

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

Rachel Montagner

**Vieses na orientação da atenção em crianças em risco de  
transtornos emocionais**

Porto Alegre

2015

RACHEL MONTAGNER

**Vieses na orientação da atenção em crianças em risco de transtornos emocionais**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Giovanni Abrahão Salum Júnior

Coorientadora: Gisele Gus Manfro

Porto Alegre

2015

### CIP - Catalogação na Publicação

Montagner, Rachel

Vieses na orientação da atenção em crianças em risco de transtornos emocionais / Rachel Montagner. -- 2015.

71 f.

Orientador: Giovanni Abrahão Salum Júnior.

Coorientadora: Gisele Gus Manfro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Transtornos Emocionais. 2. Transmissão Parental de Risco. 3. Viés atencional. 4. Crianças em risco. I. Salum Júnior, Giovanni Abrahão, orient. II. Gus Manfro, Gisele, coorient. III. Título.

## **Agradecimentos**

Aos pacientes, fonte maior de aprendizado e gratificação profissional.

Aos pais e crianças que voluntariamente aceitaram participar desta pesquisa, sem os quais este estudo não teria sido possível.

Ao meu orientador, Giovanni Salum, pela dedicação, empenho em repassar conhecimento e disponibilidade em todas as fases da realização deste trabalho.

À minha coorientadora, Gisele Manfro, pelo incentivo e carinho durante a residência e pós-graduação.

Aos colegas do Programa de Transtornos de Ansiedade e Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência, pelas discussões científicas e trocas de experiências enriquecedoras.

Aos meus amigos, pela confiança e participação nos bons e maus momentos.

Ao Vinícius, pelo companheirismo, paciência e apoio incondicional.

Aos meus pais e irmãs, para os quais eu dedico esse trabalho.

## Sumário

Lista de abreviaturas e siglas .....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
1. Introdução.....	9
2. Justificativa.....	21
3. Objetivos.....	22
4. Metodologia.....	23
5. Artigo.....	27
6. Conclusões e Considerações Finais.....	47
7. Referências Bibliográficas.....	48
8. Anexos.....	61

### **Lista de abreviaturas e siglas**

ANOVA - Análise de variância

CBCL - Child Behavior Checklist

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição

DAWBA - Developing and Well-Being Behaviour Assessment

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição

HRC - High Risk Cohort Study for Psychiatric Disorders

IJMPR - International Journal of Methods in Psychiatric Research

INPD – Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento

MINI - Mini International Diagnosis Interview

SCID-I - Structural Clinic Interview for DSM

WHO – World Health Organization

## Resumo

Os Transtornos Emocionais ou Transtornos Internalizantes compreendem os Transtornos de Ansiedade e a Depressão Maior. São condições comuns, com frequência apresentam um curso crônico, podem chegar a ser incapacitantes e estão associados ao desenvolvimento de outros transtornos mentais ao longo da vida. Existe um vasto campo de pesquisa buscando identificar fatores de risco e de vulnerabilidade para estes transtornos. Entre estes, a história familiar é notoriamente conhecida como um dos fatores de risco mais consistentes. Contudo, os mecanismos pelos quais transtornos psiquiátricos nos pais conferem risco de psicopatologia nos filhos ainda são desconhecidos. Nesta dissertação, buscaremos investigar se alterações no sistema de orientação da atenção para ameaças podem estar envolvidas na transmissão de risco de transtornos emocionais de mães para filhos.

Participaram do estudo 1280 crianças com desenvolvimento típico, entre 6-14 anos, participantes da Coorte de Escolares de Alto Risco para Transtornos Psiquiátricos na Infância e Adolescência. A ausência de diagnóstico psiquiátrico nas crianças foi avaliada por meio do Developing and Well-Being Behaviour Assessment (DAWBA) e os diagnósticos de ansiedade ou depressão nas mães foram realizados através do Mini International Diagnosis Interview (MINI). Duas tarefas *dot-probe*, com diferentes tempos de exposição (500ms e 1250ms) foram utilizadas para avaliar vieses de atenção para faces de felicidade e para faces de raiva.

Os resultados mostraram que meninas com mães com transtornos emocionais apresentaram uma maior atenção direcionada para ameaças em comparação com filhas de mães sem transtornos emocionais (i. e. humor ou ansiedade). Em contraste, o viés atencional para ameaças em meninos depende do tipo de transtorno emocional que a mãe apresenta. Ou seja, em comparação com filhos de mães sem transtornos emocionais, meninos com mães com depressão maior (na ausência de transtorno de ansiedade) mostraram um aumento da atenção em direção à ameaça, enquanto que este viés está ausente em meninos cujas mães apresentam transtorno de ansiedade.

Conclui-se que o viés atencional pode ser um mecanismo mediador do risco parental para transtornos emocionais, o que deve ser melhor investigado em estudos longitudinais. Ainda, especula-se que a prevalência mais alta de transtornos de ansiedade em meninas poderia ser parcialmente explicada como um reflexo desta transmissão de risco, uma vez que meninos são afetados por viés em seus processos de informação apenas quando possuem mães deprimidas, enquanto que meninas têm estes processos afetados quando possuem mães deprimidas ou ansiosas.

Os resultados têm implicações tanto para o entendimento dos mecanismos de transmissão de risco para transtornos de ansiedade e depressão, quanto para o desenvolvimento de intervenções preventivas e pesquisas futuras em crianças em risco para estes transtornos emocionais na infância e adolescência.

*Palavras-Chave: Viés atencional, crianças, mães, transtornos emocionais, transmissão parental de risco*

## Abstract

Emotional Disorders or Internalizing Disorders comprise Major Depression and Anxiety Disorders. These disorders are common, frequently have a chronic course, could lead to disability and are associated with the development of other mental disorders later in life. There is a vast field of research aiming to identify risk factors to these disorders. Among these, family history of psychiatric disorders is one of the most consistent risk factors for emotional disorders. However, the mechanisms by which parental psychiatric disorders confer risk for psychopathology in children are still unknown. In this dissertation, we aim to investigate whether changes in the attention orienting system towards threats might be involved in the risk transmission of emotional disorders from mothers to children.

The study included 1280 typically developing children, 6-14 years of age, participants from the High Risk Cohort Study for Psychiatric Disorders. Absence of childhood diagnosis was performed using the Developing and Well-Being Behavior Assessment (DAWBA). Maternal diagnosis of Anxiety and Depression was performed using the Mini International Diagnosis Interview (MINI). Two *dot-probe* tasks, which differed in stimulus exposure (500ms and 1250ms), assessed attention biases for happy-face and threat-face cues.

Results showed that girls with maternal emotion disorder showed increased attention to threat compared to daughters of disorder-free mothers, irrespective of the type of maternal emotion disorder (i.e. mood or anxiety). In contrast, attention bias to threat in boys depends on the type of maternal emotion disorder. That is, in comparison with sons of disorder-free mothers, boys with maternal mood disorder (in the absence of anxiety disorder) showed increased attention to threat, whereas this bias is absent in boys with maternal anxiety disorder.

We conclude that threat bias could be a mechanism mediating parental risk for emotional disorders. Longitudinal studies must be conducted to investigate this. Moreover, it is speculated that the higher prevalence of anxiety in girls might be partially a reflection of this risk transmission, since boys are only affected by information processing bias with depressed mothers, whereas both depressed and anxious mothers affect such processes on girls.

The results have implications both for understanding the mechanisms underlying risk transmission for anxiety and depressive disorders and developing of preventive interventions and future research in children at risk for emotional disorders in childhood and adolescence.

*Keywords: Attentional bias, children, mothers, emotional disorders, parental risk transmission*



## 1. Introdução

### 1.1 Transtornos emocionais na infância e adolescência

Os transtornos psiquiátricos na infância e adolescência são extremamente prevalentes e afetam aproximadamente 1 em cada 10 crianças brasileiras (Anselmi et al., 2010; Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004), sendo que cerca de metade delas apresenta um transtorno emocional (Anselmi et al., 2010; Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004). Transtornos depressivos e de ansiedade na infância estão associados com uma variedade de desfechos negativos, incluindo níveis educacionais mais baixos e falha em chegar à universidade (Woodward & Fergusson, 2001), comprometimento psicossocial generalizado (Essau et al., 2000; Ezpeleta et al., 2001), bem como aumento do risco de suicídio na infância, mesmo quando presentes em níveis subdiagnósticos (Bala'zs et al., 2013).

O curso destes transtornos é variável e é possível tanto a remissão total dos sintomas ainda na infância, a persistência de um quadro emocional na vida adulta (frequentemente com comorbidades) ou o desenvolvimento sequencial de outro transtorno psiquiátrico, por exemplo, o transtorno do uso de substâncias (Woodward & Fergusson, 2001; Gregory et al., 2007; Beesdo et al., 2010; Pine et al., 2001). Além disto, a comorbidade entre transtornos de ansiedade e depressão é especialmente comum (Brown et al., 2001). Na vida adulta, estes transtornos acarretam custos econômicos e sociais diretos e indiretos importantes (Bereza et al., 2009). Pacientes com transtornos emocionais têm maiores taxas de absenteísmo e menor produtividade no trabalho (Ramage-Morin, 2004; Hoffman et al., 2008; Wittchen, 2002), maiores taxas de utilização dos serviços de saúde, procedimentos, consultas e testes laboratoriais (Roy-Byrne et al., 1999; Martin-Merino et al., 2010) e maior morbimortalidade por doenças clínicas (Smoller et al., 2007; Martens et al., 2010; Roest et al., 2010; Frasure-Smith & Lesperance, 2008; Goodwin et al., 2009). Apresentam ainda um risco aumentado de ideação suicida, de tentativas de suicídio e de suicídio consumado (Goodwin & Roy-Byrne, 2006; Sareen et al., 2005; Boden et al., 2007; Nock et al., 2010), além de abuso e dependência de álcool e drogas (Conway et al., 2006).

Embora prevalentes, crônicos e associados a diversos desfechos negativos em saúde, um número relativamente pequeno de estudos dedicou-se a entender os

mecanismos que estão por trás destes transtornos e, até o momento, tais mecanismos, subjacentes aos transtornos emocionais na infância e adolescência, são amplamente desconhecidos.

Estudos oriundos das neurociências cognitivas e afetivas dedicam-se a estudar alterações no processamento de informações que podem levar ao desenvolvimento desses sintomas (Salum et al., 2013a). Por exemplo, no que se refere aos transtornos de ansiedade, diversos mecanismos foram propostos, incluindo:

- 1) Interação ameaça-atenção (vieses atencionais): tendência das crianças ansiosas a automaticamente voltarem a sua atenção “em direção à” ou evitarem ameaças (Shechner et al., 2012);
- 2) Avaliação da ameaça: tendência das crianças ansiosas a classificarem e responderem a estímulos neutros ou inofensivos como se representassem perigos (Britton et al., 2011);
- 3) Processos de memória e aprendizado: tendência dos indivíduos ansiosos em aprender diferentes associações entre estímulos seguros e perigosos, como as presentes nos experimentos de condicionamento e extinção do medo (Britton et al., 2011; Lissek, 2012; Kheirbek et al., 2012);
- 4) Processos de avaliação social: tendência das crianças ansiosas de se preocuparem demasiadamente com as avaliações dos seus pares (Guyer et al., 2008);
- 5) Aumento da sensibilidade a recompensas: tendência das crianças ansiosas de alterarem mais fortemente os seus comportamentos quando buscam atingir recompensas (Guyer et al., 2012; 2006).

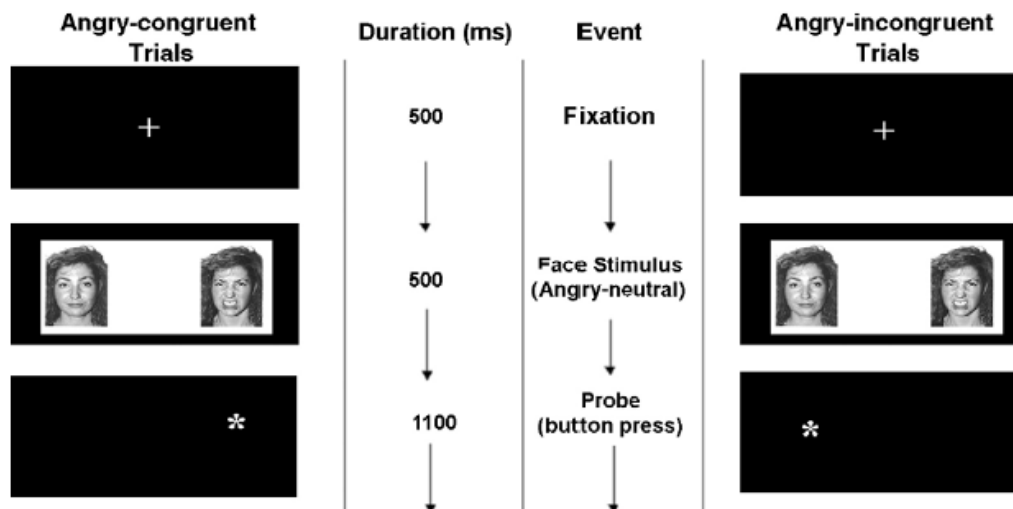
Os processos de interação ameaça-atenção (vieses atencionais) serão o foco deste trabalho, uma vez que são os processos mais consistentemente associados aos transtornos emocionais na infância e adolescência (Salum et al., 2013a; Shechner et al., 2012).

## 1.2 Vieses na orientação da atenção nos transtornos emocionais

Dentre outras funções, a atenção é um mecanismo essencial para selecionar no ambiente aquilo que merece prioridade no processamento cerebral. Desta forma, estímulos ameaçadores ou recompensadores apresentam prioridade para serem processados em relação a estímulos neutros.

De acordo com modelos teóricos cognitivos, um marcador de transtornos de ansiedade é a preferência na alocação da atenção em direção a estímulos considerados ameaçadores (Williams et al., 1997; Mogg & Bradley, 1998), ou seja, o limiar de indivíduos ansiosos para direcionar a atenção para ameaças é diminuído em relação a indivíduos não ansiosos. Alguns autores também defendem que a orientação atencional inicial em direção à ameaça (*threat cues*) pode ser seguida por um padrão de evitação quando estímulos mais prolongados são utilizados (Mogg & Bradley, 1998), mas as evidências deste padrão vigilância-evitação são menos sólidas (Bar-Haim et al., 2007).

Diferentes paradigmas têm sido utilizados para demonstrar estas associações, mas os achados parecem ser mais consistentes quanto à orientação atencional é acessada pelo paradigma *dot-probe* (Bar-Haim et al., 2007). Nesta tarefa, um par de estímulos (figuras ou palavras) é apresentado de forma simultânea, na tela de um computador. Trata-se de um estímulo neutro e outro com valência emocional, que pode representar raiva, tristeza ou felicidade, por exemplo. Em seguida, os dois estímulos desaparecem e um *probe* (geralmente seta ou asterisco) surge no local anteriormente ocupado por um destes dois estímulos. Os participantes são orientados a apertar uma tecla para indicar o mais rapidamente e mais acuradamente possível esta localização. Em metade dos quadros o *probe* aparece na mesma localização espacial da face com emoção (*congruents trials*) e na outra metade, o *probe* aparece na localização do estímulo neutro, ou seja, oposta a face com emoção (*incongruent trials*). A latência das respostas serve como um indicador de qual estímulo apresentado captou a atenção visual do indivíduo. Ou seja, tempos de reação menores quando o *probe* substitui uma classe particular de estímulos indica viés na atenção em direção a esta classe, enquanto que tempos de reação maiores indicam viés de evitação do estímulo.



