovens com apenas fadiga incapacitante ou apenas ansiedade/depressão não recebem tratamento. Se formas menos graves são estados de risco para o início da forma comórbida mais grave, como seria previsto por outros estudos de adolescentes e adultos desta sobreposição de fenótipos (18), então a oportunidade para prevenção secundária dessa última morbidade não está sendo abordada.

Uma variedade de outros estudos desenvolvimentais, longitudinais e geneticamente informados de estados de fadiga prolongada demonstraram que a comorbidade com outros transtornos mentais é comum, particularmente com os principais transtornos do humor (12, 18, 26-30). Estudos anteriores apoiam a noção de que transtornos do humor e estados de fadiga estão intrinsecamente ligados (presumivelmente ao nível neurobiológico) e seu estado comórbido indica um transtorno mais grave do que qualquer um deles sozinho. Entretanto, menos ênfase tem sido dada à investigação da idade de início de cada uma dessas condições e das formas nas quais cada um desses estados pode representar um fenótipo mais precoce do mesmo transtorno ou um fator de risco independente para o desenvolvimento da condição comórbida ou da condição alternativa. A prevalência de fadiga prolongada tende a ser estável ao longo da adolescência, enquanto os transtornos de humor e de ansiedade tendem a exibir um grande aumento na prevalência com progressão ao longo do período da adolescência (aumentando de 11,1% para 19,2% dos 13 aos 18 anos). Isto sugere o papel de outros fatores etiológicos e é novamente consistente com a noção de que estados somáticos como fadiga prolongada podem ser devidos, pelo menos em parte, a determinantes genéticos e ambientais que diferem daqueles para formas comuns de ansiedade e depressão (18, 29). Por exemplo, um fator ambiental específico que pode estar

diretamente associado a problemas de sono em adolescentes é o uso generalizado da mídia eletrônica (31).

Embora este estudo tenha diversos pontos fortes, incluindo o uso de uma grande amostra nacionalmente representativa de adolescentes norte-americanos, algumas limitações devem ser consideradas quando da interpretação dos resultados. Primeiro, a avaliação de transtornos ao longo da vida é baseada em memória retrospectiva, que pode ser tendenciosa. Segundo, a natureza transversal do estudo não nos permite avaliar associações temporais ou longitudinais de fenótipos de fadiga e depressão/ansiedade com grande confiabilidade; estudos prospectivos são necessários neste sentido. Terceiro, a variável de uso de serviços era baseada em perguntas sobre uso de serviços para sintomas emocionais e comportamentais mas não para queixas somáticas, e também em relatos dos pais, que estavam disponíveis para apenas um subgrupo da amostra. Quarto, a definição de fadiga prolongada foi baseada na definição de neurastenia da CID-10, que requer uma duração de 3 meses ou mais tempo, e isto desvia-se do conceito tradicional de fadiga, que requer um mínimo de 6 meses. Outras diferenças incluem um número mais baixo de sintomas somáticos em nossa definição do que é requerido para a síndrome de fadiga crônica, que requer múltiplos sintomas físicos que incluem dor em múltiplas articulações, garganta inflamada e gânglios linfáticos sensíveis. Entretanto, os recentes Critérios de Consenso Internacional para Encefalomielite Miálgica – como a síndrome de fadiga crônica é frequentemente chamada – descartaram o critério de duração porque “nenhum outro critério de doença requer que os diagnósticos sejam mantidos até após o paciente ter sofrido com o problema por seis meses” (32). Portanto, qualquer estado de fadiga significativo que cause considerável incapacidade pode exigir uma nova avaliação médica e psicológica e, quando presente, certamente deve ser considerado como um indicador de gravidade quando comórbido com depressão ou transtornos de ansiedade.

Em conclusão, este estudo demonstra que fadiga prolongada é uma condição incapacitante em adolescentes norte-americanos e é frequentemente acompanhada por substancial comorbidade psiquiátrica. Estados de fadiga comórbidos podem indicar maior gravidade dos transtornos depressivos e de ansiedade em adolescentes, e mesmo na ausência de comorbidade, a incapacidade substancial e a comorbidade com condições somáticas, particularmente condições dolorosas, entre aqueles com estados de apenas fadiga também sugerem que a fadiga prolongada é uma entidade clinicamente relevante. A alta magnitude da comorbidade com transtornos físicos também ressalta a importância dos estados de fadiga como um índice de condições somáticas. Embora houvesse taxas relativamente altas de uso de serviços de saúde mental entre adolescentes com fadiga e transtornos de humor/ansiedade comórbidos, havia uma impressionante escassez de uso de serviços entre aqueles com apenas uma das condições, a despeito dos altos níveis de incapacidade.

Recebido em 6 de abril de 2012; revisado em 21 de setembro e 27 de novembro de 2012; aceito em 4 de dezembro de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12040454). Do Ramo de Pesquisa em Epidemiologia Genética, Programa de Pesquisa Intramuros, NIMH, Bethesda, Md.; e da Unidade de Pesquisa Clínica, Instituto de Pesquisa Cérebro e Mente, Universidade de Sydney. Endereço de correspondência à Dra. Merikangas (merikank@mail.nih.gov).

O Dr. Hickie relata que 1) atualmente atua no conselho da Psychosis Australia Trust (cargo sem remuneração) e no Defence Mental Health Advisory Group (comissão governamental); 2) atualmente recebe honorários por consultoria ou relatórios de Bupa Australia (plano de saúde privado) como membro do Painel Consultivo Médico; 3) recebeu apoio para viagens nos últimos 5 anos dos laboratórios Servier, AstraZeneca, PricewaterhouseCoopers, da American Psychiatric Association, do Returned and Services League (RSL) do Congresso Nacional, da Chinese Society of Psychiatry and Neurology, Australian General Practice Network, e de Focus-Sunshine Coast; 4) recebeu apoio de pesquisa nos últimos 5 anos dos laboratórios Servier e Pfizer; 5) recebeu pagamentos por seminários ou recursos educativos nos últimos 5 anos dos laboratórios Servier, AstraZeneca, Pfizer (Wyeth), Eli Lilly, Broadcast Psychiatry, Janssen Cilag, Merck Sharp e Dohme, Elixir Healthcare Education, do Programa Australiano de Liderança de Saúde Mental, Faculdades Independentes Australianas de New South Wales, Australian Doctor Education e Intelligence Squared Australia; 6) teve anteriormente um interesse comercial na St. George Neuropsychiatry Pty. Ltd. (diretor); 7) ocupou cargos anteriormente no Departamento Australiano de Saúde e Envelhecimento, no Conselho Nacional Australiano sobre Drogas e na Headspace: Fundação Nacional de Saúde Mental do Jovem (diretor em nome da Universidade de Sydney, membro da companhia); 8) atuou anteriormente nos seguintes comitês consultivos governamentais: Mental Health Expert Working Group (membro), Access to Allied Psychological Services (membro dos comitês consultivos de especialista), Conselho Consultivo Nacional para a Saúde Mental (membro), e da Força Tarefa da Common Approach to Assessment Referral and System convocada pelo Ministério para Família, Habitação e Serviços Comunitários (membro); 9) recebeu anteriormente pagamentos por consultoria, relatórios, ou trabalho consultivo de Drinkwise Australia, Western Australia (Labor) Government, de Australian Department of Health and Ageing, Sydney Magazine, Sydney City Council, the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry, Wyeth, e de Eli Lilly; 10) sua parceira Dra. Elizabeth Scott é Diretora Clínica da Headspace Camperdown and Cambelltown e teve anteriormente um interesse comercial na Pearl 100, uma negociação de parceria (ABN 55 251 484 962) como The Clinical Centre e registrada para S. Duncan e St. George Neuropsychiatry Pty. Ltd.; 11) a pesquisa de saúde mental conduzida no Instituto de Pesquisa Cérebro e Mente foi apoiada por Servier, Pfizer, pela Fundação Heart, Beyond Blue e pela Fundação Bupa. Os outros autores relatam não ter relações financeiras com interesses comerciais.

Apoiado pela subvenção do Programa de Pesquisa Intramuros do Levantamento Nacional de Comorbidade (NCS-A) e do programa mais amplo de pesquisas do NCS relacionadas, subvenção U01 MH-60220 do NIMH. O Dr. Lamers é apoiado por uma Bolsa de Estudos Rubicon da Organização Holandesa para a Pesquisa Científica (NWO) e pela Concessão Suplementar de Treinamento de Pesquisa Intramuros.

As visões e opiniões expressas neste artigo são dos autores e não devem ser interpretadas como representando as visões de qualquer uma das organizações ou órgãos patrocinadores ou do governo dos EUA.

