

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

**DEFICIT DE MEMORIA DE TRABALHO E FUNCIONALIDADE NO TRANSTORNO DE  
HUMOR BIPOLAR**

**Natália Soncini Kapczinski**

**Orientador:** Prof. Dra. Clarissa Severino Gama

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação e Ciências Médicas: Psiquiatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Psiquiatria.

***Porto Alegre, 2013***

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	3
<b>RESUMO</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b> .....	7
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	10
<b>2.1 Transtorno de Humor Bipolar (THB)</b> .....	10
<b>2.2 Cognição no Transtorno do Humor Bipolar</b> .....	12
<b>2.3 Cognição e Depressão no THB</b> .....	14
2.3.1 <i>Atenção</i> .....	14
2.3.2 <i>Memória</i> .....	15
2.3.3 <i>Funções Executivas</i> .....	16
<b>2.4 Cognição e Funcionalidade no THB</b> .....	17
<b>2.5 Funcionalidade no THB</b> .....	19
2.5.1 <i>Variáveis sócio-demográficas e ambientais relacionadas com a funcionalidade...</i>	21
<b>2.6 Funcionalidade e Gravidade da Doença</b> .....	22
2.6.1 <i>Sintomatologia depressiva subclínica</i> .....	22
2.6.2 <i>Número de episódios</i> .....	23
2.6.3 <i>Idade de Início</i> .....	24
2.6.4 <i>Comorbidades</i> .....	25
<b>2.7 Funcionalidade e Neurocognição</b> .....	26
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	29
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
<b>4. ARTIGO</b> .....	30
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	33
<b>5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	35
<b>ANEXOS</b> .....	51
<b>Anexo 1</b> Termo de consentimento livre e esclarecido.....	52

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, pela oportunidade de realizar este estudo.

À professora Dra. Clarissa Severino Gama, orientadora deste estudo e exemplo de profissional.

À colega e amiga, Psicóloga Joana Corrêa de Magalhães Narvaez, pela parceria de sempre, pelo incentivo, pela motivação e, acima de tudo, pela amizade.

Ao professor Dr. Pedro Vieira da Silva Magalhães, pela importante contribuição e pelo refinamento científico deste trabalho.

Ao grupo de neuropsicologia do Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA, a saber: Joana Corrêa de Magalhães Narvaez, Joana Bücken, Ana Claudia Loredo e Letícia Czepielewski, pela valiosa contribuição na coleta de dados deste estudo e pela parceria e amizade.

À professora Dra. Adriane Rosa e ao Dr. Gabriel Fries, pela ajuda na revisão da literatura.

À Dra. Ana Carolina Peuker e ao acadêmico de psicologia Federico Troiano, pela contribuição e ajuda na elaboração do artigo.

Ao Flávio Kapczinski, meu marido, meu grande amor e incentivador da minha vida profissional, pela confiança, pela torcida, por sempre estar ao meu lado, incondicionalmente.

Aos amores da minha vida e razões da minha existência: Lorenzo e Clara.

## RESUMO

O presente estudo avaliou um grupo de pacientes com Transtorno do Humor Bipolar (THB), episódio depressivo, através de uma bateria de testes neuropsicológicos – Dígitos da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, 3ª edição (WAIS-III) e Wisconsin Card Sorting Test (WCST) –, escala de funcionalidade – Functioning Assessment Short Test (FAST) – e escala de sintomas depressivos – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – e o comparou com um grupo de controles saudáveis. Obtiveram-se como resultados déficits cognitivos significativos no grupo dos pacientes com THB, no que se refere à memória imediata e de trabalho e funções executivas, quando comparados aos controles saudáveis. Também se encontrou uma correlação entre funcionalidade, sintomatologia depressiva e déficits na memória de trabalho e funcionamento executivo. Estes achados levantam a hipótese de que as dificuldades cognitivas e sintomas depressivos interferem significativamente no funcionamento laboral, afetivo e social dos pacientes com THB.

**Palavras-chave:** Transtorno do Humor Bipolar, Depressão Bipolar, Cognição, Memória, Função Executiva e Funcionalidade.