**Figura 1.** Exemplos de trials congruentes e incongruentes. Retirada de Telzer et al. (2008)

Os estudos sustentam de forma consistente este viés no sistema de orientação atencional como um dos mecanismos envolvidos em transtornos de ansiedade em adultos (Mogg & Bradley, 1998; Van Bockstaele et al., 2014). Da mesma forma, existem diversos estudos utilizando o *dot-probe* que encontraram viés atencional para ameaças em crianças com transtornos de ansiedade, tais como ansiedade generalizada (Taghavi et al., 2003; Monk et al., 2006; Waters et al., 2008), ansiedade de separação (In-Albon et al., 2010), fobia social (Waters et al., 2012) e transtornos de ansiedade enquanto um grupo (Roy et al., 2008; Hankin et al., 2010; Salum et al., 2013b), além de estresse pós-traumático (Dalgleish et al., 2003; Pine et al., 2005). Viés atencional também foi reportado em crianças sem diagnóstico de doença psiquiátrica, mas com altos scores em medidas de ansiedade-traço (Watts & Weems, 2006; Telzer et al., 2008; Salum et al., 2013b). Uma meta-análise com 172 estudos, incluindo 2.263 indivíduos ansiosos e 1.768 indivíduos não ansiosos, identificou que o viés atencional para ameaças está presente ao longo dos diversos tipos de população estudadas (indivíduos com diferentes transtornos de ansiedade, indivíduos com traços de ansiedade altos oriundos de populações não clínicas, adultos e crianças) e ausente em indivíduos não ansiosos (Bar-Haim et al., 2007).

Enquanto que o viés atencional é um achado bem estabelecido nos transtornos de ansiedade, nos transtornos de humor esta relação encontra-se menos evidente (Bar-Haim et al., 2007; Mogg & Bradley 2005), apesar de estudos

mostrarem que em quadros depressivos há comprometimento dos processos de informação cerebral, incluindo atenção, memória e julgamento (Kujawa et al, 2011). Enquanto alguns estudos encontraram viés atencional para estímulos emocionais negativos em pacientes deprimidos (Gotlib et al., 2004; Rinck & Becker 2005; Mathews et al., 1996), outras pesquisas falharam em obter este mesmo resultado (MacLeod et al., 1986; Mogg et al., 2000). Contudo, uma meta-análise com 9 estudos utilizando o dot-probe task incluindo 1.459 indivíduos adultos com sintomas depressivos encontrou nestes um maior viés em direção a informações negativas em relação a indivíduos sem sintomas depressivos (Peckham et al, 2010). Alguns pesquisadores sugerem que pacientes deprimidos apresentam este viés em direção a estímulos negativos associado a um viés de evitação de informações positivas e que este favorecimento das informações negativas no ambiente poderia inclusive contribuir para o posterior desenvolvimento de transtornos emocionais nos filhos de indivíduos acometidos (Waters et al., 2015). Ao menos duas pesquisas (Dalgleish et al., 2003; Neshat-Doost et al., 2000) com amostras incluindo crianças e adolescentes deprimidos não encontraram associação entre depressão e viés atencional nesta população.

As associações entre sintomas emocionais e viés atencional levantam a questão se estes vieses representam meramente um correlato dos sintomas ou podem preceder o aparecimento da doença e, portanto, podem indicar uma vulnerabilidade para transtornos emocionais em indivíduos com um risco aumentado, como filhos de indivíduos com depressão ou ansiedade.

### **1.3 Crianças em risco para transtornos de ansiedade e depressão**

A percepção de que uma boa parte dos transtornos mentais tem curso crônico levou os pesquisadores a focar como interesse de pesquisa o estabelecimento de fatores de risco capazes de predizer risco individual. Esse objetivo tem a intenção de selecionar sujeitos com risco elevado com intuito de testar intervenções capazes de prevenir os transtornos mentais. No entanto, não existem critérios específicos na literatura vigente para considerar uma criança como de alto ou baixo risco para transtornos emocionais.

Os estudos que investigam risco para transtornos emocionais basicamente focam-se em comportamentos de risco para transtornos emocionais - como

comportamento inibido ou sensibilidade à ansiedade (Clauss & Blackford, 2012) -, exposição a eventos adversos ou em crianças cujos pais apresentam transtornos emocionais. Este trabalho irá focar em risco familiar para transtornos emocionais.

### **1.3.1. História familiar de transtornos psiquiátricos como risco para transtornos Psiquiátricos**

A história familiar provavelmente representa o fator de risco mais bem estabelecido para todos os transtornos psiquiátricos (Kendler, 2013). Dados do World Mental Health Surveys (n = 51.507, WHO), por exemplo, apontam a psicopatologia parental como um preditor robusto, mas não específico, de risco para transtornos psiquiátricos em filhos de pais acometidos (Kessler, 2012).

Como exemplo, de forma específica, é bem estabelecido na literatura que crianças cujos pais têm transtornos de ansiedade apresentam um aumento de transtornos de ansiedade (Weissman et al., 1984; Turner et al., 1987; Biederman et al., 1991; Warner et al., 1995; Mancini et al., 1996). Da mesma forma, os pais de crianças com transtornos de ansiedade têm uma taxa elevada de transtornos de ansiedade em comparação o pais da condição controle (Last et al., 1987, 1991; Cooper et al., 2006).

Em um estudo de seguimento de 5 anos, com mais de 150 crianças de pais com Transtorno do Pânico, Biederman e colegas (2006) encontraram um aumento de risco para uma gama de transtornos de ansiedade, levando a conclusão que o risco familiar de transtornos de ansiedade envolve uma propensão não-específica para a ansiedade.

Já a depressão parental está associada a um aumento de três vezes no risco de um indivíduo desenvolver um episódio depressivo durante a adolescência (Williamson et al., 2004) e, particularmente, a depressão materna está relacionada com um início mais precoce e curso mais grave de depressão na prole (Lieb et al., 2002).

Micco et al. (2009), em uma meta-análise, reportaram que filhos de pais com transtornos de ansiedade apresentam risco maior de desenvolver tanto ansiedade quanto depressão.

Embora estudos com gêmeos tenham confirmado que os transtornos emocionais são herdáveis, isto é, tem um componente genético envolvido com herdabilidade de cerca de 30 a 40% (Hettema et al., 2001), estudos de famílias são

incapazes de separar os componentes genéticos e ambientais na transmissão de risco. Portanto, a agregação familiar encontrada em estudos de famílias envolve provavelmente tanto fatores genéticos quanto ambientais. Abaixo serão revisados alguns possíveis mecanismos de transmissão de risco familiar.

### **1.3.2 Entendendo os mecanismos de transmissão de risco familiar**

Como mostrou Rapee (2002) em uma revisão sobre o tema, embora vários estudos tenham encontrado evidência de transmissão de risco de transtornos emocionais de pais para filhos, há relativamente poucos estudos investigando o que está por trás destes mecanismos, que provavelmente além dos aspectos genéticos, incluem fatores de aprendizado social (Biederman, 2006).

#### **Modelagem e transferência de informações**

Duas vias de aprendizagem têm sido enfatizadas como relacionadas ao desenvolvimento da ansiedade infantil. A primeira diz respeito ao aprendizado de um comportamento por meio da observação dos outros e é geralmente referida como “modelagem” ou “processo de aquisição vicariante”. Alguns autores sugerem que certos medos infantis podem ser aprendidos através da observação da resposta de um pai frente a uma situação ameaçadora para o mesmo (Murray et al., 2008), como por exemplo, situações de interação social (de Rosnay et al., 2006) ou fobias específicas (Gerull & Rapee, 2002), entre outras. A segunda via diz respeito à transmissão verbal à criança de informações sobre as propriedades ameaçadoras de objetos presentes no meio ambiente (Field, 2006; Field & Lawson, 2003). No decurso da ocorrência natural interações sociais, estes dois processos provavelmente sobrepõe-se e desempenham um papel relevante para a transmissão parental de transtornos emocionais.

Pesquisas sobre parentagem e ansiedade infantil sugerem que certos estilos parentais ocorrem diretamente em função do transtorno de ansiedade dos pais e podem promover a ansiedade na criança através de processos de aprendizagem de modelagem e transferência de informação (Murray et al., 2009). Por exemplo, pais ansiosos fazem mais comentários catastróficos para seus filhos do que os pais não-

ansiosos (Whaley et al., 1999; Moore et al., 2004) e são menos propensos a se referir a emoções positivas do que pais não-ansiosos (Suveg et al., 2005). Um estudo recente mostrou que mães com ansiedade social apresentaram narrativas sobre o início às aulas menos encorajadoras e com mais elementos ameaçadores para os seus filhos pré-escolares em relação a mães sem ansiedade, o que foi preditor de sintomas de ansiedade nas crianças (Murray et al, 2014).

### **Cognições parentais, proteção, afetividade e transtornos de ansiedade**

Modelos de desenvolvimento e manutenção da ansiedade infantil sugerem um papel importante das cognições dos pais: isto é, expectativas negativas acerca das habilidades de enfrentamento das crianças levam os pais a adotar comportamentos que vem a manter ou reforçar a ansiedade infantil (Creswell et al., 2010). Levados por estas expectativas negativas, os pais podem restringir a autonomia da criança, o que pode promover na criança o senso de que o mundo é um lugar perigoso o qual não estão aptas a enfrentar. O excesso de regulamentação de um pai das atividades e rotinas da criança e o seu conseqüente desencorajamento à independência, é susceptível de promover na criança um sentido limitado de competência e domínio, e pode servir para reforçar na criança comportamentos de evitação de desafio (Parker, 1983; Chorpita & Barlow, 1998). São vários os estudos que relacionam pais superprotetores ou controladores) a fatores de risco para ansiedade (Rapee, 1997; McLeod et al., 2007).

Estas expectativas negativas são influenciadas pelo próprio estado mental dos pais. Em um estudo recente, com 271 mães ansiosas e não ansiosas de crianças com transtorno de ansiedade, Orchard et al. (2015) demonstraram que, em comparação com mães não ansiosas, mães com transtorno de ansiedade esperam que os filhos percebam situações como mais ameaçadoras, experimentem emoções mais negativas, e apresentem menos controle em resposta a cenários hipotéticos ambíguos. Da mesma forma, mães ansiosas também se enxergaram como tendo menos controle, mais emoções negativas e percebendo mais situações ambíguas como ameaçadoras. Neste estudo, os autores encontraram que as associações entre transtorno de ansiedade materno e expectativas maternas de resposta de seus filhos foram mediados pela forma como as mães interpretam suas próprias



situações, levando à sugestão de que o tratamento para ansiedade infantil tenha como componente a abordagem das cognições dos pais.

Cabe lembrar que alguns estilos parentais que incluem a superproteção, o excesso de envolvimento nas atividades da criança e a incapacidade de encorajar a socialização (Rapee et al., 2009; Murray et al., 2009), também podem ocorrer em resposta a determinadas características de ansiedade ou vulnerabilidade da criança, como por exemplo, comportamento inibido, acabando por reforçar as dificuldades apresentadas. Em outras palavras, fatores ambientais relacionados à parentagem podem tanto predispor a ansiedade na criança como também serem consequência ou uma reação ambiental à mesma (Salum et al., 2013a).

A falta de calor parental também tem sido apontada como um fator de risco importante, uma vez que pode levar a criança a acreditar que o ambiente é fundamentalmente hostil e ameaçador e a promover um sentimento de baixa autoestima e incompetência (Parker, 1983; Bogels & Tarrier, 2004).

Três revisões sobre parentagem e transtornos de ansiedade (Wood et al., 2003; DiBartolo & Helt, 2007; McLeod et al., 2007) concluíram que a evidência de que a falta de afetividade parental está associada à ansiedade infantil é inconsistente, enquanto que o supercontrole parental mostrou-se mais fortemente associado aos transtornos de ansiedade em crianças. Contudo, em uma meta-análise com 47 estudos, MacLeod et al. (2007) apontaram que a parentagem contribui para apenas 4% da variância na ansiedade infantil.

### **Cognições parentais, afetos e comportamentos negativos nos transtornos depressivos**

Quadros depressivos estão associados a cognições negativas, bem como a afetos e comportamentos negativos, que podem tornar os pais deprimidos incapazes de atender às necessidades emocionais da criança e influenciar no cuidado parental (Goodman & Gotlib, 1999). A ampla exposição a aspectos negativos é uma potencial fonte de transmissão de depressão dos pais para os filhos, que através dos mesmos processos de aprendizagem anteriormente referidos, podem adquirir afetos, cognições e comportamentos que se assemelham aos dos seus

pais, promovendo vulnerabilidades e aumentando o risco de desenvolvimento de transtornos emocionais no futuro.

Uma meta-análise englobando 46 estudos observacionais revelou que a depressão materna está fortemente associada a comportamentos negativos (coercitivos/hostis) de parentagem e moderadamente associada a um desprendimento para com a criança (Lovejoy et al., 2000). Comparados com controles com doença psiquiátrica não depressiva ou com controles saudáveis, mães deprimidas apresentam afeto mais triste e irritável (Cohn et al., 1990; Hops et al., 1987; Radke-Yarrow & Nottelmann, 1989); são menos positivas e mais punitivas, negativas e retaliativas com suas crianças; envolvem-se com mais frequência em um comportamento raivoso, intrusivo, hostil e conflitivo (Field et al., 1990; Goodman et al., 1994; Hammen, 1991) e são menos eficazes na resolução de conflitos e disciplinamento (Dumas et al., 1989; Kochanska et al., 1987).

Estudos tem reportado que as cognições negativas associadas com depressão também emergem no contexto do cuidado parental. Por exemplo, mães deprimidas apresentam uma maior visão negativa de si mesmas enquanto mães (Gelfandi & Teti, 1990; Goodman et al., 1993), menos confiança acerca de sua capacidade de exercer influência positiva em seus filhos e no seu controle pessoal no crescimento de seus filhos, se comparadas aos controles (Kochanska et al., 1987).

Há uma forte evidência suportando uma associação entre estas características de parentagem disfuncional e o posterior desenvolvimento de depressão ou outros problemas na infância ou adolescência (Goodman & Tully, 2006). Em um estudo de 16 anos de seguimento, Murray et al. (2011) mostraram que filhos de mães com depressão pós-parto apresentam maior risco de depressão na adolescência. Os autores sugerem que este risco pode ser parcialmente explicado por vulnerabilidades estabelecidas nos primeiros anos na infância, como um apego inseguro levando a uma menor resiliência, somado à exposição a adversidades familiares. Este mesmo grupo mostrou que, em meninos, a depressão materna pós-natal está associada a um pior desempenho acadêmico, com um comprometimento cognitivo iniciado na primeira infância e persistente ao longo do desenvolvimento, que pode estar relacionado a dificuldades nas interações mãe-criança (Murray et al., 2010).