Referências

- Hickie I, Davenport T, Issakidis C, Andrews G: Neurasthenia: prevalence, disability and health care characteristics in the Australian community. *Br J Psychiatry* 2002; 181:56–61
- Fukuda K, Dobbins JG, Wilson LJ, Dunn RA, Wilcox K, Smallwood D: An epidemiologic study of fatigue with relevance for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31:19–29
- Gamma A, Angst J, Ajdacic V, Eich D, Rössler W: The spectra of neurasthenia and depression: course, stability and transitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257:120–127
- Merikangas K, Angst J: Neurasthenia in a longitudinal cohort study of young adults. *Psychol Med* 1994; 24:1013–1024
- Jones JF, Nisenbaum R, Solomon L, Reyes M, Reeves WC: Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population-based study. *J Adolesc Health* 2004; 35:34–40
- Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, Wessely S, Meltzer H, Chalder T: Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: a prospective community study. *Pediatrics* 2007; 119:e603–e609
- Watanabe N, Stewart R, Jenkins R, Bhugra DK, Furukawa TA: The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *J Psychosom Res* 2008; 64:357–362
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953–959
- Beard G: Neurasthenia, or nervous exhaustion. *Boston Med Surg J* 1869; 80:217–221
- Freud S: On the grounds for detaching a particular syndrome from neurasthenia under the description “anxiety neurosis” (1895 [1894]), in *Complete Psychological Works*, standard ed, vol 3. London, Hogarth Press, 1962, pp 87–118
- Harvey SB, Wessely S, Kuh D, Hotopf M: The relationship between fatigue and psychiatric disorders: evidence for the concept of neurasthenia. *J Psychosom Res* 2009; 66:445–454
- Hickie I, Davenport T, Vernon SD, Nisenbaum R, Reeves WC, Hadzi-Pavlovic D, Lloyd A; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group: Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Aust NZ J Psychiatry* 2009; 43:25–35
- Addington AM, Gallo JJ, Ford DE, Eaton WW: Epidemiology of unexplained fatigue and major depression in the community: the Baltimore ECA follow-up, 1981–1994. *Psychol Med* 2001; 31:1037–1044
- Bakker RJ, van de Putte EM, Kuis W, Sinnema G: Risk factors for persistent fatigue with significant school absence in children and adolescents. *Pediatrics* 2009; 124:e89–e95
- Garralda ME, Rangel L: Impairment and coping in children and adolescents with chronic fatigue syndrome: a comparative study with other paediatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45:543–552

16. Patel MX, Smith DG, Chalder T, Wessely S: Chronic fatigue syndrome in children: a cross sectional survey. *Arch Dis Child* 2003;88: 894–898
17. van Geelen SM, Bakker RJ, Kuis W, van de Putte EM: Adolescent chronic fatigue syndrome: a follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:810–814
18. Hansell NK, Wright MJ, Medland SE, Davenport TA, Wray NR, Martin NG, Hickie IB: Genetic co-morbidity between neuroticism, anxiety/depression and somatic distress in a population sample of adolescent and young adult twins. *Psychol Med* 2012;42: 1249–1260
19. Merikangas K, Avenevoli S, Costello J, Koretz D, Kessler RC: National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A), I: background and measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:367–369
20. Kessler RC, Üstün TB: The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13:93–121
21. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Green JG, Gruber MJ, Heeringa S, Merikangas KR, Pennell BE, Sampson NA, Zaslavsky AM: National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A), II: overview and design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:380–385
22. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J: Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:980–989
23. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV: Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med* 1997; 27:93–105
24. Schoenborn CA, Adams PF, Schiller JS: Summary health statistics for the US population: National Health Interview Survey, 2000. *Vital Health Stat* 10 2003; issue 214 (November), pp 1–83
25. Hickie IB, Davenport TA, Hadzi-Pavlovic D, Koschera A, Naismith SL, Scott EM, Wilhelm KA: Development of a simple screening tool for common mental disorders in general practice. *Med J Aust* 2001; 175(2 suppl):S10–S17
26. van der Linden G, Chalder T, Hickie I, Koschera A, Sham P, Wessely S: Fatigue and psychiatric disorder: different or the same? *Psychol Med* 1999; 29:863–868
27. Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Hadzi-Pavlovic D, Boughton C, Dwyer J, Wakefield D: Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1994; 308:756–759
28. Hickie I, Lloyd A, Hadzi-Pavlovic D, Parker G, Bird K, Wakefield D: Can the chronic fatigue syndrome be defined by distinct clinical features? *Psychol Med* 1995; 25:925–935
29. Hickie I, Bennett B, Lloyd A, Heath A, Martin N: Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. *Psychol Med* 1999; 29:269–277
30. Hickie I, Kirk K, Martin N: Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychol Med* 1999; 29:259–268
31. Cain N, Gradisar M: Electronic media use and sleep in schoolaged children and adolescents: a review. *Sleep Med* 2010; 11:735–742
32. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles AC, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S: Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270:327–338

Estudo holandês de descendência bipolar: acompanhamento de 12 anos

Esther Mesman, M.Sc.

Willem A. Nolen, M.D., Ph.D.

Catrien G. Reichart, M.D., Ph.D.

Marjolein Wals, Ph.D.

Manon H.J. Hillegers, M.D., Ph.D.

Objetivo: Os filhos de pais bipolares têm um risco geneticamente aumentado de desenvolver transtornos do humor. Em um estudo longitudinal, os autores acompanharam uma coorte de filhos de bipolares da adolescência até a idade adulta para determinar o início, a prevalência e o curso precoce de transtornos do humor e de outras psicopatologias.

Método: A coorte de descendência bipolar holandesa é uma coorte fixa iniciada em 1997 (N=140; faixa etária no momento basal, 12-21 anos). Os filhos de bipolares foram avaliados psiquiatricamente no momento basal e em acompanhamentos de 1, 5 e 12 anos. Da amostra original, 77% (N=108) foram acompanhados durante todos os 12 anos.

Resultados: Globalmente, 72% dos filhos de bipolares desenvolveram um transtorno do eixo I do DSM-IV durante a vida, 54% um transtorno do humor, e 13% transtornos

do espectro bipolar. Apenas 3% satisfaziam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar I. Em 88% dos filhos com um transtorno do espectro bipolar, a doença começou com um episódio depressivo. No total, 24% dos filhos com um transtorno do humor unipolar desenvolveram um transtorno do espectro bipolar ao longo do tempo. Os transtornos do humor eram frequentemente recorrentes (31%), eram complexos (taxa de comorbidade, 67%) e começaram antes dos 25 anos.

Conclusões: Mesmo após 12 anos de acompanhamento, da adolescência até a idade adulta, o transtorno bipolar I era raro entre os filhos de bipolares. Contudo, o risco de desenvolver transtornos do humor graves e recorrentes e outras psicopatologias era alto. Um futuro acompanhamento desta e de outras coortes de filhos de bipolares adultos é essencial para determinar se transtornos do humor recorrentes nos filhos de bipolares refletem os primeiros estágios de transtorno bipolar.

Visto que o transtorno bipolar é fortemente determinado pela genética, os filhos de pacientes com transtorno bipolar (descendência bipolar) constituem uma população de risco que pode nos proporcionar uma melhor compreensão do desenvolvimento e curso precoce do transtorno bipolar. Em 1997, Lapalme e colaboradores (1) demonstraram em uma metanálise (N=2.973) que a descendência bipolar tem 2,7 vezes mais risco de desenvolver um transtorno mental e 4 vezes mais risco de desenvolver um transtorno do humor comparada a filhos de pais saudáveis. Mais recentemente, dois artigos de revisão sobre descendência bipolar relataram taxas de prevalência de transtorno bipolar elevadas, mas variáveis (de 3% a 27%), de transtornos de humor (de 5% a 67%) e de transtornos não de humor (de 5% a 52%) (2, 3). Entretanto, esses estudos não puderam abordar totalmente o desenvolvimento e o curso precoce de transtorno bipolar e de outros transtornos do humor porque usaram um desenho transversal ou um desenho longitudinal sem acompanhamento até a idade adulta (1-12). Nós relatamos aqui um dos maiores estudos prospectivos de descendência bipolar com acompanhamento até a idade adulta: o acompanhamento de 12 anos da coorte de descendência bipolar holandesa (7, 10, 12).