## **ABSTRACT**

The present study evaluated a group of patients with Bipolar Disorder (BD), major depressive episode, through a battery of neuropsychological tests - Digits of the Wechsler Intelligence Scale for Adults, 3rd edition (WAIS-III) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) - scale functionality - Functioning Assessment Short Test (FAST) - and scale of depressive symptoms - Montgomery-Asberg Depression Rating scale (MADRS) - and compared with a group of healthy controls. Results were obtained as significant cognitive deficits in the patients with BD, with regard to the immediate and working memory and executive functions compared to healthy controls. We also found a correlation between functionality, depressive symptoms and deficits in working memory and executive functioning. These findings raise the hypothesis that the cognitive and depressive symptoms significantly interfere with work functioning, affective and social development of BD patients.

**Keywords:** Bipolar Mood Disorder, Bipolar Depression, Cognition, Memory, Executive Function and Functionality.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1	Nível de funcionalidade em pacientes com THB-I, THB-II e controles	21
Figura 2	Deficits de memória predizem funcionalidade	29

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno do humor bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica crônica caracterizada por alterações na polaridade de humor, com episódios de mania ou hipomania geralmente seguidos por períodos depressivos (American Psychiatric Association, 2002). No que concerne aos domínios cognitivos afetados pela doença, alguns estudos revelam déficits em áreas relacionadas à aprendizagem verbal, funcionamento executivo, atenção, velocidade de processamento, velocidade psicomotora e memória verbal imediata e tardia. Observa-se que os pacientes com THB podem apresentar um decréscimo no desempenho cognitivo geral que pode persistir mesmo em períodos de eutimia ou na ausência de sintomas agudos de humor. Portanto, é possível que a disfunção cognitiva no THB se constitua como uma característica permanente (traço) e não se relacione exclusivamente a episódios agudos (estado) (Chaves et al., 2011; Mann-Wrobel, Carreno e Dickinson, 2011; Malhi et al., 2007; Torres, Boudreau & Yatham, 2007).

Tanto a gravidade dos sintomas de humor, quanto os déficits no desempenho cognitivo podem repercutir negativamente no prognóstico e também no funcionamento cotidiano dos pacientes, especialmente no âmbito social e ocupacional (Martínez-Arán et al., 2004a; Malhi et al., 2007; Sanchez-Moreno et al., 2009). Apesar das evidências apontarem para uma maior associação dos episódios depressivos ao aumento do risco de suicídio e um prejuízo mais pronunciado na vida familiar, laboral e social do que a mania (Post, 2005), ainda se constata relativa escassez de publicações acerca do perfil neurocognitivo relacionado à depressão bipolar e sua relação com o nível de funcionalidade dos pacientes. Além disso, em estudos que examinam essa relação, não é estabelecida diferença entre depressão bipolar e unipolar, tornando os achados contraditórios.



Neste contexto, conhecer o padrão cognitivo que caracteriza a depressão bipolar e seu impacto no grau de funcionalidade dos pacientes pode contribuir para um diagnóstico mais acurado, para a otimização do tratamento farmacológico, bem como para o delineamento de intervenções terapêuticas custo-efetivo. Tratamentos que visem a reabilitação das funções cognitivas afetadas na depressão bipolar podem favorecer a melhor adaptação psicossocial e, conseqüentemente, o incremento na qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, este estudo foi delineado com o objetivo de avaliar funções cognitivas dos pacientes com depressão bipolar moderada e grave, bem como sua associação com a gravidade da doença e funcionalidade expressa.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Transtorno de Humor Bipolar (THB)**

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é um transtorno crônico, grave e recorrente que afeta cerca de 2,4% da população mundial (Merikangas et al., 2011). Além de estar associado a episódios recorrentes e elevada morbidade clínica (Kupfer, 2005), o THB está associado também a altos índices de suicídio e desemprego (Belmaker, 2004; Kupfer, 2005) e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é considerado uma das dez principais causas de incapacitação no mundo (Lopez e Murray, 1998). Estudos populacionais sugerem que a prevalência do THB é semelhante entre homens e mulheres, sendo que o início dos sintomas ocorre geralmente entre o fim da adolescência e o início da vida adulta (Weissman, 1991).