Mães deprimidas apresentam mais percepções críticas e negativas acerca de suas crianças e este padrão tem sido associado a uma tendência na criança de atribuir-se culpa por eventos negativos e apresentar menor autoestima (Goodman et al., 1994; Jaenicke et al., 1987; Kochanska et al., 1987; Radke-Yarow et al., 1990). Estes achados sugerem que as crianças estão internalizando as visões negativas de seus pais para suas próprias percepções, o que aumenta o risco de virem a desenvolver doença psiquiátrica. Ainda, pais deprimidos são mais propensos a apresentar tanto comportamentos de privação (por exemplo, evitar a interação com a criança, retirada emocional e comportamental) quanto comportamentos intrusivos (por exemplo, irritabilidade, excesso de participação) do que os pais que não tiveram depressão (Jaser et al., 2008), em um padrão de oscilação imprevisível que está relacionado a maiores sintomas internalizantes e externalizantes em crianças e adolescentes (Jaser et al., 2005).

Finalmente, mais estudos são necessários para melhor entender a influência da parentagem no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, pois as pesquisas têm refletido que risco e causalidade são fenômenos extremamente complexos (Kendler & Baker, 2007).

#### **1.4 Vieses atencionais como mecanismos de transmissão de risco familiar para transtornos emocionais**

Estudos recentes vêm sugerindo que alterações no sistema de orientação da atenção podem estar relacionadas com a transmissão de risco para transtornos emocionais - isto é, ansiedade e depressão - de pais para filhos.

Mogg et al. (2012) em um estudo com meninas de 9 e 14 anos, filhas de mães com Transtorno do Pânico, encontrou nas mesmas um viés atencional para figuras ameaçadoras, comparadas com filhas de mães sem história de Transtorno do Pânico. Um estudo anterior (Schneider et al., 2008), igualmente com crianças de mães com Transtorno do Pânico, não havia encontrado esta associação. Contudo, neste estudo foi utilizado outro paradigma para avaliação do viés atencional, o *stroop task*.

Waters et al. (2015) em um estudo que incluiu 24 crianças com mães com depressão e 14 crianças com mães com transtorno de ansiedade não encontrou

associação direta entre viés atencional para ameaças nas crianças e história de transtornos emocionais materna. Porém, neste mesmo estudo, Waters encontrou que no grupo de crianças em risco, as crianças apresentaram um viés atencional em direção a estímulos ameaçadores se suas mães apresentavam um viés atencional de evitação de estímulos positivos.

Outros três estudos avaliaram o viés atencional em filhos de pacientes com depressão. Joormann et al. (2007) reportou que filhas de mães deprimidas, comparadas com filhas de mães sem história psiquiátrica, apresentam uma alocação preferencial da atenção para faces tristes mas não para faces de felicidade, sugerindo que estas crianças em risco para depressão podem exibir um viés atencional para faces tristes mesmo sem nunca terem apresentado depressão clínica.

Em contraste, Gibb (2009) e seu grupo encontraram que meninos e meninas entre 8 e 12 anos de idade com mães com história de depressão apresentaram um padrão de evitação de faces tristes comparadas com crianças com mães sem depressão.

Já Kujawa (2011) sugeriu que a transmissão parental do risco de transtornos emocionais poderia ser gênero-específico: enquanto filhas de mães deprimidas voltam-se seletivamente para faces tristes, crianças dos grupos controles e filhos de mães deprimidas não apresentam este viés.

Pode-se perceber que ainda existem poucas pesquisas estudando viés atencional em crianças vulneráveis a transtornos emocionais e os achados são um tanto divergentes. Até o momento não existem estudos que tenham investigado se o viés atencional nos filhos apresenta variações conforme o transtorno psiquiátrico apresentado pelos pais (por exemplo, transtornos de humor em comparação com transtorno de ansiedade) e as amostras estudadas em geral apresentam grande comorbidade. Outras questões relevantes, como uma possível influência do gênero da criança, também não foram adequadamente investigadas.

## 2. Justificativa

Os transtornos de humor e de ansiedade contribuem com uma parcela significativa entre as psicopatologias que acometem crianças e adolescentes e são responsáveis por grande prejuízo. Embora já esteja cientificamente bem estabelecido que ter pais com transtornos emocionais aumenta o risco de a criança vir a desenvolver estes transtornos, ainda não está claro por quais mecanismos a psicopatologia dos pais confere risco para transtornos psiquiátricos nos filhos. Por conta disto, justifica-se a exploração de novas possibilidades para esclarecer mecanismos por meio dos quais esta transmissão parental de risco ocorre. As estratégias preventivas universais, aplicadas a todas as crianças, independente do seu status de risco, apresentam como limitante a dificuldade em provar sua efetividade, tendo em vista o baixo risco de desfecho negativo para a maioria das crianças. Por esta razão, os estudos em pesquisa preventiva em psiquiatria tem se voltado para populações de alto risco visando ações seletivas.

Desta forma, o viés atencional apresenta-se como um candidato em potencial por trás da transmissão de risco entre pais e filhos. Contudo, as pesquisas na área são esparsas e os achados divergentes. Ainda, tanto o gênero quanto o tipo de transtorno emocional dos pais podem exercer um papel moderador nos mecanismos envolvidos e, até o momento, nenhum estudo prévio examinou adequadamente viés atencional para ameaças em crianças estudando estes aspectos. Este estudo visa transpor estas limitações, buscando contribuir no conhecimento etiológico destas doenças e, desta forma, avançar no campo da prevenção e abordagens precoces.

### **3. Objetivos**

#### **Objetivo Geral**

Investigar se alterações no sistema de orientação da atenção podem estar envolvidas na transmissão de risco de transtornos emocionais de mães para seus filhos.

#### **Objetivos Específicos**

1. Investigar a associação entre transtornos emocionais em mães e viés atencional em seus filhos livres de doença.
2. Examinar se a transmissão parental de vulnerabilidade para transtornos emocionais através de vieses na atenção pode variar de acordo com o tipo de transtornos emocionais (ansiedade *versus* depressão) e com o gênero da criança.

## 4. Metodologia

### Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal.

### População

A amostra foi composta por estudantes de escolas públicas de São Paulo e Porto Alegre que apresentavam entre 6-12 anos na fase de *screening* e 6 e 14 anos na fase de testagem do estudo. A amostra é parte de um grande estudo de base comunitária chamado *Coorte de Escolares de Alto Risco para Transtornos Psiquiátricos na Infância e Adolescência*, que triou 9.937 famílias e está seguindo 2.512 crianças. Uma descrição breve deste projeto pode ser encontrada na seção de anexos.

Para os propósitos deste estudo foram incluídas 1.280 crianças sem diagnóstico de doença psiquiátrica, divididas em quatro categorias de acordo com a presença de transtorno emocional materno: “sem doença” - n=1.039; “transtorno de humor” (sem transtorno de ansiedade) - n=64, “transtorno de ansiedade” (sem transtorno de humor) – n=102 e “comorbidade humor/ansiedade” - n=75. Foram excluídas crianças cujas mães apresentavam história de mania ou psicose.

### Instrumentos de avaliação

#### *Development and Well-Being Assessment – DAWBA*

Para estabelecer diagnóstico de doença psiquiátrica nas crianças foi utilizada a versão em português-brasileiro para os pais do DAWBA (Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004). O DAWBA é uma entrevista diagnóstica estruturada, realizada com o cuidador principal acerca de criança índice, que provê diagnósticos psiquiátricos de acordo com o DSM-IV e CID-10, com propriedades psicométricas satisfatórias (Goodman et al., 2000). Quando os sintomas estão presentes, são realizadas perguntas abertas.

Esta avaliação pode ser realizada por entrevistadores leigos treinados. Um programa de computador utiliza as respostas das perguntas estruturadas para gerar relatórios com hipóteses diagnósticas, que devem ser revisados por psiquiatra experiente para que o julgamento clínico determine a existência ou não de diagnóstico, com a finalidade de aumentar a validade dos diagnósticos.

### Child Behavior Checklist (CBCL)

Sistema de avaliação que visa medir o grau de competência social e os problemas comportamentais em crianças e adolescentes a partir da perspectiva dos pais, cuidadores ou professores (Achenbach, 1991). O instrumento é dividido em 8 subescalas: (1) retraimento, (2) ansiedade/depressão, (3) queixas somáticas, (4) problemas de atenção, (5) comportamentos agressivos, (6) problemas com o contato social, (7) problemas com o pensamento e (8) violação de regras.

No presente estudo foi utilizada a subescala de ansiedade/depressão para avaliação dimensional da psicopatologia nas crianças, realizada com a mãe, na versão para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos.

Construída a partir de dados normativos da população dos Estados Unidos, estudos conduzidos em diferentes países mostram alta correlação entre os resultados obtidos por diferentes instrumentos, mostrando a validade multicultural (Achenbach & Rescorla, 2006; Ivanova et al., 2007) da escala.

### Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI

Entrevista diagnóstica estruturada traduzida para o português e validada segundo metodologia preconizada (Amorim, 2000), foi empregada para o diagnóstico nas mães. Compreende 19 módulos, entre os quais foram utilizados para esta pesquisa: (1) episódio depressivo maior; (2) episódio maníaco; (3) transtorno do pânico; (4) agorafobia; (5) transtorno de ansiedade social; (6) abuso e dependência de álcool; (7) abuso e dependência de drogas; (8) transtornos psicóticos; (9) transtorno de ansiedade generalizada.

Estudos de validade e confiabilidade comparando o MINI com o *SCID-I* e o *CID-10* mostraram que o *MINI* tem níveis aceitavelmente altos nestes parâmetros



(valores kappa entre 0,51 a 0,90), com sensibilidade  $\geq 0,7$  e especificidade e valores preditivos negativos  $\geq 0,85$ . Possui um menor tempo de aplicação em relação aos outros dois instrumentos (Sheehan et al., 1998).

### Dot-Probe Task

O viés atencional foi mensurado através do dot-probe task, paradigma similar ao utilizado em estudos prévios com crianças (Salum et al., 2013b; Pine et al., 2005; Monk et al., 2006; Roy et al., 2008; Waters et al. 2008; Waters et al., 2010a; Waters et al., 2010b).

Os estímulos consistiram de figuras de atores com faces neutras pareadas com faces de raiva (ameaçadoras) ou faces de felicidade (recompensa). Neste estudo foram empregadas duas versões do dot-probe: uma versão curta, com 80 *trials* – 32 face de felicidade/face neutra (16 com *probe* congruente com a face de felicidade e 16 incongruente), 32 *trials* face de raiva/face neutra (16 congruentes/16 incongruentes) e 16 *trials* com ambas as faces neutras. Na versão curta a duração do estímulo foi de 500 ms. Já a versão longa incluiu 160 *trials* e a duração do estímulo foi de 500 ms ou 1250 ms. Tanto a sequência de faces quanto o tempo de duração do estímulo foram contrabalanceados.

Os escores foram calculados subtraindo-se o tempo de resposta dos *trials* congruentes dos *trials* incongruentes. Valores positivos representam uma atenção em direção à face com emoção, enquanto que valores negativos indicam uma evitação.

### **Análise Estatística**

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa SPSS versão 18. Os scores de viés atencional foram analisados através de uma ANOVA 2x4, que compreendeu duas variáveis independentes inter-indivíduos: gênero da criança (masculino/feminino) e transtorno emocional materno (sem doença/transtorno de ansiedade/transtorno de humor/ comorbidade ansiedade-humor). As interações foram investigadas utilizando análise de variância simples (one way ANOVA) e testes-t estratificados pelo gênero. Para todos os testes com significância realizamos análises complementares para os scores de ansiedade-depressão da

CBCL e idade. As análises foram realizadas separadamente para vieses para faces de raiva e faces de felicidade. Todos os testes foram bi-caudais e um valor  $p < 0,05$  foi utilizado como critério de significância estatística.

### **Considerações Éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo, reconhecido pelo o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Para a participação no estudo os pais assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo mesmo comitê. Todas as crianças ingressaram no estudo mediante aceitação prévia e participaram de maneira voluntária. A identidade dos participantes foi mantida em sigilo e houve a garantia de que as informações coletadas seriam utilizadas unicamente para finalidades científicas.

## 5. Artigo

### **Attentional bias to threat in children at-risk for emotional disorders: role of gender and type of maternal emotional disorder**

Rachel Montagner<sup>1</sup>, Karin Mogg<sup>2</sup>, Brendan P. Bradley<sup>2</sup>, Daniel S. Pine<sup>3</sup>, Marcelo Czykiel<sup>1</sup>, Eurípedes Constantino Miguel Filho<sup>4,5</sup>, Luis A. Rohde<sup>1,4,5</sup>, Gisele G. Manfro<sup>1,5</sup>, Giovanni A. Salum<sup>1,5</sup>

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

2 Southampton University, Southampton, UK

3 National Institute of Mental Health Intramural Research Program, Bethesda, MD, USA

4 São Paulo University, São Paulo, Brazil

5 National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents (INPD, CNPq), São Paulo, Brazil.

\* **Author for correspondence:** Rachel Montagner. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, room 2202, Porto Alegre, Brazil, 90035-003.

(E-mail: rachelmontagner@hotmail.com)

## **Abstract**

**Background:** Previous studies suggested that threat-related biases in attention orienting underlie familial risk for emotional disorders in children. However, major questions remain concerning the moderating role of the offspring gender and the type of parental emotional disorder on this association. This study addresses these questions in a large sample of boys and girls.

**Methods:** Participants were 6-to-12 year-old (at screening) typically developing children participating in the High Risk Cohort Study for Psychiatric Disorders (n=1280; 606 girls, 674 boys). Children were stratified according to maternal emotional disorder (none; mood disorder; anxiety disorder; comorbid anxiety/mood disorder) and gender. Attention biases were assessed using a dot-probe paradigm with threat, happy and neutral faces.

**Results:** A significant gender-by-parental emotional disorder interaction predicted threat bias, independent of anxiety and depression symptoms in children. Daughters of mothers with an emotional disorder showed increased attention to threat compared with daughters of disorder-free mothers, irrespective of the type of maternal emotion disorder. In contrast, attention bias to threat in boys only occurred in mothers with a non-comorbid mood disorder. No group differences were found for biases for happy-face cues.

**Conclusions:** Gender and type of maternal emotional disorder predict attention bias in disorder-free children. This highlights the need for longitudinal research to clarify whether this pattern of threat-attention bias in children relates to risk of developing anxiety and mood disorders later in life.

**Key words:** attentional bias, threat, children at-risk, gender, maternal emotional disorders, anxiety, depression

## Introduction

Attention bias towards threat represents a key marker of emotional disorders<sup>1-4</sup>. Meta-analyses find strong evidence of biased attention towards negative information in adults with either anxiety<sup>4</sup> or mood disorders<sup>5</sup>. Similar findings occur in children<sup>6-11</sup>, with studies showing that these biases towards threats might be more salient in children with distress disorders, which include both generalized anxiety and major depression<sup>6,7</sup>. Some recent findings suggest that attention biases actually arise prior to the onset of a disorder, representing a risk factor<sup>12-14</sup>. The current study examines this issue in a relatively large group of children.

Debate persists concerning the extent to which the bias represents a correlate of current anxious/depressive symptoms and/or an underlying risk factor. One influential view suggests that individuals with attention bias to threat are vulnerable to anxiety<sup>3</sup>. Consistent with this view, there is evidence that interventions that remove the threat-related bias reduce risk of anxiety<sup>15</sup>. If attention bias is a risk factor for problems, one might expect at-risk children born to mothers with mood or anxiety disorders to manifest this bias. However, few studies consider this issue.