Até o momento, apenas quatro estudos de coorte de descendência bipolar acompanharam prospectivamente filhos de bipolares por mais de uma década. O primeiro, um estudo realizado nos EUA conduzido por Meyer e colaboradores (13), teve o acompanhamento mais longo até hoje, embora tenha uma amostra pequena. O estudo iniciou em 1979 com 76 mães com um transtorno do humor, incluindo 25 mães com

transtorno bipolar I ou II com 48 filhos (idades de 1,5 a 7 anos no momento basal), e 45 indivíduos saudáveis da comunidade. Na avaliação de acompanhamento dos adultos jovens 23 anos mais tarde, 19% dos 32 filhos de bipolares que ainda estavam no estudo tinham desenvolvido transtorno bipolar; destes, 6% foram diagnosticados com transtorno bipolar I e 13% com transtorno bipolar II. O segundo estudo é a coorte de descendência bipolar da população Amish acompanhada por Egeland e colaboradores por 16 anos (14, 15). Esta amostra incluiu 115 filhos de bipolares (variando de 13 anos a mais de 30 anos) de 15 famílias com um dos pais com transtorno bipolar I e focalizou-se nos sintomas prodrômicos de transtorno bipolar I. Após 16 anos de acompanhamento, 7% dos filhos tinham desenvolvido transtorno bipolar I. Além disso, os filhos de bipolares mostraram mais frequentemente características potencialmente prodrômicas comparados aos filhos de famílias saudáveis (39,2% e 5,9%, respectivamente). O terceiro estudo é o de Duffy e colaboradores no Canadá (16), iniciado em 1995 com 36 crianças (idades de 10 a 25 anos) de 23 famílias (com transtornos bipolar I e II). Ao longo dos últimos 15 anos, Duffy e colaboradores ampliaram sua coorte para 220 crianças (idades de 8 a 25 anos) com um acompanhamento máximo de 15 anos. Em uma idade média de quase 25 anos, 71,4% dos filhos de bipolares tinham recebido um diagnóstico do eixo I do DSM-IV: 55% tinham desenvolvido um transtorno do humor, incluindo 16,3% com um transtorno do espectro bipolar (2,7% transtorno bipolar I, 5,9% transtorno bipolar II, 5,5% transtorno bipolar sem outra especificação e 1,8% transtorno esquizoafetivo, tipo bipolar) (3, 16, 17). Apesar dos métodos diferentes, o achado principal desses estudos é o mesmo: baixas taxas de diagnósticos de bipolar I comparado a outros transtornos do humor e psicopatologias em geral.

* Publicado, originalmente, em *Am J Psychiatry* 2013; 170:542-549.

O quarto estudo, que apresentamos aqui, é a coorte de descendência bipolar holandesa, uma amostra fixa de 140 filhos de bipolares de 86 famílias (com transtornos bipolar I e II) acompanhados da adolescência até a idade adulta com uma idade média de 28 anos (7, 10, 12). Aos 5 anos de acompanhamento (idade média, 21 anos), encontramos taxas de prevalência ao longo da vida de 40% para qualquer transtorno do humor, 10% para transtorno bipolar (3,9% para transtorno bipolar I e 6,1% para transtorno bipolar II), e 59% para psicopatologias em geral. Além disso, em todos os participantes com transtorno bipolar, a doença começou com um episódio depressivo. Baseado na análise de sobrevivência, predissemos um outro aumento no transtorno bipolar e na depressão unipolar nos anos seguintes à medida que a coorte amadurecia para a vida adulta (7). No presente estudo, buscamos fornecer uma descrição completa do início e das trajetórias do desenvolvimento inicial de transtornos do humor e de outras psicopatologias nos filhos de bipolares.

Método

População e procedimento

O desenho do estudo e o procedimento de recrutamento da coorte de descendência bipolar holandesa foram descritos em detalhe por Wals e colaboradores (12). Em resumo, 140 filhos (idades de 12 a 21 anos) de 86 famílias foram recrutados nos anos de 1997 a 1999. Os participantes foram recrutados por meio da Dutch Association for Manic Depressives and Relatives (Associação Holandesa para

Maníaco-depressivos e Familiares) (62 famílias; 102 filhos) e por meio de clínicas ambulatoriais em nove hospitais psiquiátricos (24 famílias; 38 filhos). Todos os pais bipolares eram pacientes ambulatoriais na época do recrutamento. Os diagnósticos do DSM-IV de transtornos bipolar I e II foram confirmados por entrevistas pessoais usando a International Diagnostic Checklist (Lista de Verificação de Diagnósticos Internacional) (18) e também confirmados pelo diagnóstico clínico do psiquiatra responsável pelo tratamento (12). Os diagnósticos ao longo da vida do coparente biológico foram avaliados usando o método Family History Research Diagnostic Criteria (Critérios Diagnósticos de Pesquisa da História Familiar) (19). Na segunda avaliação (em 1 ano), 132 filhos foram reavaliados (10), e na terceira (em 5 anos), 129 filhos. Na última avaliação (em 12 anos), 108 filhos da coorte original concordaram em participar mais uma vez, resultando em uma taxa de retenção de 12 anos de 77,1%. As características demográficas da população de estudo e as desistências são resumidas na Tabela 1. A Comissão de Ética Médica do Centro Médico Universitário Utrecht aprovou o estudo. O consentimento informado por escrito foi obtido dos filhos e de seus pais.

Instrumentos

Ao longo dos últimos 12 anos, as entrevistas psiquiátricas foram administradas por quatro dos autores (E.M., M.H., M.W. e C.R.) e seis entrevistadores com formação em psicologia treinados intensivamente. Subsequentemente, todos os desfechos foram avaliados com psiquiatras especializados em psiquiatria da infância e adolescência bem como de adultos (C.R. e M.H.) para alcançar um consenso sobre os diagnósticos finais. No momento basal e em 1 ano, os diagnósticos do DSM-IV foram obtidos por uma entrevista pessoal com a criança e com o pai ou a mãe usando a Schedule for Affective

TABELA 1. Características demográficas dos filhos na coorte de descendência bipolar holandesa em 12 anos^a

| | Participantes no acompanhamento de 12 anos | | Desistências | |
|--|--|------|--------------|------|
| | N | % | N | % |
| Descendência bipolar | 108 | 77,1 | 32 | 22,9 |
| Homens | 58 | 53,7 | 14 | 43,8 |
| Mulheres | 50 | 46,3 | 18 | 56,3 |
| | Média | DP | Média | DP |
| Idade no momento basal | 16,5 | 2,00 | 16,5 | 2,80 |
| | N | % | N | % |
| Qualquer transtorno ao longo da vida em 5 anos | 64 | 59,3 | 16 | 50 |
| Composição familiar^b | | | | |
| Pais bipolares | 70 | | 23 | |
| Mãe bipolar | 41 | 58,6 | 15 | 65,2 |
| Pai bipolar | 29 | 41,4 | 8 | 34,8 |
| Transtorno bipolar I | 52 | 74,3 | 18 | 78,3 |
| Transtorno bipolar II | 18 | 25,7 | 5 | 21,7 |
| Probando não bipolar ^c | 72 | | 24 | |
| Transtorno bipolar | — | — | 1 | 4,2 |
| Transtorno do humor unipolar | 11 | 15,3 | 4 | 16,7 |
| Psicose | 1 | 1,4 | — | — |
| Transtorno decorrente do uso de substâncias | 2 | 2,8 | 2 | 8,3 |
| Sem diagnóstico | 58 | 54,2 | 17 | 70,8 |
| Casado | 45 | 62,5 | 17 | 70,8 |
| Divorciado | 27 | 37,5 | 7 | 29,2 |
| | Média | DP | Média | DP |
| Condição socioeconômica dos pais ^d no momento basal | 4,97 | 2,08 | 4,87 | 2,44 |

^a Não houve diferenças significativas em nenhuma variável entre os filhos que participaram na avaliação de 12 anos e aqueles que abandonaram o estudo antes daquela época.

^b Um total de 16 famílias completas saíram do estudo; sete famílias saíram do estudo parcialmente.

^c Três pais bipolares têm filhos de um casamento anterior participando; portanto, 89 pais não bipolares são apresentados aqui.

^d A condição socioeconômica foi medida em uma escala de 1 a 9, como descrito em Wals e colaboradores (12).

Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Entrevista para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia em Crianças e Adolescentes - Versão Estado Atual e ao Longo da Vida) (20). Em casos de discordância entre filho e pai ou mãe sobre a presença de um sintoma, um peso maior era dado aos relatos dos pais sobre o comportamento observado e aos relatos dos filhos sobre experiências subjetivas (20). Também rastreamos transtornos globais do desenvolvimento (12). Após os filhos alcançarem a idade de 18 anos, a K-SADS-PL foi substituída pela Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID) (Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV) (21). Como discutido anteriormente (7), as duas entrevistas possuem muitas semelhanças; entretanto, há algumas diferenças importantes a observar: a K-SADS-PL utiliza mais informantes, comparado com apenas um informante na SCID, e a SCID não inclui todos os diagnósticos do DSM-IV. Portanto, os questionários para transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), transtorno desafiador de oposição, transtorno da conduta e transtornos de tiques originários da K-SADS-PL também foram aplicados.