The few available studies generate inconsistent findings. Some research indicates that girls whose mothers have mood or anxiety disorders show increased attention to negative information relative to girls born to healthy mothers<sup>12-14</sup>. Other studies fail to observe such associations<sup>16,17</sup>. Two factors may explain these inconsistencies. *First*, the associations may vary by gender of the child, since boys with maternal mood disorder did not show this negative attention bias<sup>14</sup>. This may suggest that girls are more susceptible than boys to developing cognitive vulnerability related to maternal emotional disorder<sup>14</sup>. *Second*, findings may vary based on the nature of the maternal emotional disorder. High rates of comorbidity between mood and anxiety disorders in prior studies complicate attempts to evaluate this possibility. As attention bias to threat is more commonly associated with anxiety than depression<sup>4</sup>, maternal anxiety disorder may have a more pronounced effect on attention bias to threat in children than maternal mood disorder. No previous study has examined attention bias to threat in children as a function of both gender and type of maternal emotional disorder (i.e., mood versus anxiety disorders and their comorbidity).

Here we aim to address these limitations in a large community based study – the High Risk Cohort Study for Psychiatric Disorders (see Salum et al., 2014<sup>18</sup>). Our objectives are to investigate the association between maternal emotion disorder and attentional bias to threat in disorder-free boys and girls, and to examine whether this association is influenced by the type of the maternal emotional disorder. We hypothesize a greater attention bias to threat in children of mothers with emotional disorders relative to children of disorder-free mothers, and that this bias will be greater in at-risk girls than boys, and vary as a function of the type of maternal emotional disorder: i.e. anxiety versus mood disorder. We also conducted exploratory analyses to see if there is a similar pattern of attention bias for positive information.

## **Methods**

### *Participants*

Participants were students from public schools from Porto Alegre and São Paulo, Brazil, aged 6-12 years at screening and 6-14 years at testing. The sample was part of a large community study: the High Risk Cohort Study for Psychiatric Disorders -HRC (see Salum et al., 2014 for further details<sup>18</sup>). The study was approved by the ethics committee of the University of São Paulo. Parents gave informed consent and children assented to the study procedures. After screening procedures we recruited two subgroups of subjects - one randomly selected (n=958) and one high-risk sample (n=1524). The children in the present sample were included in the disorder-free control group of our previous study<sup>6</sup>, which had different objectives and hypotheses to those of the present study. Our previous study primarily examined the role of severity as interacting with different types of emotional disorders in children (such as fear, distress and behavioural disorders), with no consideration of the children's at-risk status with respect to their maternal emotional disorders. For the purposes of this study we aimed to investigate the role of gender and different types of maternal emotional disorders in disorder-free children. For that specific purpose, we had the following selection criteria: (i) children were disorder-

free, (ii) each child had complete attentional bias data, as in Salum et al. (2012)<sup>6</sup> and (iii) diagnostic information on each biological mother satisfied the following inclusion/exclusion criteria. To qualify for inclusion in the “maternal mood disorder” group, mothers were required to meet criteria for current major depression. For inclusion in the “maternal anxiety group”, mothers needed to meet current criteria for panic disorder, agoraphobia, social anxiety disorder or generalized anxiety disorder. Exclusion criteria included children of mothers with psychosis or mania. This resulted in the selection of 1280 children, divided into four categories according to their maternal emotion disorder: no disorder n=1039 mood disorder (without anxiety disorder) n=64; anxiety disorder (without mood disorder) n=102, and comorbid anxiety and mood disorder, n=75.

#### *Child diagnosis and dimensions of psychopathology*

To establish child psychiatric diagnosis we used parent-reports of the Brazilian Portuguese version of the Development and Well-Being Assessment – DAWBA<sup>19</sup>. DAWBA is a structured interview with questions closely related to DSM-IV diagnostic criteria and based on the number and severity of symptoms present at assessment (for further details see <http://www.dawba.info>). The DAWBA was administered to biological parents of all children included in the study by trained lay interviewers. Further, rating procedures were performed by nine child psychiatrists. All were trained and constantly supervised by a senior child psychiatrist with large experience in rating the DAWBA.

Dimensional assessment of psychopathology was performed using the Child Behavior Checklist (CBCL)<sup>20</sup>. The ‘anxious/depressive’ sub-scale was used to assess anxiety and depression symptoms.

#### *Maternal diagnosis*

Current psychiatric disorder in the mother was assessed using the Mini International Psychiatric Interview (MINI)<sup>21</sup> using anxiety, depression, psychosis and

mania modules, requiring significant impairment. The assessment was performed by trained interviewers. Details about training procedures can be found elsewhere<sup>18</sup>.

### *Attention Bias Assessment*

Attentional biases were assessed using the dot-probe task described in Salum et al. (2012)<sup>6</sup> which was similar to the paradigm used in other previous studies of children<sup>7,9,11,22</sup>. Stimuli included pairs of facial expressions that contained one emotional (angry or happy) and one neutral photograph of the same actor presented side-by-side. Equal numbers of male/female models were used. Each dot-probe trial consisted of a centrally positioned fixation cross (for 500ms) which was replaced by a face-pair; presented for 500 or 1250 ms. Following presentation of face pairs, a probe display (an asterisk) was presented on either the left or right side of the screen (for 1100ms) in a location corresponding to the center of one of the faces. Participants were instructed to press one of two response keys as quickly and accurately as possible to indicate whether the asterisk appeared in the left or right hemi-field. Emotional faces and probe locations were counterbalanced. So that, in half the trials, the probe appeared in the same spatial location as the emotional face (congruent trials) and, in the other half of trials, the probe appeared in the opposite location to the emotional face (incongruent trials). The intertrial interval varied randomly between 500 and 1250 ms.

Each child completed a short and long version of the dot-probe task. The short version included 80 trials in which the face-pairs (32 threat-neutral, 32 happy-neutral, 16 neutral-neutral fillers) were presented for 500 ms. The long version included 160 trials, half of which also used 500 ms exposure duration; while the other half used 1250 ms face-pair presentations. Each face-pair appeared once per exposure duration, with trial order being fully randomized. Tasks were administered using Eprime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh) by testers blind to all clinical data. Instructions were presented on screen and read by the researcher to ensure comprehension.

Bias scores were then calculated separately for each emotion type (threat, happy), task-format (500 ms short task; 500 ms long task; 1250 ms long task) and subject, using the conventional formula in which response times (RTs) from



congruent trials are subtracted from RTs from incongruent trials. Trials with response errors were excluded as were trials with RTs less than 200 ms or greater than 2 SD above the participant's mean RT. Bias scores were not calculated if more than 50% of RT data were missing. Positive values of bias scores represent preferential attention toward the emotional faces, whereas negative scores indicate attentional avoidance of the emotional faces. Given that results from our previous study<sup>13</sup> and those from preliminary analyses of the data reported here were not significantly influenced by task-format, we calculated bias scores averaging across the three task conditions.

### **Statistical Analysis**

Threat attention bias scores were analysed using a 2 X 4 analysis of variance (ANOVA), which comprised two between-subject independent variables: child gender (male/female) and maternal emotional disorder (no disorder, mood disorder, anxiety disorder, and comorbid anxiety and mood disorder). Interactions were investigated using one-way ANOVAs and t-tests stratified by gender. For all significant tests we also conducted further analysis covarying the effects of CBCL anxiety-depression score and age. Analyses were performed for threat bias and happy-face bias scores separately, using an alpha level of 0.05, two-tailed.

### **Results**

The ANOVA of threat bias scores shows a significant maternal emotional disorder x gender interaction,  $F(3,1272)=2.85$ ,  $p=0.036$ , which is illustrated in Figure 1. When child CBCL anxiety-depression scores and age are included as covariates, the interaction remains significant,  $F(3,1270)=2.92$ ,  $p=0.033$ . There is also a significant effect of the covariate, anxiety-depression, on threat bias,  $F(1,1270)=5.30$ ,  $p=0.021$ , i.e. greater attention to threat is associated with higher levels of anxiety-depression. To clarify the significant maternal emotional disorder x gender interaction, separate analyses were carried out for girls and boys.

First, we examined whether attention bias in girls varied as a function of the type of maternal emotion disorder (anxiety, mood and comorbid anxiety/mood). Among girls with maternal emotional disorder ( $n=127$ ), there is no significant difference in threat bias between the three types of emotional disorder,  $F(2,124)=0.32$ ,  $p=0.968$ . Overall, daughters with maternal emotional disorder (irrespective of type of disorder) show significantly greater attention to threat ( $M$  bias=9.78ms,  $SD=27.6$ ,  $n=127$ ) than daughters of disorder-free mothers ( $M=2.4$ ms,  $SD=29.4$ ,  $n=479$ ),  $t(604)=2.53$ ,  $p=0.012$ ,  $d=0.28$ . This effect remains significant after covarying CBCL anxiety/depression score and age,  $F(1,602)=5.05$ ,  $p=0.025$ .

Among boys with maternal emotional disorder, there is a significant effect of type of disorder on threat bias,  $F(2,111) = 3.64$ ,  $p=0.029$ . This effect remains significant after covarying CBCL anxiety/depression score and age,  $F(2,109)=3.67$ ,  $p=0.029$ . Consequently, we compared threat bias scores of boys with each type of maternal disorder with those of sons of disorder-free mothers. Relative to sons of disorder-free mothers ( $M$  bias=3.1 ms,  $SD=27.6$ ,  $n=560$ ), boys with maternal mood disorder without anxiety disorder showed increased attention to threat ( $M=14.8$ ms,  $SD=23.0$ ,  $n=26$ ),  $t(584)=2.13$ ,  $p=0.034$ ,  $d=0.43$ ; whereas there was no significant bias towards threat in boys with maternal anxiety disorder without mood disorder ( $M=-3.6$ ,  $SD=32.3$ ,  $n=50$ ),  $t(608)=1.63$ ,  $p=.104$  or boys with comorbid maternal mood and anxiety disorders ( $M=0.5$ ,  $SD=26.6$ ,  $n=38$ ),  $t(596)=0.56$ ,  $p=.578$ .

An ANOVA of happy bias scores showed no significant main effects or interaction effect of maternal emotional disorder and gender, all  $F_s < 1$ .

## Discussion

We found that girls with maternal emotional disorder show increased attention to threat compared with daughters of disorder-free mothers, irrespective of the type of maternal emotional disorder (i.e. mood or anxiety). In contrast, attention bias to threat in boys depends on the type of maternal emotion disorder. That is, in comparison with sons of disorder-free mothers, boys with maternal mood disorder (in the absence of anxiety disorder) show increased attention to threat, whereas this bias is absent in boys with maternal anxiety disorder.

Our previous study using this sample revealed that the association between internalizing symptoms and biased orienting varies with the nature of developmental psychopathology and that both the form and severity of psychopathology moderates threat-related attention biases in children<sup>6</sup>, which was confirmed in distinct clinical samples<sup>7</sup>. Our current findings extend our previous results showing that the nature of maternal psychopathology in disorder-free children is also relevant and interacts with children's gender in predicting biases towards threats. More importantly, we showed that these findings were independent from our previous results since our current findings cannot be explained by variation in anxiety and depression symptoms in this selected sample of disorder-free children.

Prior research in daughters of mothers with an emotional disorder generates similar findings in both major depression<sup>13,14</sup> and panic disorder<sup>12</sup>. As noted earlier, few previous studies examine these associations in boys. One such study found that, unlike daughters, sons of mothers with lifetime mood disorders (over half with comorbid lifetime anxiety disorders) showed no attentional bias to negative information<sup>14</sup>. Another study<sup>16</sup> examined attentional biases in sons and daughters of mothers with lifetime mood disorder (about one quarter had comorbid anxiety), and found that at-risk children showed attentional avoidance of sad faces, and no significant biases for happy or angry (threat) faces (no gender effects were reported). Comparison of results across studies is complicated by differences in methodology, including sample selection and experimental procedures, for example, studies vary in use of mood induction, type of negative stimuli (e.g. sad versus angry faces), and comorbidity between mood and anxiety disorders. Our results revealed that sons of depressed mothers (who do not have anxiety disorder) significantly attend to threat cues whereas sons of mothers with anxiety disorder do not show this bias. Thus, comorbidity between maternal emotional disorders is a significant determinant of threat bias in at-risk sons, since the presence of biases in attention orienting in sons of depressed mothers depends on whether or not the mood disorder is associated with an anxiety disorder.

In the present study, the groups did not significantly differ in bias scores for happy-face cues. This is consistent with most previous research which also failed to show any effects of maternal emotional disorders with respect to happy stimuli in children<sup>14,16,17</sup>; although one study found that daughters of depressed mothers

showed reduced attention towards positive facial expressions, relative to daughters of mothers with no psychopathology<sup>13</sup>.

*Potential mechanisms underlying the association between maternal anxiety and depression and attention bias in children*

Enhanced attention bias to threat in children of mothers with emotional disorders may emerge through various routes, including genetic and environmental factors<sup>23</sup>. The acquisition of cognitive biases may involve, at least to some extent, modeling and vicarious learning and verbal transmission of negative information causing initially neutral or mildly unpleasant stimuli to become more negatively salient. This might cause children of depressed mothers to develop negative attention bias, negative attributional styles, more negative views of themselves and more negative interpretations of ambiguous stimuli<sup>24-26</sup>. Our finding that both boys and girls with depressed mothers (who do not have anxiety disorder) show increased attention to negative information seems consistent with this view.

Similarly, theoretical views of the development of cognitive biases in children of mothers with anxiety disorders suggest an important role for parent cognitions and behaviors: that is, anxiety-related attentional and interpretative biases and negative expectations of children's coping abilities may lead to parenting behaviors that promote the development of threat-related cognitions and biases in children<sup>27-29</sup>. It has also been suggested that daughters whose mothers have anxiety disorders may learn that certain threat cues signal danger to their mothers and so the daughters may acquire attentional strategies for monitoring the environment for such cues that might potentially trigger anxiety in their mothers<sup>12</sup>.

Regarding the source of the sex difference in attentional biases in children of mothers with anxiety disorders, we outline two potential explanations to be further investigated in future studies. *First*, boys might be less susceptible to familial environmental factors whereas daughters may be more susceptible than boys to modeling their mother's cognitive biases and behaviors. Girls have shown to be more vulnerable than boys to dysfunctional parental bonding such as low levels of parental care, overprotection or neglect<sup>30,31</sup>. Also, girls may exhibit higher levels of cognitive vulnerability than boys prior to adolescence<sup>32-35</sup>. In addition, the cognitive

distortions of mothers with anxiety disorders (e.g. overestimating the threat value of objectively innocuous stimuli) may be perceived as less self-relevant by sons than daughters, which may help boys resist acquiring threat-related attention biases. Perhaps the cognitive distortions of depressed mothers (without anxiety disorders) may seem less overtly irrational and be equally difficult for sons and daughters to disregard. *Second*, anxious mothers may differ in their treatment of sons and daughters, which might have posed different contingencies on children's response to their environments and result in differences in strategic allocation of attention. There are various forms that parent's differential treatment of daughters and sons may take, for example, parents tend to be more controlling and may place more overall restrictions on daughters than on sons, while they may encourage greater self-control in sons than in daughters through early efforts to foster emotional regulation<sup>36</sup>. Also, mothers appear to be less verbally directive with sons than with daughters. In other words, mothers are more likely to tell girls what to do and may constrain the development of daughter's autonomy and self-efficacy<sup>37</sup>.

### *Strengths and Limitations*

To our knowledge, the current study is the first to demonstrate attention bias to threat in typically developing children as an interactive function of gender and type of maternal emotion disorder including both depression and anxiety. Examining cognitive biases in boys and girls at risk for emotional disorders may provide insight into the sex difference in rates of depression and anxiety in youth and adults. The study has a number of strengths including the large sample size as well the execution in the community.

The study's results must be interpreted in light of some limitations. First, we do not have the measure of parental attentional bias, which precludes a full investigation of the mechanisms of transmission. The assessment of psychopathology in children was performed exclusively on mother report. Also, in common with previous research, the study did not examine the influence of fathers' diagnostic status on attention bias in offspring. Finally, the cross-sectional nature of the study prevents conclusions about the role of attentional bias in predicting risk for emotional disorders.

## **Conclusions and Future Directions**

This study advances the understanding of the association between attentional bias, gender and maternal emotional disorder in typically developing children. In summary, the current study indicates that both girls and boys show enhanced attentional bias towards threat if their mothers have mood disorder (in the absence of anxiety disorder), and that girls are more likely than boys to exhibit attention bias to threat if their mothers have anxiety disorder. In conclusion, these results add to the body of evidence showing the implications of maternal emotional disorders and gender to explain individual differences in attentional bias to threat, which may in turn contribute to risk of developing emotional disorders in later life.

## **Acknowledgements**

We thank the children and families for their participation, which made this research possible; the other members of the high-risk cohort research team; Dr Robert Goodman for his research support regarding the DAWBA instrument procedures and Dr Bacy Fleitlich-Bilyk for her clinical supervision. We also thank the NIMH Intramural Research Program. This work received funding from the following Brazilian government agencies: the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Postgraduate Education (CAPES) and the Foundation for Research Support of the State of São Paulo (FAPESP).

## References

1. Williams JMG, Watts FN, MacLeod C, Mathews A. *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*. Wiley: Chichester, UK; 1997.
2. Mogg K, Bradley BP. A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behavior Research and Therapy* 1998; 36, 809–848.
3. Van Bockstaele B, Verschuere B, Tibboel H, De Houwer J, Crombez G, Koster E. A review of current evidence for the causal impact of attentional bias on fear and anxiety. *Psychological Bulletin*. 2014;140(3):682–721.
4. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta analytic study. *Psychological Bulletin* 2007; 133, 1–24.
5. Peckham, A. D., McHugh, R. K. and Otto, M. W. A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress. Anxiety* 2010; 27: 1135–1142.
6. Salum, G.A., Mogg, K., Bradley, B.P., Gadelha, A., Pan, P., Tananaha, A.C., Moriyama, T., Graeff-Martins, A.S., Jarros, R.B., Polanczyk, G., do Rosario, M.C., Leibenluft, E., Rohde, L.A., Manfro, G.G. and Pine, D.S. Threat bias in attention orienting: evidence of specificity in a large community-based study. *Psychological Medicine* 2013; 43, (04), 733-745.
7. Waters AM, Bradley BP, Mogg K. Biased attention to threat in paediatric anxiety disorders (generalized anxiety disorder, social phobia, specific phobia, separation anxiety disorder) as a function of 'distress' versus 'fear' diagnostic categorization. *Psychol Med*. 2014 Feb;44(3):607-16.
8. Waters AM, Henry J, Mogg K, Bradley BP, Pine DS. Attentional bias towards angry faces in childhood anxiety disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 2010; 41, 158–164.
9. Waters AM, Mogg K, Bradley BP, Pine DS. Attentional bias for emotional faces in children with generalized anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008; 47, 435–442.
10. Hankin BL, Gibb BE, Abela Jr. Z, Flory K. Selective attention to affective stimuli and clinical depression among youths: role of anxiety and specificity of emotion. *Journal of Abnormal Psychology* 2010; 119, 491–501.
11. Roy AK, Vasa RA, Bruck M, Mogg K, Bradley BP, Sweeney M, Bergman RL, McClure-Tone EB, Pine DS, Team C. Attention bias toward threat in pediatric anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008; 47, 1189–1196.



12. Mogg K, Wilson KA, Hayward C, Cuning D, Bradley BP. Attentional biases for threat in at-risk daughters and mothers with lifetime panic disorder. *J Abnorm Psychol*. 2012 Nov;121(4):852-62.
13. Joormann, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology* 2007; 116(1), 135–143.
14. Kujawa AJ, Torpey D, Kim J, Hajcak G, Rose S, Gotlib IH, Klein DN. Attentional biases for emotional faces in young children of mothers with chronic or recurrent depression. *J Abnorm Child Psychol* 2011; Jan;39(1):125-35.
15. Bar-Haim Y J. *Child Psychol Psychiatry*. Research review: Attention bias modification (ABM): a novel treatment for anxiety disorders. 2010 Aug;51(8):859-70.
16. Gibb, B. E., Benas, J. S., Grassia, M., & McGeary, J. Children's attentional biases and 5-HTTLPR genotype: potential mechanisms linking mother and child depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2009; 38(3), 415–426
17. Waters, A, Kylee Forrest, Rosie-Mae Peters, Brendan P. Bradley, Karin Mogg. Attention bias to emotional information in children as a function of maternal emotional disorders and maternal attention biases. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat.* 2015; 46,158-163
18. Salum GA, Gadelha A, Pan PM, Moriyama TS, Graeff-Martins AS, Tamanaha AC, Alvarenga P, Krieger FV, Fleitlich-Bilyk B, Jackowski A, Sato JR, Brietzke E, Polanczyk GV, Brentani H, Mari JD, Do Rosário MC, Manfro GG, Bressan RA, Mercadante MT, Miguel EC, Rohde LA. High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print]
19. Fleitlich-Bilyk, B. & Goodman, R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43, 727-34.
20. Achenbach TM. 1991. *Manual for the Child Behavior Checklist/4–18 and 1991 Profile*. Burlington, VT:University of Vermont, Department of Psychiatry.
21. Amorin P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:106–115.
22. Monk CS, Nelson EE, McClure EB, Mogg K, Bradley BP, Leibenluft E, Blair RJR, Chen G, Charney DS, Ernst M, Pine DS. Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163, 1091–1097.
23. Brown HM, McAdams TA, Lester KJ, Goodman R, Clark DM, Eley TC. Attentional threat avoidance and familial risk are independently associated with childhood anxiety disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Jun;54(6):678-85.

24. Dearing, K. F., & Gotlib, I. H. Interpretation of ambiguous information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009; 37(1), 79–91.
25. Garber, J., & Robinson, N. S. Cognitive vulnerability in children at risk for depression. *Cognition and Emotion* 1997; 11(5), 619–635
26. Jaenicke, C., Hammen, C., Zupan, B., & Hiroto, D. Cognitive vulnerability in children at risk for depression. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1987; 15(4), 559–572.
27. Orchard, F., Cooper, P. J. and Creswell, C. Interpretation and expectations among mothers of children with anxiety disorders: associations with maternal anxiety disorder. *Depress. Anxiety* 2015; 32: 99–107.
28. Lester KJ, Field AP, Oliver S, Cartwright-Hatton S. Do anxious parents interpretive biases towards threat extend into their child's environment? *Behav Res Ther* 2009;47(2):170–174.
29. Creswell C, Apetroaia A, Murray L, Cooper P. Cognitive, affective, and behavioral characteristics of mothers with anxiety disorders in the context of child anxiety disorder. *J Abnorm Psychol* 2013;122(1):26–38.
30. Otani, K. Suzuki, A., Matsumoto, Y., Shibuya, N., Sadahiro, R., & Enokido, M. Parental overprotection engenders dysfunctional attitudes about achievement and dependency in a gender-specific manner. *BMC Psychiatry* 2013, 13:345.
31. Seganfredo AC, Torres M, Salum GA, Blaya C, Acosta J, Eizirik C, Manfro GG. Gender differences in the associations between childhood trauma and parental bonding in panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 Dec;31(4):314-21.
32. Hyde, J. S., Mezulis, A. H., & Abramson, L. Y. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological Review* 2008; 115(2), 291–313.
33. Hankin, B. L., & Abramson, L. Y. Development of gender differences in depression: an elaborated cognitive vulnerability–transactional stress theory. *Psychological Bulletin* 2001, 127(6), 773–796.
34. Nolen-Hoeksema, S., & Girgus, J. S. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychological Bulletin* 1994, 115(3), 424–443.
35. Cole, D., Jacquez, F. M., Truss, A. E., Pineda, A. Q., Weitlauf, A. S., Tilghman-Osborne, C. E., et al. Gender differences in the longitudinal structure of cognitive diatheses for depression in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychology* 2009; 65(12), 1312–1326.
36. Leeper, C. Parenting girls and boys. In M.H. Bornstein (Ed.), *Handbook of parenting* (vol. 1, pp. 189–225). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.2002.

37. Leaper, C., Anderson, K. J., and Sanders, P. Moderators of gender effects on parents' talk to their children: A meta-analysis. *Developmental Psychology* 1998; 34, 3–27.

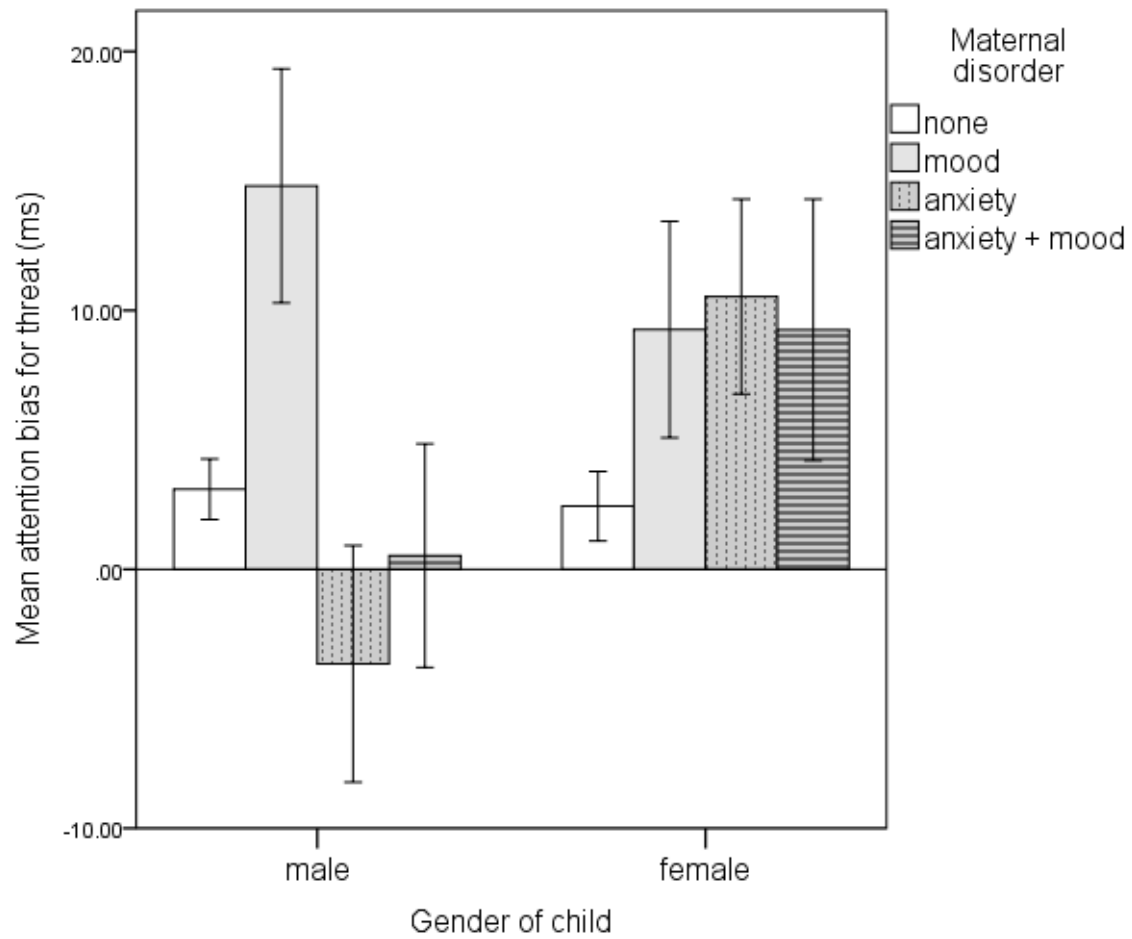
**Table 1** - Sample description and attention bias measures as a function of maternal diagnostic category and gender

	Male (n=673)								Female (n=606)							
	None		Mood		Anxiety		Comorbid		None		Mood		Anxiety		Comorbid	
	(n=560)		(n=26)		(n=50)		(n=38)		(n=479)		(n=38)		(n=52)		(n=37)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Age (years)	9.6	1.9	9.9	2.1	9.7	1.9	10.6	1.7	9.9	1.9	9.4	1.9	10.4	1.9	10.1	2.0
CBCL Anxiety/Depression	2.3	2.6	4.4	4.2	4.0	3.4	5.3	4.0	2.8	2.9	3.1	2.7	4.4	3.7	4.3	3.4
Threat bias	3.1	27.6	14.8	23.0	-3.7	32.3	0.5	26.6	2.4	29.5	9.3	25.8	10.5	27.1	9.3	30.7
Happy bias	2.2	27.5	-1.3	34.4	4.7	31.3	-3.2	24.3	1.1	28.9	1.8	26.3	4.0	20.1	-2.2	29.1
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Socioeconomic status																
Vey Low/Low	37	7	2	8	4	8	0	0	29	6	4	11	3	6	1	3
Medium	334	60	18	69	26	52	27	71	315	66	26	68	31	60	29	78

Comfortable/High	189	34	6	23	20	40	11	29	135	28	8	21	18	35	7	19
Maternal diagnosis																
Unipolar Depression	-	-	26	100	-	-	38	100	-	-	38	100	-	-	37	100
Any Anxiety	-	-	-	-	50	100	38	100	-	-	-	-	52	100	37	100
Panic	-	-	-	-	5	10	12	32	-	-	-	-	8	15	11	30
Agoraphobia	-	-	-	-	20	40	18	47	-	-	-	-	19	37	17	46
Social Anxiety	-	-	-	-	7	14	3	8	-	-	-	-	5	10	6	16
Generalized Anxiety	-	-	-	-	31	62	30	79	-	-	-	-	32	62	26	70

---

**Note:** CBCL, Child Behavioral Checklist.



**Figure 1** - Children's mean attentional bias scores for threat (in ms) in boys and girls as a function of maternal emotion disorder. Error bars indicate  $\pm 1$  SE.

## 6. Conclusões e Considerações Finais

Este estudo avança na compreensão do papel da associação entre viés atencional, gênero e transtorno emocional materno em crianças com desenvolvimento típico e livres de doença. O presente estudo sugere que viés atencional em direção a estímulos ameaçadores pode, ao menos parcialmente, mediar a transmissão do risco familiar para transtornos emocionais. Este viés atencional poderia ser identificado anteriormente ao período de maior incidência de depressão e ansiedade e, portanto, período de estratégias preventivas, uma vez que o objetivo final de estudar a fisiopatologia dos transtornos mentais é a oportunidade de desenvolver estratégias de prevenção.