Os diagnósticos do DSM-IV ao longo da vida no acompanhamento de 12 anos são baseados nas quatro entrevistas psiquiátricas que foram realizadas durante esses 12 anos. Cada avaliação psiquiátrica avaliou sintomas atuais e passados durante o período intercalar. Para todos os diagnósticos, a idade de início e a duração do episódio foram estabelecidas. Para depressão sem outra especificação, incluímos apenas transtorno depressivo menor e transtorno depressivo breve recorrente. Além disso, devido à incerteza percebida do diagnóstico de transtorno bipolar sem outra especificação (22), decidimos não avaliar especificamente este diagnóstico em nossos estudos.

Análise estatística

Avaliamos primeiro os números e as porcentagens de filhos com transtornos do espectro bipolar, qualquer outro transtorno do humor e outros transtornos não de humor, incluindo a idade de início. Em seguida, realizamos duas análises de sobrevivência de Kaplan-Meier padrões. As análises de sobrevivência de Kaplan-Meier fornecem uma estimativa da probabilidade de permanecer bem em um determinado ponto no tempo. Na primeira análise, a idade de

início para os filhos com um transtorno do humor ao longo da vida foi registrada como evento; os filhos sem um transtorno do humor ao longo da vida no final do período de acompanhamento foram registrados como censurados. Para a segunda análise de sobrevivência, o intervalo entre o primeiro episódio de humor e o primeiro episódio maníaco ou hipomaníaco foi registrado como evento; os filhos sem um transtorno do espectro bipolar no final do período de acompanhamento foram registrados como censurados.

Resultados

Um total de 108 filhos (58 deles homens; idade média, 28 anos [DP=2,82]) participaram da avaliação de 12 anos. A Tabela 2 apresenta a prevalência de psicopatologia ao longo da vida no momento basal e em 12 anos. Durante os 12 anos de acompanhamento, a prevalência de transtornos do humor duplicou, com o resultado de que agora mais da metade da coorte é positiva para um transtorno do humor ao longo da vida, incluindo 13% com transtornos do espectro bipolar ao longo da vida. Nenhum dos filhos de bipolares desenvolveu um transtorno psicótico primário sem sintomas afetivos. No total, mais de 70% da coorte satisfazia os critérios para pelo menos um transtorno do eixo I do DSM-IV ao longo da vida.

A Tabela 3 resume as características clínicas dos 17 participantes de 15 famílias que desenvolveram um transtorno do espectro bipolar durante o período de acompanhamento de 12 anos. Doze (80%) dos 15 pais bipolares tinham transtorno bipolar I, o que não é estatisticamente diferente da distribuição no grupo total de pais (74%). Em 88% dos filhos com transtorno do espectro bipolar, a doença começou com um episódio depressivo; em 2 filhos, a doença começou com ciclotimia. A idade média de início do primeiro episódio de humor foi 14,6 anos (DP=4,65, variação=8,6-23,7), e o início do primeiro episódio maníaco ou hipomaníaco seguiu-se em média 5,3 anos mais tarde (DP=4,10, variação=0-13,6; ver também a Figura 1A). Não encontramos uma diferença significativa entre a idade de início de hipomania (média=17,3 anos) e a idade de início de mania (média=20,2). Cinco participan-

TABELA 2. Prevalência de diagnósticos do DSM-IV atual e ao longo da vida nos filhos de bipolares no momento basal (N = 140) e no acompanhamento de 12 anos (N = 108)

| Psicopatologia | Diagnóstico ao longo da vida no momento basal | | Diagnóstico ao longo da vida em 12 anos | | Diagnóstico atual em 12 anos ^a | |
|---|---|----|---|----|---|----|
| | N | % | N | % | N | % |
| Qualquer transtorno do humor | 38 | 27 | 58 | 54 | 22 | 20 |
| Transtorno depressivo maior | 8 | 6 | 18 | 17 | 6 | 6 |
| Transtorno distímico | 8 | 6 | 9 | 8 | 2 | 2 |
| Transtorno depressivo sem outra especificação | 15 | 11 | 22 | 20 | 0 | 0 |
| Transtornos do espectro bipolar | 6 | 0 | 14 | 13 | 14 | 13 |
| Transtorno bipolar I ou II | 4 | 3 | 12 | 11 | 12 | 11 |
| Transtorno esquizoafetivo | — | — | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Ciclotimia | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Transtorno do ajustamento, humor | 1 | 1 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Psicose | — | — | — | — | — | — |
| Transtornos de ansiedade | 15 | 11 | 27 | 25 | 9 | 8 |
| Transtornos comportamentais disruptivos | 8 | 6 | 8 | 7 | 2 | 2 |
| Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade | 7 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 |
| Transtorno decorrente do uso de substâncias | 9 | 6 | 25 | 23 | 8 | 7 |
| Outros transtornos ^b | 22 | 16 | 25 | 23 | 5 | 5 |
| Qualquer transtorno | 61 | 44 | 78 | 72 | 49 | 45 |

^a O diagnóstico atual é definido como psicopatologia no mês anterior. Um diagnóstico atual de transtorno bipolar não significa um episódio atual.

^b Inclui enurese, encoprese, transtorno global do desenvolvimento, transtorno de tique, transtorno dismórfico corporal e transtornos da alimentação.

TABELA 3. Características clínicas dos 17 filhos de bipolares que desenvolveram um transtorno do espectro bipolar

| Gênero | Tipo de transtorno bipolar | Episódio de humor índice | Idade no episódio de humor índice | Idade no primeiro episódio maníaco/hipomaníaco | Idade de início de transtorno de ansiedade comórbido | Idade de início de abuso de substâncias comórbido | Hospitalização ^a |
|--------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|---|-----------------------------|
| Mulher | Bipolar II | Depressão maior | 13 | 19 | — | — | — |
| Mulher | Bipolar II | Depressão sem outra especificação | 8 | 16 | 16 | — | — |
| Homem | Bipolar II | Distímia | 10 | 16 | 10 | — | — |
| Mulher | Bipolar II | Depressão maior | 20 | 21 ^b | 25 | — | — |
| Mulher | Bipolar II | Depressão sem outra especificação | 19 | 24 ^b | 21 | — | — |
| Mulher | Bipolar II | Depressão sem outra especificação | 16 | 25 | — | — | — |
| Homem | Bipolar I | Depressão maior | 17 | 17 | 22 | — | MM |
| Homem | Ciclotímia | Ciclotímia | 22 | 22 | — | — | — |
| Homem | Bipolar II | Depressão sem outra especificação | 23 | 31 | 25 | 19 | — |
| Homem | Bipolar I | Depressão maior | 10 | 18 | — | 16 | M |
| Homem | Bipolar I | Depressão maior | 15 | 15 | — | — | M |
| Mulher | Bipolar II | Distímia | 11 | 16 | 11 | — | — |
| Mulher | Transtorno esquizoafetivo, tipo bipolar | Depressão sem outra especificação | 12 | 13 | — | — | MM |
| Homem | Bipolar II | Ciclotímia | 12 | 16 | 22 | — | — |
| Homem | Bipolar I | Depressão sem outra especificação | 15 | 16 | — | — | M |
| Homem | Bipolar II | Distímia | 8 | 20 ^{b,c} | — | — | D |
| Homem | Bipolar II | Distímia | 11 | 25 ^b | 2 | 18 | — |

^a Episódio na primeira hospitalização: D = Depressão; M = Mania; MM = Mania Mista.

^b Uso de antidepressivos antes do início do primeiro episódio hipomaníaco.