Nós também demonstramos que meninas podem ser mais suscetíveis do que meninos a esta transmissão parental de risco e podemos especular que a prevalência mais alta de transtornos de ansiedade em meninas poderia ser um reflexo destas diferenças. Foram levantadas hipóteses que podem estar por trás deste achado, tais como diferenças de vulnerabilidade cognitiva entre meninas e meninos e diferenças no estilo de parentagem.

Concluindo, uma vez conhecidos os fatores de risco, a busca pelo entendimento fisiopatológico é fundamental, no intuito de entender as rotas biológicas relacionadas às trajetórias atípicas e como podemos modificá-las. Estes resultados têm potenciais implicações terapêuticas e se somam ao corpo atual de evidências na área mostrando que, dentro da heterogeneidade das doenças psiquiátricas, o tipo de transtorno emocional parental e o gênero podem contribuir na explicação para as diferenças individuais no viés atencional, bem como para o risco de transtornos emocionais. Nossos achados reforçam a necessidade de uma investigação longitudinal para melhor elucidar estas questões.

Finalmente, cabe notar que a presente investigação focou primeiramente nos aspectos cognitivos dos riscos para transtornos de ansiedade (mais precisamente, viés atencional para ameaças). Contudo, outros fatores de risco também têm sido identificados, tais como influências genéticas, ambientais, temperamentais e eventos adversos da vida, que podem interagir entre si em vias complexas (Mogg et al., 2012).

## 7. Referências Bibliográficas

Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4–18. Profile. Burlington, VT:University of Vermont, Department of Psychiatry. 1991.

Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. Multicultural understanding of child and adolescent psychopathology: Implications for mental health assessment. New York: Guilford Press. 2006.

Anselmi, L., Fleitlich-Bilyk, B., Menezes, A. M., Araujo, C. L. & Rohde, L. A. Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010; 45, 135-42.

Bala'zs J, Miklo' si M, Kereszte'ny A, Hoven CW, Carli V, Wasserman C, et al. Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54:670-7.

Baldwin DS, Pallanti S, Zwanzger P. Developing a European research network to address unmet needs in anxiety disorders *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Dec;37(10 Pt 1):2312-7.

Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull.* 2007 Jan;133(1):1-24.

Baxter AJ, Charlson FJ, Somerville AJ, Whiteford HA. Mental disorders as risk factors: assessing the evidence for the Global Burden of Disease Study. *BMC Med.* 2011;9:134.

Beesdo K, Pine DS, Lieb R, Wittchen HU. Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:47-57.

Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*2012;21:457-78.

Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther.* 2009;31(6):1279-308.

Biederman J, Petty C, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Faraone SV, Dang D, Jakubowski A, Rosenbaum J. A controlled longitudinal five year follow-up study of children at high and low risk for panic disorder and major depression. *Psychol Med.* 2006 Aug;36(8):1141-52.



Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc EA, Faraone SV, Hirshfeld DR. A high risk study of young children of parents with panic disorder and agoraphobia with and without comorbid major depression. *Psychiatry Research*. 1991; 37,333–348.

Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Anxiety disorders and suicidal behaviours in adolescence and young adulthood: findings from a longitudinal study. *Psychol Med*. 2007;37(3):431-40.

Bogels SM, Tarrrier N. Unexplored issues and future directions in social phobia research. *Clinical Psychology Review*. 2004; 24, 731–736.

Britton JC, Lissek S, Grillon C, Norcross MA, Pine DS. Development of anxiety: the role of threat appraisal and fear learning. *Depress Anxiety*. 2011;28:5-17.

Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol*. 2001 Nov;110(4):585-99.

Chavira DA, Stein MB, Bailey K, Stein MT. Child anxiety in primary care: prevalent but untreated. *Depress Anxiety*. 2004;20:155-64.

Chorpita BF, Barlow DH. The development of anxiety: the role of control in the early environment. *Psychological Bulletin*. 1998; 124, 3–21.

Clauss JA, Blakford JU. Behavioral inhibition and risk for developing social anxiety disorder: a meta-analytic study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;51(10):1066-1075.e1.

Conn, J. F., Campbell, S. B., Matias, R., & Hopkins, J. Face-to-face interactions of postpartum depressed and nondepressed mother-infant pairs at 2 months. *Developmental Psychology*. 1990; 26, 15-23.

Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):247-57.

Cooper PJ, Fearn V, Willetts L, Seabrook H, Parkinson M. Affective disorder in the parents of a clinic sample of children with anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2006; 93, 205–212.

Craske MG. *Origins of phobias and anxiety disorders: why more women than men?* Amsterdam: Elsevier; 2003.

Creswell, C, Cooper, P, Murray, L. Intergenerational transmission of anxious information processing biases. In: *Information Processing Biases and Anxiety: A Developmental Perspective*. Hadwin JA, Field AP, editors. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010;279–296.

Dagleish, T., Taghavi, R., Neshat-Doost, H., Moradi, A., Canterbury, R., & Yule, W.. Patterns of processing bias for emotional information across clinical disorders: a comparison of attention, memory, and prospective cognition in children and adolescents with depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2003; 32(1), 10–21.

de Rosnay M, Cooper PJ, Tsigaras N, Murray L. Transmission of social anxiety from mother to infant: an experimental study using a social referencing paradigm. *Behav Res Ther*. 2006;44:1165-75.

DiBartolo PM, Helt M. Theoretical models of affectionate versus affectionless control in anxious families : a critical examination based on observations of parent–child interactions. *Clinical Child and Family Psychology*. 2007; 10, 253–274.

Dumas, J. E., Gibson, J. A., & Albin, J. B.. Behavioral correlates of maternal depressive symptomatology in conduct-disorder children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1989; 57, 516-521.

Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *J Anxiety Disord*. 2000;14:263-79.

Ezpeleta L, Keeler G, Erkanli A, Costello EJ, Angold A. Epidemiology of psychiatric disability in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42:901-14.

Field AP, Lawson J. Fear information and the development of fears during childhood: effects on implicit fear responses and behavioural avoidance. *Behav Res Ther*. 2003;41:1277-93.

Field AP. Is conditioning a useful framework for understanding the development and treatment of phobias? *Clin Psychol Rev*. 2006;26:857-75.

Field, T., Healy, B., Goldstein, S., & Guthertz, M.. Behavior state matching and synchrony in mother-infant interactions of nondepressed versus depressed dyads. *Developmental Psychology*. 1990; 26, 7-14.

Fleitlich-Bilyk, B. & Goodman, R.. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43, 727-34.

Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):62-71. Epub 2008/01/09.

Gelfand, D., & Teti, D. The effects of maternal depression on children. *Clinical Psychology Review*.1990; 10, 329-353.

Gerull FC, Rapee RM. Mother knows best: effects of maternal modelling on the acquisition of fear and avoidance behaviour in toddlers. *Behav Res Ther*. 2002;40:279-87.

Gibb, B. E., Benas, J. S., Grassia, M., & McGeary, J. (2009). Children's attentional biases and 5-HTTLPR genotype: potential mechanisms linking mother and child depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38(3), 415–426

Gibb, B. E., Benas, J. S., Grassia, M., & McGeary, J. (2009). Children's attentional biases and 5-HTTLPR genotype: potential mechanisms linking mother and child depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38(3), 415–426

Goodman R, Ford T, Richards H, Gatward R, Meltzer H (2000). The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 41, 645–655.

Goodman SH, Gotlib IH. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychol Rev*. 1999 Jul;106(3):458-90.

Goodman, S. H., Adamson, L. B., Riniti, J., & Cole, S. (1994). Mothers' expressed attitudes: Associations with maternal depression and children's self-esteem and psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 1265-1274.

Goodman, S. H., Brogan, D., Lynch, M. E., & Fielding, B. (1993). Social and emotional competence in children of depressed mothers. *Child Development*, 64, 516-531.

Goodwin RD, Davidson KW, Keyes K. Mental disorders and cardiovascular disease among adults in the United States. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):239-46.

Goodwin RD, Roy-Byrne P. Panic and suicidal ideation and suicide attempts: results from the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety*. 2006;23(3):124-32.

Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004b). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(1), 127–135.

Gregory AM, Caspi A, Moffitt TE, Koenen K, Eley TC, Poulton R. Juvenile mental health histories of adults with anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2007;164:301-8.

Guyer AE, Choate VR, Detloff A, Benson B, Nelson EE, Perez- Edgar K, et al. Striatal functional alteration during incentive anticipation in pediatric anxiety disorders. *Am J Psychiatry*.2012;169:205-12.

Guyer AE, Lau JY, McClure-Tone EB, Parrish J, Shiffrin ND, Reynolds RC, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex function during anticipated peer evaluation in pediatric social anxiety. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:1303-12.

Guyer AE, Nelson EE, Perez-Edgar K, Hardin MG, Roberson-Nay R, Monk CS, et al. Striatal functional alteration in adolescents characterized by early childhood behavioral inhibition. *J Neurosci*.2006;26:6399-405.

Hammen, C. (1991). *Depression runs in families: The social context of risk and resilience in children of depressed mothers*. New York: Springer-Verlag.

Hankin BL, Gibb BE, Abela Jr. Z, Flory K (2010). Selective attention to affective stimuli and clinical depression among youths: role of anxiety and specificity of emotion. *Journal of Abnormal Psychology* 119, 491–501.

Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1568-78.

Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(1):72-90.

Hops, H., Biglan, A., Sherman, L., Arthur, J., Friedman, L., & Osteen, V. (1987). Home observations of family interactions of depressed women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 341-346.

In-Albon T, Kossowsky J, Schneider S (2010). Vigilance and avoidance of threat in the eye movements of children with separation anxiety disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology* 38, 225–235.

Ivanova M.Y., Dobrean A., Dopfner M., Erol N., Fombonne E., Fonseca A.C., Frigerio A., Grietens H., Hannesdottir H., Kanbayashi Y., Lambert M., Achenbach T.M., Larsson B., Leung P., Liu X., Minaei A., Mulatu M.S., Novik T.S., Oh K.J., Roussos A., Sawyer M., Simsek Z., Dumenci L., Steinhausen H.C., Metzke C.W., Wolanczyk T., Yang H.J., Zilber N., Zukauskienė R., Verhulst F.C., Rescorla L. A.,

Almqvist F., Weintraub S., Bilenberg N., Bird H., Chen W.J. (2007) Testing the 8- syndrome structure of the child behavior checklist in 30 societies. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, Division 53 36(3), 405–417.

Jaenicke, C., Hammen, C., Zupan, B., Hiroto, D., Gordon, D., Adrian, C., & Burge, D. (1987). Cognitive vulnerability in children at risk for depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 559-572.

Jaser SS, Langrock AM, Keller G, Merchant MJ, Benson MA, Reeslund KL, et al. Coping with the stress of parental depression II: Adolescent and parent reports of coping and adjustment. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*.2005;34:193–205.

Jaser SS, Reeslund KL, Champion JE, Reising MM, Compas BE. Parent behaviors in mothers with and without a history of depression: Association with adolescents' internalizing and externalizing symptoms. 2008 Manuscript under review.

Joormann, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 135–143.

Kendler KS, Baker JH. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychol Med*. 2007;37:615-26.

Kendler KS. What psychiatric genetics has taught us about the nature of psychiatric illness and what is left to learn. *Mol Psychiatry*. 2013 Oct;18(10):1058-66.

Kessler RC. Parent psychopathology and offspring mental disorders: results from the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry* 2012;200(4):290-299.

Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci*. 2012;15:1613-20.

Kochanska, G. (1987a). *Socialization of young children's anger by well and depressed mothers*. Paper presented at the Society for Research in Child Development, Baltimore.

Kochanska, G., Radke-Yarrow, M., Kuczynski, L., & Friedman, S. (1987b). Normal and affectively ill mothers' beliefs about their children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 57, 345-350.

Kujawa AJ, Torpey D, Kim J, Hajcak G, Rose S, Gotlib IH, Klein DN (2011). Attentional biases for emotional faces in young children of mothers with chronic or recurrent depression. *J Abnorm Child Psychol*. Jan;39(1):125-35.

Last CG, Hersen M, Kazdin AE, Francis G, Grubb HJ (1987). Psychiatric illness in the mothers of anxious children. *American Journal of Psychiatry* 144, 1580–1583.

Last CG, Hersen M, Kazdin AE, Orvaschel H, Perrin S (1991). Anxiety disorders in children and their families. *Archives of General Psychiatry* 48, 928–939.

Lieb, R., Isensee, B., Hofler, M., Pfister, H., & Wittchen, H. U. (2002). Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of General Psychiatry*, 59(4), 365e374.

Lissek S. Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of Pavlovian fear-learning: the case for conditioned overgeneralization. *Depress Anxiety*. 2012;29:257-63.

Lovejoy MC, Graczyk PA, O'Hare E, Neuman G. Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2000 Aug;20(5):561-92.

MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(1), 15–20.

Mancini C, van Ameringen M, Szatmari P, Fugere C, Boyle M (1996). A high risk pilot study of the children of adults with social phobia. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35, 1511–1517

Martens EJ, de Jonge P, Na B, Cohen BE, Lett H, Whooley MA. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(7):750-8.

Martin-Merino E, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, Garcia-Rodriguez LA. Prevalence, incidence, morbidity and treatment patterns in a cohort of patients diagnosed with anxiety in UK primary care. *Fam Pract*. 2010;27(1):9-16.

Mathews, A., Ridgeway, V., & Williamson, D. A. (1996). Evidence for attention to threatening stimuli in depression. *Behaviour Research and Therapy*, 34(9), 695–705.

McLeod BD, Wood JJ, Weisz JR. Examining the association between parenting and childhood anxiety: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2007;27:155-72.

Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75-81.

Micco, J. A., Henin, A., Mick, E., Kim, S., Hopkins, C. A., Biederman, J., et al. (2009). Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a metaanalysis. *Journal of Anxiety Disorders.*, 23(8), 1158e1164.

Mogg K, Bradley BP (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Research and Therapy* 36, 809–848.

Mogg K, Wilson KA, Hayward C, Cuning D, Bradley BP. Attentional biases for threat in at-risk daughters and mothers with lifetime panic disorder. *J Abnorm Psychol*. 2012 Nov;121(4):852-62.

Mogg K, Wilson KA, Hayward C, Cuning D, Bradley BP. Attentional biases for threat in at-risk daughters and mothers with lifetime panic disorder. *J Abnorm Psychol*. 2012 Nov;121(4):852-62.

Mogg, K., & Bradley, B. P. (2005). Attentional bias in generalized anxiety disorder versus depressive disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 29(1), 29–45.

Mogg, K., Millar, N., & Bradley, B. P. (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 695–704.

Monk CS, Nelson EE, McClure EB, Mogg K, Bradley BP, Leibenluft E, Blair RJR, Chen G, Charney DS, Ernst M, Pine DS (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 163, 1091–1097.

Moore PS, Whaley SE, Sigman M (2004). Interactions between mothers and children: impacts of maternal and child anxiety. *Journal of Abnormal Psychology* 113, 471–476.

Murray L, Creswell C, Cooper PJ. The development of anxiety disorders in childhood: an integrative review. *Psychol Med*.2009;39:1413-23.

Murray L, de Rosnay M, Pearson J, Bergeron C, Schofield E, Royal-Lawson M, et al. Intergenerational transmission of social anxiety: the role of social referencing processes in infancy. *Child Dev*. 2008;79:1049-64.

Murray, L.; Arteche, A.; Fearon, P.; Halligan, S.; Goodyer, I.; Cooper, P.. Maternal Postnatal Depression and the Development of Depression in Offspring Up to 16 Years of Age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 50, p. 460-470, 2011.

Murray, L.; Arteche, A. ; Fearon, P. ; Halligan, S. ; Croudace, T. ; Cooper, P.. The effects of maternal postnatal depression and child sex on academic performance at age 16 years: a developmental

approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines (Print)*, v. 51, p. 1150-1159, 2010.

Murray, L; Paella, J.; Pascallis, I.; Arteche, A; Pass, I.; Percy, R.; Creswell, C.; Cooper, P.. Socially anxious mothers' narratives to their children and their relation to child representations and adjustment. *Development and Psychopathology (print)*, v. 26, p. 1531-1546, 2014.

Neshat-Doost, H. T., Moradi, A. R., Taghavi, M. R., Yule, W., & Dalgleish, T. (2000). Lack of attentional bias for emotional information in clinically depressed children and adolescents on the dot-probe task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41(3), 363–368.

Nock MK, Hwang I, Sampson NA, Kessler RC. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):868-76.

Parker G (1983). *Parental Overprotection : A Risk Factor in Psychosocial Development*. Grune and Stratton : New York.

Peckham, A. D., McHugh, R. K. and Otto, M. W. (2010), A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress. Anxiety*, 27: 1135–1142.

Pine D, Cohen P, Brook J. Adolescent fears as predictors of depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50:721-4.

Pine DS, Mogg K, Bradley BP, Montgomery L, Monk CS, McClure E, Guyer AE, Ernst, M, Charney DS, Kaufman J (2005). Attention bias to threat in maltreated children : implications for vulnerability to stress-related psychopathology. *American Journal of Psychiatry* 162,291–296.

Radke-Yarrow, M., & Nottelmann, E. (1989, April). *Affective development in children of well and depressed mothers*. Paper presented at Society for Research in Child Development, Kansas City, MO.

Radke-Yarrow, M., Belmont, B., Nottelmann, E., & Bottomly, L. (1990). Young children's self-conceptions: Origins in the natural discourse of depressed and normal mothers and their children. In D. Cicchetti & M. Beeghly (Eds.), *The self in transition: Infancy to childhood* (pp. 345-361). Chicago: University of Chicago Press.

Ramage-Morin PL. Panic disorder and coping. *Health Rep*. 2004;15 Suppl:31-43.

Ranta K, Kaltiala-Heino R, Rantanen P, Marttunen M. Social phobia in Finnish general adolescent population: prevalence, comorbidity, individual and family correlates, and service use. *Depress Anxiety*. 2009;26:528-36.



Rapee RM, Schniering CA, Hudson JL. Anxiety disorders during childhood and adolescence: origins and treatment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2009;5:311-41.

Rapee RM. Potential role of childrearing practices in the development of anxiety and depression. *Clin Psychol Rev.* 1997;17:47-67.

Rapee, R. M. (2002). The development and modification of temperamental risk for anxiety disorders: Prevention of a lifetime of anxiety? *Biological Psychiatry*, 52, 947–957. doi:10.1016/S0006-3223(02)01572-X

Rinck, M., & Becker, E. S. (2005). A comparison of attentional biases and memory biases in women with social phobia and major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(1), 62–74.

Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):38-46.

Roy AK, Vasa RA, Bruck M, Mogg K, Bradley BP, Sweeney M, Bergman RL, McClure-Tone EB, Pine DS, Team C (2008). Attention bias toward threat in pediatric anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 47, 1189–1196.

Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J, Mercier E, Thomas R, McQuaid J, et al. Panic disorder in the primary care setting: comorbidity, disability, service utilization, and treatment. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(7):492-9; quiz 500.

Salum GA, Desousa DA, do Rosário MC, Pine DS, Manfro GG. Pediatric anxiety disorders: from neuroscience to evidence-based clinical practice. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013a;35 Suppl 1:S03-21.

Salum GA, Gadelha A, Pan PM, Moriyama TS, Graeff-Martins AS, Tamanaha AC, Alvarenga P, Krieger FV, Fleitlich-Bilyk B, Jackowski A, Sato JR, Brietzke E, Polanczyk GV, Brentani H, Mari JD, Do Rosário MC, Manfro GG, Bressan RA, Mercadante MT, Miguel EC, Rohde LA. High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2014 Dec 3.

Salum, G.A., Mogg, K., Bradley, B.P., Gadelha, A., Pan, P., Tamanaha, A.C., Moriyama, T., Graeff-Martins, A.S., Jarros, R.B., Polanczyk, G., do Rosario, M.C., Leibenluft, E., Rohde, L.A., Manfro, G.G. and Pine, D.S.(2013b) Threat bias in attention orienting: evidence of specificity in a large community-based study. *Psychological Medicine*, 43, (04), 733-745.

Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, ten Have M, et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(11):1249-57.

Schneider S, Unnewehr S, In-Albon T, Margraf J. Attention bias in children of patients with panic disorder. *Psychopathology*. 2008;41(3):179-86.

Shechner T, Britton JC, Pe´rez-Edgar K, Bar-Haim Y, Ernst M, Fox NA, et al. Attention biases, anxiety, and development: toward or away from threats or rewards? *Depress Anxiety*. 2012;29:282-94.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1153-60.

Suveg C, Zeman J, Flannery-Schroeder E, Cassano M (2005). Emotion socialization in families of children with an anxiety disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology* 33, 145–155.

Taghavi MR, Dalgleish T, Moradi AR, Neshat-Doost HT, Yule W (2003). Selective processing of negative emotional information in children and adolescents with Generalized Anxiety Disorder. *British Journal of Clinical Psychology* 42, 221–230.

Telzer EH, Mogg K, Bradley BP, Mai X, Ernst M, Pine DS, et al. Relationship between trait anxiety, prefrontal cortex, and attention bias to angry faces in children and adolescents. *Biological psychology*. 2008;79(2):216-22. Epub 2008/07/05.

Turner SM, Biedel DC, Costello A (1987). Psychopathology in the offspring of anxiety disordered patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 55, 229–235.

Van Bockstaele B, Verschuere B, Tibboel H, De Houwer J, Crombez G, Koster E. A review of current evidence for the causal impact of attentional bias on fear and anxiety. *Psychological Bulletin*. 2014;140(3):682–721.

Warner V, Mufson L, Weissman MM (1995). Offspring at low and high risk for depression and anxiety : mechanisms of psychiatric disorder. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 786–797.

Waters AM, Henry J, Mogg K, Bradley BP, Pine DS (2010a). Attentional bias towards angry faces in childhood anxiety disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 41, 158–164.

Waters AM, Kokkoris LL, Mogg K, Bradley BP, Pine DS (2010b). The time course of attentional bias for emotional faces in anxious children. *Cognition & Emotion* 24, 1173–1181.

Waters AM, Mogg K, Bradley BP, Pine DS (2008). Attentional bias for emotional faces in children with generalized anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 47, 435–442.

Waters AM, Mogg K, Bradley BP. Direction of threat attention bias predicts treatment outcome in anxious children receiving cognitive-behavioural therapy. *Behav Res Ther.* 2012 Jun;50(6):428-34.

Waters AM, Forrest K, Peters RM, Bradley BP, Mogg K. Attention bias to emotional information in children as a function of maternal emotional disorders and maternal attention biases. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2015 Mar;46:158-63.

Waters AM, Forrest K, Peters RM, Bradley BP, Mogg K. Attention bias to emotional information in children as a function of maternal emotional disorders and maternal attention biases. 2015 Mar;46:158-63.

Watts SE, Weems CF (2006). Associations among selective attention, memory bias, cognitive errors and symptoms of anxiety in youth. *Journal of Abnormal Child Psychology* 34, 841–852.

Weissman MM, Leckman JF, Merikangas KR, Gammon GD, Prusoff BA (1984). Depression and anxiety disorders in parents and children. *Archives of General Psychiatry* 41, 845–852.

Whaley SE, Pinto A, Sigman M (1999). Characterizing interactions between anxious mothers and their children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 67, 826–836.

Williams JMG, Watts FN, MacLeod C, Mathews A (1997). *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*. Wiley:Chichester, UK.

Williamson, D. E., Birmaher, B., Axelson, D. A., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2004). First episode of depression in children at low and high familial risk for depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(3), 291e297.

Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety.* 2002;16(4):162-71.

Wood JJ, McLeod BD, Sigman M, Hwang W, Chu BC (2003). Parenting and childhood anxiety : theory, empirical findings, and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44, 134–151.

Woodward LJ, Fergusson DM. Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:1086-93.

Wren FJ, Scholle SH, Heo J, Comer DM. Pediatric mood and anxiety syndromes in primary care: who gets identified? *Int J Psychiatry Med.* 2003;33:1-16.

## 8. Anexos

## ANEXO I – TCLE

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (OBRIGATÓRIO PARA PESQUISAS CIENTÍFICAS EM SERES HUMANOS - RESOLUÇÃO NO 196 - CNS)

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº..... APTO:.....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....  
..BAIRRO:.....CIDADE:.....  
.....CEP:.....TELEFONE:(.....).....

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Esquizofrenia e Transtorno Afetivo Bipolar: identificação de estado mental de risco (EMR), caracterização de endofenótipos e impacto de intervenções para prevenção”.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: EURÍPEDES CONSTANTINO MIGUEL FILHO.

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR ASSOCIADO

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45280

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Psiquiatria

**Investigadores executantes:**

Rodrigo Affonseca Bressan

Professor Adjunto da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Inscrição no Conselho Regional no 72193 (CRM-SP)

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO X RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** A duração total deste projeto é prevista em 3 anos.

**PROPOSTA DA PESQUISA**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre problemas de saúde mental na infância e adolescência. Essa pesquisa é uma nova fase do Estudo Epidemiológico da Saúde Mental do Escolar Brasileiro do qual você participou anteriormente e tem como objetivo ajudar os médicos e psicólogos a conhecer melhor dois dos problemas de saúde mental que podem afetar crianças e adolescentes. Ao conhecer melhor os fatores de risco para desenvolver a esquizofrenia e o transtorno afetivo bipolar esperamos poder, no futuro, planejar estratégias para prevenir seu aparecimento. Essa é a primeira vez que uma pesquisa nesse tema está sendo realizada no Brasil. A partir dos dados da primeira pesquisa foram selecionadas pessoas consideradas em risco para desenvolver estes transtornos e pessoas consideradas fora de risco. A participação de todos é muito importante para o sucesso dessa pesquisa.

Se você der sua autorização para participar da pesquisa, poderá participar de um programa de avaliação médica e neuropsicológica. Você será convidado também a preencher um questionário para responder perguntas sobre os próprios sentimentos e comportamentos no dia-a-dia. Como parte da pesquisa será convidado a fazer coleta de sangue e saliva para estudos genéticos e um exame de ressonância magnética. Você poderá optar por receber ou não receber o resultado dos exames realizados. Deixamos claro que os exames solicitados têm finalidade de pesquisa e não têm significado clínico definido, não sendo possível, a partir de nosso conhecimento atual, definir o diagnóstico de uma doença ou forma de tratamento através desses exames. Após iniciar a pesquisa você será convidado a participar de um acompanhamento por 3 anos por uma equipe de profissionais de saúde composta por médicos psiquiatras e psicólogos. Serão realizadas avaliações a cada 6 meses durante esse período. A amostra de sangue será colhida no início do estudo. As amostras de saliva serão colhidas durante todas as visitas durante o primeiro ano da pesquisa. A ressonância magnética será feita 2 vezes, uma no início, a outra no final do estudo.

Alguns participantes do estudo serão selecionados aleatoriamente através de um sorteio para participarem com suas famílias de um programa de educação sobre os transtornos mentais. Esse programa consiste de reuniões semanais por 1 mês, seguidas de reuniões mensais por 6

meses e reuniões bimensais por mais um ano. Nessas reuniões, elementos básicos dos transtornos mentais mais comuns serão discutidos com os participantes, além de um espaço para questões e dúvidas sobre saúde mental.

Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência para o seguimento médico. Para tanto, somente pedimos que seja comunicado o desligamento ao corpo clínico da pesquisa. Se necessário (persistência de dúvida quanto à manutenção ou não do paciente no protocolo) será solicitado parecer da comissão de ética do Hospital das Clínicas.

## **RISCOS E INCONVENIÊNCIAS**

As tarefas a serem realizadas para a conclusão deste projeto possuem alguns riscos e inconveniências para o participante.

**1. Coleta de amostra de sangue.** Neste procedimento pode ocorrer o aparecimento de manchas arroxeadas no local de onde o sangue foi tirado. Todos os participantes serão previamente orientados com relação a este risco e sobre os cuidados necessários caso ocorra. Além disso, raramente o local de onde foi retirada amostra de sangue pode inflamar e necessitar de cuidados locais (limpeza e pomadas) por alguns dias. Exames de sangue são necessários para dois objetivos :1. Avaliar a saúde de seu filho através de exames laboratoriais de rotina; 2. Duas das amostras de sangue (volume equivalente a 2 colheres de chá) coletadas serão utilizadas para estudos que avaliarão o envolvimento de alguns genes com o estado mental de risco.

**2. Coleta de saliva:** Não há riscos físicos envolvidos. Pode gerar angústia ou ansiedade para aqueles que considerem o procedimento desagradável.

**3. Ressonância Magnética de Crânio:** Durante o exame o único desconforto é um ruído intermitente. No entanto para amenizar o desconforto, serão fornecidos tapa-ouvidos. O exame, entretanto, pode gerar angústia ou ansiedade, pois durante o procedimento exige-se que o participante permaneça imóvel dentro da máquina. Uma das vantagens da RM é o fato de não utilizar radiações ionizantes, ao contrário de outros exames como a tomografia computadorizada. Portanto, não existem efeitos nocivos ao organismo dentro das condições normalmente utilizadas.

**4. Preenchimento dos questionários:** Lembramos que os participantes podem ficar cansados com o preenchimento dos questionários, já que demora mais ou menos uma hora para responder todas as perguntas. Também podem se sentir ansiosos por responderem perguntas sobre os próprios sentimentos e comportamentos no dia-a-dia, pois os conteúdos envolvem emoções que podem ser desagradáveis. Tentaremos minimizar estes possíveis efeitos utilizando avaliadores treinados e instrumentos curtos. Caso você se sinta em qualquer momento desconfortável durante algum dos procedimentos listados acima, você poderá pedir para que a avaliação seja interrompida.

Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza pelos custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.



## **BENEFÍCIOS**

Não há benefício direto para os indivíduos que participarem deste estudo além de possibilitar a identificação precoce de transtornos mentais. Isso ocorrendo possibilita a instituição mais rápida do tratamento. O potencial benefício para a sociedade é que este estudo pode aumentar o conhecimento sobre a detecção precoce e possibilidade de prevenção da Esquizofrenia e do Transtorno Afetivo Bipolar.