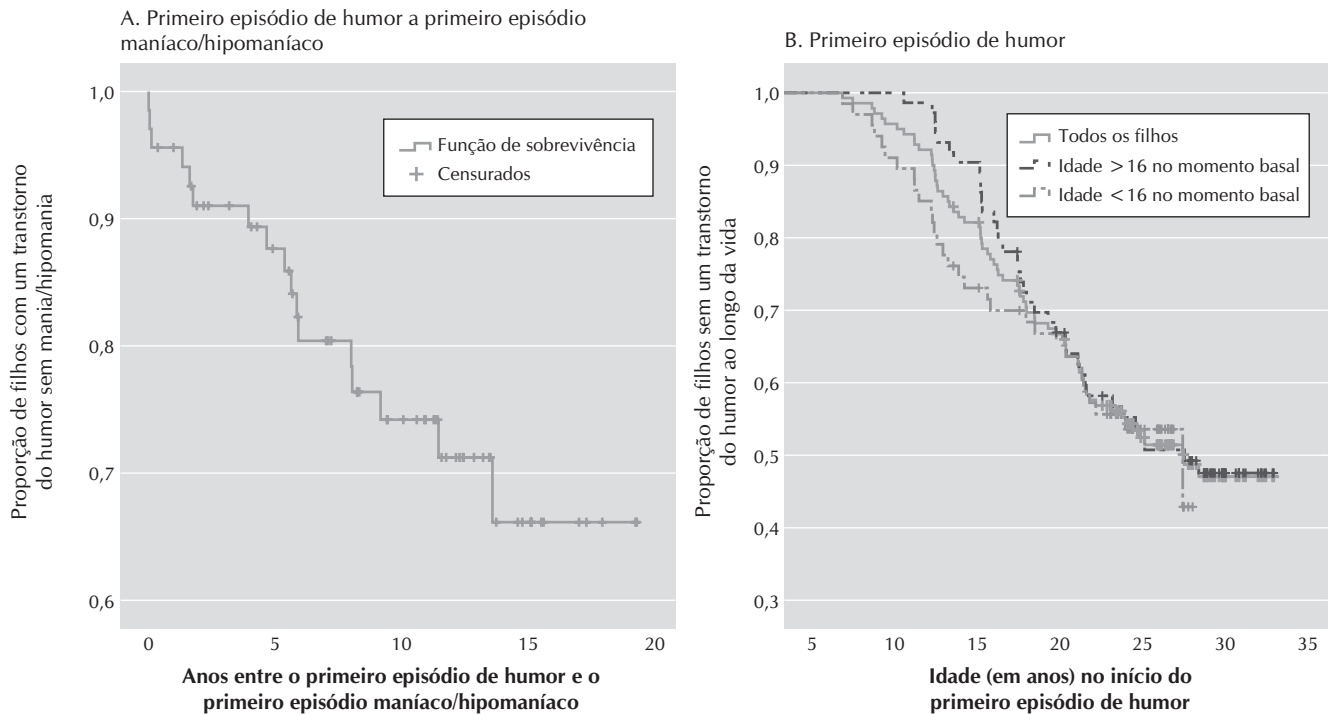
^c Uso de estimulantes antes do início do primeiro episódio maníaco/hipomaníaco.

tes (29%) tiveram seu primeiro episódio depressivo antes dos 12 anos de idade (i.e., início pré-puberal). Nenhum dos participantes teve um episódio hipomaníaco ou maníaco pré-puberal. Dois participantes foram diagnosticados com TDAH. Nove participantes (53%) tinham um transtorno de ansiedade comórbido; em quatro deles, o transtorno de ansiedade estava presente antes do início de seu primeiro episódio de humor ou foi diagnosticado em torno da mesma época. Todos os 17 filhos com transtorno do espectro bipolar recebiam ou já haviam recebido tratamento psiquiátrico (farmacológico, 71%; aconselhamento, 100%); seis tinham sido hospitalizados pelo menos uma vez. Com relação a tratamento farmacológico, apenas um participante virou para hipomania após iniciar tratamento com um antidepressivo. Um participante recebeu um estimulante devido a TDAH comórbido (antes do início de transtorno bipolar II).

Além do risco para transtornos do espectro bipolar, os filhos de bipolares correm um risco substancial de desenvolver transtornos do humor em geral. Mais da metade da coorte (54%) desenvolveu um transtorno do humor ao longo da vida com uma idade média de 28 anos. A idade média de início do primeiro episódio de humor foi 17,2 anos (DP=5,33, variação=6,8-28,4). Dos 58 filhos de bipolares com um transtorno do humor ao longo da vida, 14 (24%) desenvolveram um transtorno do espectro bipolar durante o acompanhamento, e 19 (33%) tiveram uma depressão unipolar recorrente; considerados em conjunto, 33 (31%) dos filhos de bipolares tiveram um transtorno do humor recorrente. Entre os participantes

com um transtorno do humor ao longo da vida (N=58), a prevalência de psicopatologias ao longo da vida é muito mais complexa: 67% tiveram um transtorno comórbido ao longo da vida, incluindo 34% com um transtorno de ansiedade, 19% com um transtorno decorrente do uso de substâncias, 7% com um transtorno do comportamento disruptivo, 3% com TDAH e 34% com outros transtornos (como definido na Tabela 2). Transtornos comórbidos estavam presentes em 64% dos filhos com transtorno do espectro bipolar e em 68% daqueles com transtornos do humor unipolar. No total, 71% dos participantes com um transtorno do humor ao longo da vida procuraram serviços de tratamento de saúde mental em algum momento entre as avaliações de acompanhamento de 5 anos e de 12 anos, e 33% tinham recebido tratamento farmacológico. Para uma melhor compreensão do curso de desenvolvimento em direção ao início de transtornos do humor, a transição ao longo das quatro avaliações é mostrada na Figura 2.

Visto que a prevalência da primeira manifestação de transtornos do humor aumentou significativamente durante o período de acompanhamento de 12 anos, realizamos uma análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para verificar se um novo aumento da primeira manifestação de transtornos do humor pode ser esperado no futuro (ver Figura 1B). Em comparação à avaliação de 5 anos, a inclinação da função de sobrevivência de Kaplan-Meier parece agora nivelar-se após os 25 anos de idade. No total, apenas quatro dos 52 filhos com mais de 25 anos desenvolveram uma primeira manifestação de transtorno do humor (dados não mostrados).

FIGURA 1. Função de sobrevivência do desenvolvimento dos primeiros transtornos de humor na coorte de descendência bipolar holandesa^a

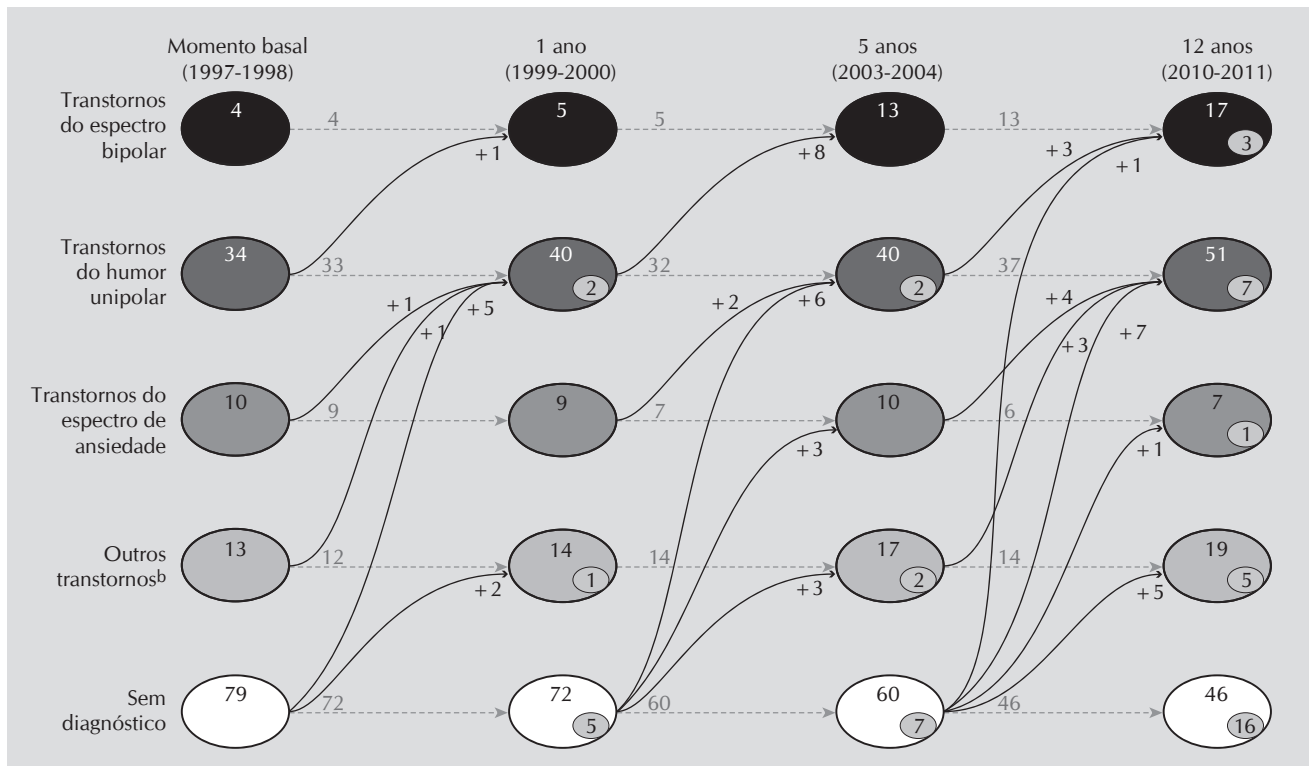
^a No painel A, a função de sobrevivência é baseada em filhos desenvolvendo seu primeiro episódio maníaco ou hipomaníaco (N = 17), e os casos censurados são aqueles que saíram do estudo com um transtorno do humor unipolar ao longo da vida mas sem desenvolver transtorno bipolar (ou como desistência [N = 7] ou no final do estudo [N = 44]). No painel B, a função de sobrevivência é baseada em filhos que desenvolveram seu primeiro episódio de humor (N = 68), e os casos censurados são aqueles que saíram do estudo sem um transtorno do humor ao longo da vida (ou como desistência [N = 22] ou no final do estudo [N = 50]).

Discussão

Nosso objetivo neste estudo foi fornecer dados sobre o início e as trajetórias de desenvolvimento de transtornos do humor e outras psicopatologias em filhos de bipolares. Em resumo, em uma idade média de 28 anos, mais da metade da coorte de descendência bipolar holandesa tinha desenvolvido um transtorno do humor, incluindo 13% com transtornos do espectro bipolar (3% com transtorno bipolar I; 8% com transtorno bipolar II; 1% com transtorno esquizoafetivo, tipo bipolar; e 1% com ciclotimia) e 41% com um transtorno depressivo unipolar (transtorno depressivo maior; distímia; transtorno depressivo sem outra especificação; ou transtorno de ajustamento, humor). Nenhum dos filhos de bipolares desenvolveu um transtorno psicótico sem sintomas afetivos. Em quase todos os participantes com transtornos do espectro bipolar, a doença iniciou com um episódio depressivo. Entre os filhos com depressão unipolar ao longo da vida, 24% tiveram um episódio maníaco ou hipomaníaco durante o acompanhamento, em média 5,1 anos após seu primeiro episódio de humor unipolar. Nenhum dos filhos teve um início pré-puberal de mania ou hipomania. O risco de desenvolver um primeiro episódio de humor foi maior até os 25 anos; apenas quatro participantes desenvolveram um primeiro episódio de humor após esta idade. Finalmente, verificamos que os transtornos de humor unipolar em filhos de bipolares eram frequentemente recorrentes (33% dos casos) e tendiam a ser complexos (68%

com transtornos comórbidos), e que 71% dos filhos com transtornos do humor unipolar recebiam tratamento em serviços de saúde mental. No total, 72% da coorte desenvolveu um transtorno do eixo I do DSM-IV ao longo da vida em 12 anos de acompanhamento.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, ele não é um estudo baseado na população: os participantes foram recrutados por meio da Dutch Association for Manic Depressives and Relatives Relatives (Associação Holandesa para Maníaco-depressivos e Familiares) e de clínicas ambulatoriais para pacientes bipolares no país, sugerindo uma seleção de pais bipolares mais bem informados e que procuram tratamento. Segundo, não tivemos nenhum grupo de controle de filhos de pais sem transtorno bipolar; entretanto, pudemos comparar nossos resultados a dados de um grupo etário comparável no Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS-2) (Estudo de Incidência e Pesquisa de Saúde Mental da Holanda) (23-25), um estudo da população holandesa recentemente publicado. Naquele estudo, 1.123 participantes na faixa etária de 25-34 anos foram avaliados psiquiatricamente usando a Composite International Diagnostic Interview 3.0 (Entrevista Diagnóstica Internacional Composta) (26). A prevalência ao longo da vida foi de 46,5% para qualquer transtorno psiquiátrico e 19,5% para qualquer transtorno do humor, incluindo 2,4% para transtorno bipolar (sem maior especificação). Embora os instrumentos diagnósticos não fossem idênticos, os dados do NEMESIS-2 confirmam

FIGURA 2. Transição para transtornos do humor na coorte de descendência bipolar holandesa (N = 140)^a

^a Os números nos círculos menores indicam o número de filhos nesta categoria que saíram do estudo; um participante que saiu do estudo com um diagnóstico ao longo da vida no momento basal, em 1 ano ou em 5 anos permaneceria nesta categoria no acompanhamento e seria adicionado ao círculo menor. A idade média no momento basal era de 16,1 anos (variação = 12-21); no acompanhamento de 1 ano, 17,4 anos (variação = 13-23); no acompanhamento de 5 anos, 20,8 anos (variação = 16-26); e no acompanhamento de 12 anos, 28,0 anos (variação = 22-32).

^b Outros transtornos incluem qualquer transtorno do eixo I do DSM-IV além dos transtornos bipolar, do humor unipolar ou de ansiedade.

que a prevalência ao longo da vida de transtornos do humor, transtornos bipolares e transtornos psiquiátricos em geral é consideravelmente mais alta em nossa coorte de descendência bipolar do que na população geral holandesa. Uma terceira limitação é que, no momento basal, os filhos já tinham entre 12 e 21 anos; portanto, os dados sobre transtornos ou episódios pré-puberis e do início da adolescência podem ser afetados por um viés de memória. Em análises adicionais, dividimos nossa coorte em um grupo de início da adolescência (12-16 anos) e um grupo de final da adolescência (16-21 anos) no momento basal e examinamos se os dados sobre as taxas de prevalência de psicopatologias (por categoria) no momento basal e em 12 anos e a idade de início do primeiro episódio de humor foram afetados por viés de memória. Não encontramos evidências de taxas diferentes de psicopatologias. Entretanto, como retratado na Figura 1B, a idade no momento basal provavelmente afetou a idade de início de transtornos do humor relatados pelos filhos e por seus pais. Isso apoia a noção de que os diagnósticos de transtornos internalizantes podem ser afetados por viés de memória, uma vez que esses diagnósticos são principalmente baseados em informações dos filhos (27). Quarto, não avaliar especificamente o transtorno bipolar sem outra especificação neste estudo pode ter afetado nossos achados. Entretanto, dos quatro estudos prospectivos de filhos de bipolares que mencionamos anteriormente, apenas o estudo canadense (28) usou o diagnóstico de transtorno bipolar sem

outra especificação, e a prevalência ao longo da vida de transtornos do espectro bipolar também foi comparável aos outros três estudos. Apesar das limitações, os pontos fortes deste estudo são o período de acompanhamento longo e a alta taxa de retenção (77%) de 108 filhos de bipolares da adolescência até a idade adulta.

Com relação tanto à distribuição etária quanto ao desfecho de psicopatologia, nossos resultados se comparam melhor àqueles do estudo prospectivo canadense de filhos de bipolares de Duffy e colaboradores (3, 17). Cumulativamente, a amostra deles consiste de 220 filhos com uma idade média de 24,6 anos (variação = 8-30) e um acompanhamento médio de 9,2 anos ($D=4,16$, variação = 1-15); 21,4% foram acompanhados durante todos os 15 anos (28, 29; A. Duffy et al., comunicação pessoal, Fevereiro de 2012). Apesar de algumas diferenças metodológicas, as taxas de prevalência no estudo deles e no nosso são notavelmente semelhantes: transtornos do espectro bipolar, 16,3% e 13%, respectivamente; transtornos do humor, 55% e 54%, respectivamente; e qualquer transtorno do eixo I, 71,4% e 72%, respectivamente. Além disso, em ambos os estudos, os transtornos do espectro bipolar começaram na maioria dos filhos de bipolares com um episódio depressivo (86% e 88%, respectivamente) (28). Essas semelhanças nas taxas de prevalência parecem ser pelo menos em parte o resultado de usar os mesmos métodos de avaliação e incluir famílias com condição socioeconômica comparável. Além disso, os sistemas

de saúde holandês e canadense fornecem tratamento de saúde mental básico facilmente acessível. Portanto, não houve uma seleção de amostra como resultado de participação no estudo em troca de receber tratamento de saúde mental.