## **USO DE MATERIAL**

Durante a pesquisa, amostras de sangue serão colhidas para análises genéticas. Essas amostras serão armazenadas e poderão ser utilizadas em pesquisas futuras. Toda nova pesquisa a ser feita com o material será submetida antes a aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – CAPPesq e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa CONEP. Caso deseje, a qualquer momento, não participar mais desta pesquisa, todos os dados genéticos serão retirados da análise.

## **SIGILO E PRIVACIDADE**

As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto. Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-lo.

Em qualquer momento do estudo você poderá obter mais informações com a Dr. Rodrigo Affonseca Bressan, pelo telefone (0XX11) 5573-3599, que está apto a solucionar suas dúvidas. Você poderá solicitar informações de qualquer conhecimento significativo descoberto durante este projeto.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)

## **DESPESAS E COMPENSAÇÕES**

Não há despesas pessoais, ou seja, não será cobrado nada do participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira ou qualquer tipo de pagamento relacionado à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será custeada pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição.

**Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Esquizofrenia e Transtorno Afetivo Bipolar: identificação de estado mental de risco (EMR), caracterização de endofenótipos e impacto de intervenções para prevenção”.**

Eu discuti com o **Dr. Rodrigo Affonseca Bressan** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente na minha participação e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Desejo receber os resultados das avaliações a que serei submetido bem com ser esclarecido sobre seus significados (os resultados serão enviados por carta para o endereço fornecido):

( ) 1 SIM ( ) 2 Não (marque a opção desejada)

**Assinatura do representante legal**

Data / /

-----

**Assinatura da testemunha**

Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto).

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

## **ANEXO II – Resumo do Projeto “Coorte de Alto Risco para o Desenvolvimento de Transtornos Psiquiátricos na Infância e Adolescência”**

### **1. APRESENTAÇÃO**

Até onde vai o conhecimento dos autores, este é o maior estudo de psiquiatria da infância e adolescência já realizado no país. O projeto envolveu a coordenação de mais de 200 profissionais, entre entrevistadores, psicólogos, fonoaudiólogos, geneticistas, físicos, enfermeiros, etc. Trata-se de um projeto colaborativo entre a Universidade de São Paulo, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Universidade Federal de São Paulo.

O desenho do projeto é extremamente inovador. Os estudos de seguimento realizados em outros locais do mundo acabam por selecionar sujeitos com risco basal baixo e acabam sem poder estatístico para identificar riscos específicos. No desenho desse projeto, optou-se por seguir sujeitos (crianças) com risco elevado (com alto número de sintomas e com história familiar positiva), o que acreditamos que no seguimento nos dará vantagens importantes no que se refere ao número de casos detectados e aumentar o poder estatístico.

A possibilidade de detectar sujeitos de alto risco para desfechos negativos em psiquiatria é uma inovação em si. E, se possibilitada por nossa abordagem multidisciplinar, envolvendo avaliações clínicas, genética, neuropsicológica e de neuroimagem, possuem potencial para gerar uma mudança importante no entendimento dessas doenças e avançar nas alternativas de tratamento disponíveis até o momento.

### **2. METODOLOGIA**

#### **2.1. Delineamento**

Coorte de escolares de alto risco e de risco basal para psicopatologia na infância e adolescência

#### **2.2. Amostragem**

O projeto conta com 4 etapas específicas (triagem, etapa domiciliar, etapa escolar e etapa de neuroimagem) em inicialmente 3 fases (linha de base, seguimento de 3 anos e seguimento de 6 anos).

- (1) **etapa de triagem** dos casos de alto risco, baseados na psicopatologia familiar e sub-sindrômica das crianças;
- (2) **etapa de avaliação domiciliar** dos diagnósticos psiquiátricos da criança, dos pais, incluindo coleta de fatores de risco gerais e coleta de saliva do trio (pai, mãe, criança);
- (3) **etapa de avaliação escolar** das características neuropsicológicas e detalhamento clínico de determinadas condições e onde será realizado o diagnóstico e coletados fatores de risco psiquiátricos gerais;
- (4) **etapa de avaliação com neuroimagem** de uma sub-amostra das crianças de risco.

Todas as etapas de fase 1 (linha de base) já foram concluídas. O início da fase 2 está previsto para o primeiro semestre de 2013.

Nas fases 2 (seguimento de 3 anos) e 3 (seguimento de 6 anos), pretende-se reaplicar o mesmo protocolo das etapas já descritas.

O desenho geral do projeto com suas 4 etapas e 3 fases encontra-se na figura a seguir.

#### **2.3. Descrição das Etapas do projeto**

##### **2.3.1. Etapa de triagem**

A fase de triagem ocorreu durante o período de matrícula e re-matrícula em 57 escolas da rede estadual de ensino (22 em Porto Alegre e 35 em São Paulo) em 2010. Durante esse período entrevistadores treinados convidaram os pais e mães biológicos de crianças de 6 a 12 anos que estavam em processo de matrícula ou re-matrícula para participarem da pesquisa. Os sujeitos que aceitaram participar foram avaliados pelos entrevistadores com um questionário sócio-demográfico preparado especialmente para os objetivos do estudo e com um questionário de Rastreamento de

História Familiar de Transtornos Psiquiátricos (Family History Screen –FHS (Weissman *et al.*, 2000). O FHS foi adaptado para prover informações acerca da criança índice, dos irmãos biológicos dessa criança, dos meio irmãos e acerca dos dois pais biológicos, através de informações *by proxy*. Este instrumento permite avaliação preliminar de sintomas depressivos, de mania/hipomania, de transtorno do pânico, ansiedade generalizada, fobia social, agorafobia, fobia específica, transtorno obsessivo compulsivo, sintomas psicóticos, álcool e drogas.

Foram considerados sujeitos elegíveis para participação dessa fase da pesquisa:

- Indivíduos na faixa etária de 6 a 12 anos completos;
- Estarem em processo regular de matrícula ou re-matrícula na escola participante do projeto;
- Comparecerem à matrícula com pai biológico ou mãe biológica;

Um total de 9.937 crianças foram incluídas nessa primeira fase. As entrevistas foram realizadas predominantemente com a mãe biológica (87.5%), levando em consideração sintomas de 45.394 familiares. A média de idade foi de 9 anos (DP=1,9), com uma leve predominância de sujeitos do sexo masculino 52,1% (n=5179).

Nome do Instrumento ou Procedimento	Objetivo
<b>Family History Screen (FHS)</b>	Rastreamento de sintomas no menor e familiares de primeiro grau
<b>Questionário sócio-demográfico</b>	Identificação de fatores sócio-demográficos

### 2.3.2. Seleção dos indivíduos de risco para a coorte

Dentro do universo de 9.937 sujeitos de pesquisa avaliados quanto à história familiar de transtornos psiquiátrico e quanto à apresentação sintomática da criança, os 1500 sujeitos de mais alto risco para os cinco principais transtornos de interesse para este projeto (TDAH, Ansiedade, TOC, Psicose e Aprendizagem) e uma amostragem aleatória de 1000 sujeitos foram convidados para participarem das etapas domiciliar e escolar.

No intuito de permitir o estabelecimento de parâmetros para as medidas clínicas dentro dessa população estudada e ter um controle da incidência em uma amostra não selecionada pelo risco, 1.000 indivíduos foram selecionados aleatoriamente para compor a amostra com risco basal para o estudo, de onde sairão os sujeitos para comparações transversais.

Os 1500 indivíduos de maior alto risco para os 5 transtornos de interesse (Transtornos de Ansiedade, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Transtornos Psicóticos e Transtornos de Aprendizagem) foram selecionados através de uma estratégia de priorização descrita a seguir. Definiu-se que os indivíduos de maior risco para os 5 transtornos seriam as crianças que positivarem a avaliação de sintomas no FHS para cada um dos transtornos e que tivessem a maior densidade de sintomas da mesma ordem na família, através do mesmo instrumento. Dentro de cada família, no intuito de preservar a independência nas futuras comparações estatísticas, apenas 1 indivíduo por família foi selecionado.

### 2.3.3. Etapa domiciliar

Os 2.500 indivíduos selecionados foram avaliados no domicílio com uma entrevista domiciliar diagnóstica. Esta entrevista também foi realizada por entrevistadores leigos, intensivamente treinados pela equipe de pesquisa e com supervisão contínua. O protocolo de avaliação domiciliar é composto por:

Uma entrevista diagnóstica estruturada com o DAWBA (*Development and Well-Being Assessment - DAWBA*), realizada com o cuidador principal acerca da criança índice, que provê diagnósticos psiquiátricos de acordo com o DSM-IV e CID-10. Tendo em vista a importância do diagnóstico psiquiátrico, essa entrevista possui uma avaliação aberta (semiestruturada), que recebe supervisão de um psiquiatra treinado para aumentar a validade dos diagnósticos clínicos.

Uma avaliação dimensional da psicopatologia infantil através do *Child Behavior Checklist (CBCL)*, realizada com o cuidador principal acerca da criança.

☐☐ Uma entrevista diagnóstica estruturada com o *Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)*, realizada com pai e mãe biológicos da criança. A entrevista com o pai biológico que não foi o respondedor do protocolo foi realizada pelo telefone.

☐☐ Uma avaliação de fatores de risco psiquiátricos gerais que incluem: (a) fatores gestacionais e perinatais (como tabagismo e álcool na gestação, etc.), (b) estressores na infância (abuso, maus tratos, *Bullying*, rede de apoio, etc.); (c) doenças clínicas; (d) qualidade de vida geral; (e) desfechos escolares (faltas, suspensões, expulsões).

☐☐ Uma avaliação de tratamentos e uso de serviços através de uma avaliação semiestruturada,

☐☐ Avaliação de funcionamento familiar através da *Family Environmental Scale (FES)*.

☐☐ Coleta de material genético dos pais biológicos ou irmão biológico mais velho disponível (na ausência de um dos pais biológicos).

<b>DAWBA (<i>Development and Well-Being Assessment – DAWBA</i>)</b>	Entrevista diagnóstica estruturada
<b><i>Child Behavior Checklist (CBCL)</i>,</b>	Avaliação dimensional da psicopatologia
<b><i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i></b>	Avaliação diagnóstica estruturada dos pais
<b>Avaliação de fatores de risco psiquiátricos gerais</b>	Avaliação de fatores gestacionais e perinatais; estressores na infância; doenças clínicas; qualidade de vida; desfechos escolares
<b>Avaliação de uso de serviços</b>	Uso de medicações, terapia, tipo de serviço utilizado e satisfação com o serviço
<b><i>Family Environmental Scale (FES)</i>.</b>	Avaliação de funcionamento familiar

#### 2.3.4. Etapa escolar

No mesmo período de tempo em que os entrevistadores treinados realizaram as entrevistas domiciliares, psicólogos e fonoaudiólogos contratados pela equipe do projeto realizaram avaliações clínicas e neuropsicológicas com criança na escola.

O protocolo de avaliação na escola encontra-se na tabela abaixo. Um total de 26 *notebooks* foram adquiridos para realização dos testes que necessitam avaliações eletrônicas de tempo. O *Software e-prime 2.0* foi adquirido para possibilitar testagens neuropsicológicas de ponta dentro do meio científico, com medidas de tempo de resposta e paradigmas complexos.

<b><i>Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)</i></b>	Questionário de vulnerabilidades e capacidades das crianças
<b><i>Escalas de Comportamento Inibido e Sensibilidade à Ansiedade</i></b>	Escalas de fenótipos intermediários Ansiedade
<b><i>Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)</i></b>	Avaliação de sintomas psicóticos

<b>Avaliação Neuropsicológica</b>	Avaliação de funções cognitivas da criança, tais quais: QI estimado, atenção, memória, funções executivas, habilidades motoras e viés atencional relacionado às emoções
<b>Teste de Desempenho Escolar (TDE)</b>	Avaliação fonológica e do desempenho escolar
<b>Triagem processamento auditivo central</b>	
<b>Consciência fonológica (CONFIAS)</b>	
<b>Teste de linguagem infantil (ABFW)</b>	

Além disso, a coleta de saliva do trio (pai, mãe e criança) foi realizada de todos os sujeitos do projeto.

<b>Coleta de Saliva</b>	<b>Coleta de amostras de saliva do menor, pai e/ou mãe biológica para estudos genéticos futuros</b>
-------------------------	---

#### 2.3.4.1. Avaliação neuropsicológica

Um dos principais focos deste projeto, em específico, é poder estudar os processos mentais associados aos transtornos psiquiátricos e, em especial para os Transtornos de Ansiedade e para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Os paradigmas de interesse para esses dois transtornos estão incluídos dentro de uma bateria neuropsicológica ampla, envolvendo 4 sessões de 1 hora cada um.

##### *Tarefas de interesse para os Transtornos de Ansiedade*

Uma tarefa é de especial interesse para os transtornos de ansiedade que é a tarefa relacionadas a orientação da atenção para estímulos ameaçadores e para estímulos sociais recompensadores – o *dot-probe*.

##### *Tarefas de interesse para o Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade*

Em virtude de as hipóteses atuais para o TDAH contemplarem a ideia de múltiplos déficits, no intuito de explicar a heterogeneidade clínica, várias tarefas são de interesse para as hipóteses relacionadas ao TDAH, com relação com os seguintes domínios putativos:

**Controle inibitório:** *Go/No-Go Task* e *Conflict Control Task*

**Aversão à espera (delay aversion):** *Delay Reaction Task* e *Choice-Delay Task*.

**Processamento Temporal:** *Duration Discrimination Task* e *Time Anticipation Task*

**Déficits de Processamento básico:** *2-Choice Reaction Time Task*

**Memória de Trabalho:** Span de dígitos (direto e inverso) e Blocos de Corsi (direto e inverso)

**Quoeficiente de Inteligência:** WISC-III

#### 2.3.5. Avaliação genética

O DNA foi extraído da saliva utilizando o kit saliva *oragene* e sua extração está sendo realizada com o kit extração *oragene*. Em virtude das novas descobertas em genética dos transtornos psiquiátricos, as hipóteses específicas do projeto estão sendo re-discutidas. Varreduras no genoma inteiro serão idealizadas para identificação de variações comuns relacionadas aos transtornos de interesse e especialmente com a ideia de quantificar o número de variações em vias metabólicas específicas através de análises envolvendo a teoria dos grafos, como determinante dos desfechos em saúde mental e não continuar procurando variantes específicas no genoma capazes de explicar a variabilidade dos fenômenos.

#### 4.3.6. Etapa de avaliação com Neuroimagem

Dos 2.500 sujeitos selecionados, uma sub-amostra de 750 crianças foram avaliadas para realização de exames por Ressonância Magnética estrutural (RM), por Tensores de Difusão (DTI) e de Conectividade Funcional (FC) em todo o projeto.

#### *2.4. Fases 2 e 3 – Reavaliações de 3 e 6 anos*

Os protocolos de reavaliação de 3 e 6 anos estão em presente discussão entre os pesquisadores participantes do projeto. Em princípio, todas as avaliações realizadas na linha de base serão repetidas, com exceção da etapa de triagem e coleta de saliva.

#### *2.5. Aspectos Éticos*

Os projetos que constituem este projeto estão aprovados no comitê de ética em pesquisa da Universidade de São Paulo, com parecer juntamente à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196 / 96).