Além desses achados convergentes, há também alguns achados divergentes que merecem ser mencionados entre este e outros estudos de descendência bipolar. Comparado ao estudo de Duffy e colaboradores (28), o início de transtornos de ansiedade comórbidos em transtornos do espectro bipolar foi muito mais tardio em nosso estudo (idade média, 10 anos e 17 anos, respectivamente). Como descrito anteriormente, a idade no momento basal pode afetar significativamente a idade de início. Duffy e colaboradores recrutaram filhos mais jovens e podem, portanto, ter detectado transtornos de ansiedade (leves) em um estágio mais precoce. No geral, observamos taxas muito mais altas de ansiedade comórbida em transtornos do espectro bipolar (28% comparado a 52%). Além disso, enquanto alguns estudos de descendência bipolar relataram taxas elevadas de TDAH e transtornos disruptivos (4-6, 11), nós observamos taxas de TDAH e de transtornos disruptivos próximas do normal, assim como Duffy e colaboradores (3). Mais uma vez, a idade de entrada no estudo pode estar envolvida. Podemos ter deixado passar alguns desses diagnósticos devido ao declínio dependente da idade dos sintomas de TDAH, especialmente porque os sintomas de hiperatividade e impulsividade são menos ostensivos durante a adolescência (30). Outro possível fator poderia ser as características parentais dessas coortes: todos os estudos relatando altas taxas de TDAH e de transtornos disruptivos nos filhos de bipolares também mostram altas taxas de TDAH na coorte parental (4-6, 11). Além disso, encontramos taxas de prevalência de transtornos decorrentes do uso de substâncias próximas das da população geral holandesa (23% e 25%, respectivamente) (24). Uma possível explicação está no viés de recrutamento de nossas famílias participantes. A maioria dessas famílias (e seus filhos) são membros da associação de pacientes, frequentemente conscientes e bem informados dos riscos do uso de substâncias. Além disso, a condição socioeconômica relativamente alta de nossa coorte pode explicar a baixa prevalência de transtornos decorrentes do uso de substâncias (31).

No final, um dos achados mais notáveis deste e dos outros três estudos longitudinais de descendência bipolar com um acompanhamento até a idade adulta (3, 11, 14) é que, embora a prevalência de transtornos do humor e de outra psicopatologia nesta população seja alta, a prevalência de transtorno bipolar I é baixa comparada a outras formas do transtorno bipolar. Ao mesmo tempo, a taxa de prevalência ao longo da vida de transtornos de humor recorrentes em nossa coorte foi de 31%. Este achado aponta para a discussão do conceito amplo de Kraepelin de doença maníaco-depressiva, que incluía todos os transtornos de humor recorrentes (32). É tentador especular que a vulnerabilidade genética compreende principalmente o risco para instabilidade e recorrência do humor mais do que o risco de desenvolver mania propriamente dita. Por outro lado, a longa demora entre o primeiro episódio de humor unipolar e o início do primeiro episódio maníaco ou hipomaniaco como encontrado neste estudo também pode sugerir que os transtornos do humor unipolar recorrentes em nossa coorte refletem, antes, os estágios iniciais de um futuro transtorno bipolar. Esses achados estão de acordo com os achados de um estudo prospectivo em adultos de Angst e colaboradores (33), e esta possibilidade também é proposta

em diversos modelos teóricos de estadiamento (34, 35). Além do significado da depressão recorrente no conceito de transtorno bipolar, clinicamente é importante perceber que o curso depressivo nos transtornos do espectro bipolar está especialmente associado a uma alta sobrecarga da doença (36). Além disso, vale mencionar que, embora existam evidências de suscetibilidade e etiologia genéticas compartilhadas entre transtorno bipolar e esquizofrenia (37), nenhum dos filhos de bipolares – nem no estudo holandês nem no canadense – desenvolveu um transtorno psicótico primário (3).

Em conclusão, após um acompanhamento de 12 anos de uma grande coorte de descendência bipolar fixa, encontramos, como os outros três estudos prospectivos de descendência bipolar existentes, baixas taxas de transtornos bipolares I em filhos de bipolares adultos. Não obstante, em todos os estudos de descendência bipolar foram observadas altas taxas de psicopatologias e de transtornos do humor (recorrentes) (1-3, 9, 13, 15, 17). Portanto, a intervenção precoce parece indicada para reforçar o desenvolvimento normal e prevenir o início de transtornos do humor em filhos de bipolares. O acompanhamento futuro desta e das outras coortes de descendência bipolar adulta é essencial para determinar se os transtornos do humor recorrentes em filhos de bipolares refletem os primeiros estágios de transtorno bipolar.

Apresentado em parte no encontro anual conjunto da Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência e da Academia Canadense de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Toronto, 18-23 de outubro de 2011; e na quinta conferência bienal da Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares, Istambul, Turquia, 14-17 de março de 2012. Recebido em 28 de março de 2012; revisões recebidas em 25 de julho e 4 de setembro de 2012; aceitas em 5 de outubro de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12030401). Do Departamento de Psiquiatria, Centro Médico Universitário Utrecht, Holanda; Instituto de Neurociência Rudolf Magnus, Utrecht; Departamento de Psiquiatria, Centro Médico Universitário Groningen, Groningen, Holanda; Departamento de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Centro Médico Universitário Gurium-Leiden, Leiden, Holanda; e Instituto de Psicologia, Universidade Erasmus, Roterdã, Holanda. Endereço de correspondência para a Dra. Hillegers (m.h.j.hillegers@umcutrecht.nl).

O Dr. Nolen recebeu subvenções dos laboratórios AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline e Wyeth e recebeu honorários de palestrante dos laboratórios AstraZeneca, Pfizer, Servier e Wyeth. O Dr. Nolen atuou nos conselhos consultivos para os laboratórios AstraZeneca e Servier. A Dra. Hillegers recebeu honorários de palestrante dos laboratórios Benecke, AstraZeneca e Lundbeck. Os outros autores relatam não ter relações financeiras com interesses comerciais.

Apoiado pela subvenção 22963 do 7FP da Comissão Européia e subvenção 9120818 da Organização Holandesa para a Pesquisa Científica (NWO). Os ciclos anteriores deste estudo foram apoiados pelo Instituto de Pesquisa Médica Stanley e pela NWO.

Os autores agradecem a Sanne Kemner por sua assistência na implementação da avaliação de 12 anos do estudo.

Referências

1. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C: Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42:623–631
2. DelBello MP, Geller B: Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3:325–334
3. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U, Alda M, Hajek T, Grof P: Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry* 2011; 5:181–191

4. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, Obreja M, Ehmann M, Iyengar S, Shamseddeen W, Kupfer D, Brent D: Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:287–296
5. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Monk K, Kalas C, Obreja M, Hickey MB, Iyengar S, Brent D, Shamseddeen W, Diler R, Kupfer D: Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am J Psychiatry* 2010; 167:321–330
6. Chang KD, Steiner H, Ketter TA: Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:453–460
7. = Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA: Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005; 7:344–350
8. Maziade M, Gingras N, Rouleau N, Poulin S, Jomphe V, Paradis ME, Mérette C, Roy MA: Clinical diagnoses in young offspring from eastern Québec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117:118–126
9. Nurnberger JI Jr, McInnis M, Reich W, Kastelic E, Wilcox HC, Glowinski A, Mitchell P, Fisher C, Erpe M, Gershon ES, Berrettini W, Laite G, Schweitzer R, Rhoadarmer K, Coleman VV, Cai X, Azzouz F, Liu H, Kamali M, Brucksch C, Monahan PO: A high-risk study of bipolar disorder: childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1012–1020
10. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC: Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2004; 78:67–71
11. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, Strakowski SM: Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007; 102:131–136
12. Wals M, Hillegers MH, Reichart CG, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC: Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:1094–1102
13. Meyer SE, Carlson GA, Wiggs EA, Martinez PE, Ronsaville DS, Klimes-Dougan B, Gold PW, Radke-Yarrow M: A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2004; 16:461–476
14. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J, Pauls DL, Allen CR, Hostetter AM, Sussex JN: Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:786–796
15. Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR, Pauls DL, Shaw JA: A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord* 2012; 142:186–192
16. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P: Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155:431–433
17. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P: Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry* 2009;195:457–458
18. Hiller W, Zaudig M, Mombour W, Bronisch T: Routine psychiatric examinations guided by ICD-10 diagnostic checklists (International Diagnostic Checklists). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:218–223
19. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G: The family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:1229–1235
20. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980–988
21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinical Version (SCID-CV). Washington, DC, American Psychiatric Press, 1997
22. Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. New York, Oxford University Press, 2007
23. de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S: The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study–2 (NEMESIS-2): design and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010; 19:125–141
24. de Graaf R, Ten Have M, van Dorsselaer S: NEMESIS-2: De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. Utrecht, Trimbos-Instituut, 2010
25. de Graaf R, Ten Have M, van Gool C, van Dorsselaer S: Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study–2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011; 47:203–213
26. Haro JM, Arbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS, de Girolamo G, Guyer ME, Jin R, Lepine JP, Mazzi F, Reneses B, Vilagut G, Sampson NA, Kessler RC: Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006; 15:167–180
27. Tillman R, Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Williams M, Zimmerman B: Relationship of parent and child informants to prevalence of mania symptoms in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1278–1284
28. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P: Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 121:127–135
29. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P: The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2007; 9:828–838
30. Faraone SV, Biederman J, Mick E: The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36:159–165
31. van Oers JA, Bongers IM, van de Goor LA, Garretsen HF: Alcohol consumption, alcohol-related problems, problem drinking, and socioeconomic status. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:78–88
32. Kraepelin E: Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edingburgh, E&S Livingstone, 1921
33. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A: Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005;84:149–157
34. Berk M, Hallam KT, McGorry PD: The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007; 100:279–281
35. Kupka RW, Hillegers MHJ: Stagering en profileren bij bipolaire stoornissen. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 11:949–956
36. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, Endicott J, Keller M: Long-term symptomatic status of bipolar I vs bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:127–137
37. Craddock N, Owen MJ: The Kraepelinian dichotomy: going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010; 196:92–95

First published in the United States by American Psychiatric Association, Arlington, VA and London, UK.
Copyright 2013. All rights reserved. Used with permission of APA. The APA is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction.
No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form, by any means, without written permission of the publisher, American Psychiatric Association (www.appi.org).
This edition is licensed for distribution as a pharmaceutical premium only, and its sale is prohibited in the trade market. Not for resale.

The appearance of an advertisement in the Selected Articles from The American Journal of Psychiatry, Brazilian Edition, does not reflect endorsement of the product or service or guarantee of the advertiser's claims by the American Psychiatric Association or APP

Grupo A Educação SA will hold harmless the APA, its directors, officers, agents, and employees from and against any and all injury, death, loss, damage, liability, claims or causes of action in any way resulting from the acts, translation errors, or omissions of the Brazilian Edition, its directors, officers, agents, and employees, in connection with or in any way related to the translation or distribution of the Brazilian Edition.

Originalmente publicado nos Estados Unidos pela American Psychiatric Association, Arlington, Virginia, e Londres, Reino Unido.

Copyright 2013. Todos os direitos reservados. Utilizado com permissão da APA. A APA não é responsável por erros, omissões ou outros eventuais defeitos na reprodução.

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida ou transmitida em qualquer formato, ou através de qualquer meio sem a expressa permissão da editora, American Psychiatric Association (www.appi.org). A aparência de anúncios inseridos na edição de Artigos Selecionados da American Journal of Psychiatry, Edição Brasileira, não reflete endosso do produto ou serviço, nem serve como garantia por parte da American Psychiatric Association ou da APP do que for anunciado.

Esta edição tem licença para distribuição a título de prêmio farmacêutico somente, sendo sua venda proibida no mercado comum. Proibida a revenda.

O Grupo A Educação S.A. reunirá os melhores esforços para manter a APA sem prejuízo, bem como seus diretores, oficiais, agentes e empregados de qualquer reclamação, inclusive de responsabilidade de qualquer natureza, inclusive de doença ou morte que possa resultar de atos, erros de tradução ou omissões da Edição Brasileira, seus diretos, oficiais, agentes e empregados em conexão com ou de qualquer modo relacionado com a tradução ou distribuição da Edição Brasileira.

Coordenação editorial: Livia Allgayer Freitag
Tradução: Maria Cristina Monteiro
Revisão técnica: Gustavo Schestatsky
Preparação de original: Amanda Munari
Leitura final: Paola Araújo de Oliveira
Editoração eletrônica: Armazém Digital® Editoração Eletrônica – Roberto Carlos Moreira Vieira
Comercialização: AC Farmacêutica

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, ao
GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS
Fone: (51) 3027-7000 – Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5
Cond. Espace Center – Vila Anastácio
05095-035 – São Paulo, SP
Fone: (11) 3665-1100 – Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA

The American Journal of Psychiatry, 2013; 170:3 – March

Artigos publicados nessa edição:

Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments

Edmund J.S. Sonuga-Barke, Daniel Brandeis, Samuele Cortese, David Daley, Maite Ferrin, Martin Holtmann, Jim Stevenson, Marina Danckaerts, Saskia van der Oord, Manfred Döpfner, Ralf W. Dittmann, Emily Simonoff, Alessandro Zuddas, Tobias Banaschewski, Jan Buitelaar, David Coghill, Chris Hollis, Eric Konofal, Michel Lecendreux, Ian C.K. Wong, Joseph Sergeant, European ADHD Guidelines Group

Perinatal Choline Effects on Neonatal Pathophysiology Related to Later Schizophrenia Risk

Randal G. Ross, Sharon K. Hunter, Lizbeth McCarthy, Julie Beuler, Amanda K. Hutchison, Brandie D. Wagner, Sherry Leonard, Karen E. Stevens, Robert Freedman

SSRI Use During Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Mortality

Espen Jimenez-Solem, Jon Trærup Andersen, Morten Petersen, Kasper Broedbaek, Anders RuneLander, Shoaib Afzal, Christian Torp-Pedersen, Henrik E. Poulsen

Abnormalities of Dorsolateral Prefrontal Function in Women With Premenstrual Dysphoric Disorder: A Multimodal Neuroimaging Study

Erica B. Baller, Shau-Ming We i, Philip D. Kohn, David R. Rubinow, Gabriela Alarcón, Peter J. Schmidt, Karen F. Berman

Disrupted Expected Value and Prediction Error Signaling in Youths With Disruptive Behavior Disorders During a Passive Avoidance Task

Stuart F. White, Kayla Pope, Stephen Sinclair, Katherine A. Fowler, Sarah J. Brislin, W. Craig Williams, Daniel S. Pine, R. James R. Blair

Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study

Casey Crump, Marilyn A. Winkleby, Kristina Sundquist, Jan Sundquist

Social and Nonsocial Cognition in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Relative Levels of Impairment

Junghee Lee, Lori Altschuler, David C. Glahn, David J. Miklowitz, Kevin Ochsner, Michael E. Green

The American Journal of Psychiatry, 2013; 170:5 – May

Artigos publicados nessa edição:

Does Fetal Exposure to SSRIs or Maternal Depression Impact Infant Growth?

Katherine L. Wisner, Debra L. Bogen, Dorothy Sit, Mary McShea, Carolyn Hughes, David Rizzo, Andrea Confer, James Luther, Heather Eng, Stephen W. Wisniewski

Effects of News Media Messages About Mass Shootings on Attitudes Toward Persons With Serious Mental Illness and Public Support for Gun Control Policies

Emma E. McGin ty, Daniel W. Webster, Colleen L. Barry

Prevalence and Correlates of Prolonged Fatigue in a U.S. Sample of Adolescents

Femke Lamers, Ian Hickie, Kathleen R. Merikangas

Genome-Wide Methylation Changes in the Brains of Suicide Completers

Benoit Labonté, Matt Suderman, Gilles Maussion, Juan Pablo Lopez, Luis Navarro-Sánchez, Volodymyr Yerko, Naguib Mechawar, Moshe Szyf, Michael J. Meaney, Gustavo Turecki

Genome-Wide Linkage Analyses of 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia

Tiffany A. Greenwood, Neal R. Swerdlow, Raquel E. Gur, Kristin S. Cadenhead, Monica E. Calkins, Dorcas J. Dobie, Robert Freedman, Michael F. Green, Ruben C. Gur, Laura C. Lazzaroni, Keith H. Nuechterlein, Ann Olincy, Allen D. Radant, Amrita Ray, Nicholas J. Schork, Larry J. Seidman, Larry J. Siever, Jeremy M. Silverman, William S. Stone, Catherine A. Sugar, Debby W. Tsuang, Ming T. Tsuang, Bruce I. Turetsky, Gregory A. Light, David L. Braff

Ventral Striatum Activity in Response to Reward: Differences Between Bipolar I and II Disorders

Xavier Caseras, Natalia S. Lawrence, Kevin Murphy, Richard G. Wise, Mary L. Phillips

The Dutch Bipolar Offspring Study: 12-Year Follow-Up

Esther Mesman, Willem A. Nolen, Catrien G. Reichart, Marjolein Wals, Manon H.J. Hillegers

Defective Processing Speed and Nonclinical Psychotic Experiences in Children: Longitudinal Analyses in a Large Birth Cohort

Maria Niarchou, Stanley Zammit, James Walters, Glyn Lewis, Michael John Owen, Marianne Bernadette van den Bree