A característica essencial do THB tipo I é um curso clínico caracterizado pela ocorrência de um ou mais episódios maníacos ou mistos, episódios depressivos, e períodos subsindrômicos e de remissão (eutimia). O diagnóstico do THB tipo I é realizado a partir da ocorrência de, pelo menos, um episódio maníaco durante a vida, enquanto o THB tipo II é caracterizado pela presença de episódios depressivos e hipomaníacos. Ambos os diagnósticos apresentam sintomas que envolvem alterações no humor, cognição e comportamento. A intensidade dos sintomas é variável, acarretando prejuízos no desempenho das atividades diárias e sofrimento pessoal altamente incapacitante.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), os episódios de mania são caracterizados por elevação do humor ou euforia, expansivo ou irritável, com duração de, no mínimo, uma semana, associado a, pelo menos, três dos seguintes sintomas (quatro, se humor irritável):

redução da necessidade de sono, distraibilidade, sentimentos de grandiosidade, pressão de fala e taquialia, fuga de ideias, agitação psicomotora, comportamento excessivo direcionado à atividades prazerosas com grande potencial para consequências dolorosas. Esta alteração de humor deve ser suficientemente grave a ponto de causar prejuízo tanto no âmbito ocupacional quanto social do indivíduo, e estes não devem ser consequência de efeitos fisiológicos ou de uma condição médica geral (American Psychiatry Association, 2000). Na hipomania, as alterações são mais moderadas e podem ou não resultar em sérios problemas para o indivíduo.

Os episódios de depressão bipolar caracterizam-se por humor deprimido, perda de interesse, perda de apetite, perturbações no sono, retardo psicomotor, diminuição da velocidade de pensamento e fala, baixa autoestima e ideação suicida (Belmaker, 2004). O número de episódios durante a vida tende a ser superior em comparação ao transtorno depressivo maior, e o intervalo entre os episódios tende a diminuir com a idade (Müller-Oerlinghausen et al., 2002). A gravidade destes sintomas pode variar consideravelmente, da mesma forma que os episódios de mania. Além disso, pacientes com THB frequentemente apresentam comorbidades médicas associadas, como obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e disfunção tireoidiana, as quais são exacerbadas pelos sintomas do THB (Kupfer, 2005). Parte desse excesso de mortalidade pode ser devido aos efeitos colaterais de medicamentos usados no tratamento e as diferenças no estilo de vida, como, por exemplo, menor procura por cuidados preventivos de saúde (McIntyre, 2009). Porém, mesmo quando esses fatores são controlados, o THB permanece como um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular (Norton e Whalley, 1984). Um estudo suíço envolvendo mais de 15.000 pacientes com THB seguidos por 30 anos revelou que a mortalidade por doenças cardiovasculares era a causa de

morte mais comum entre pacientes bipolares, seguida do suicídio e do câncer (Angst et al., 2002).

Em virtude de seu curso crônico e à frequente reincidência e gravidade dos sintomas de humor, o tratamento do THB atualmente é baseado no manejo dos episódios agudos e no tratamento de manutenção para prevenir a ocorrência de novos episódios (Yatham et al., 2005). Os fármacos disponíveis para o tratamento do THB incluem o lítio (estabilizador de humor mais comumente utilizado) e antipsicóticos atípicos (Keck et al., 1998).

O THB apresenta um prognóstico a longo prazo muito pior do que anteriormente imaginado. Os pacientes frequentemente apresentam sintomas subsindrômicos associados a prejuízos cognitivos persistentes e declínio funcional decorrentes da progressão do transtorno (Kapczinski et al., 2008). Há evidências mostrando que os pacientes em estágios iniciais da doença apresentam desfechos clínicos muito melhores do que aqueles com múltiplos episódios (Schuepbach et al., 2008; Tohen et al., 1990a).

Pacientes com THB apresentam prejuízos cognitivos permanentes, e a extensão desses prejuízos é maior naqueles com múltiplos episódios em comparação com aqueles que apresentaram apenas um episódio de mania (Torres et al., 2007). Cabe ressaltar que o déficit cognitivo no THB está presente em todos os estados da doença, inclusive na eutímia, porém são acentuados durante os episódios de humor (Martinez-Arán et al., 2004b; Vieta et al., 2012).

## **2.2 Cognição no THB**

O curso do THB é marcado por sintomas residuais persistentes, entre eles, o aumento do comprometimento do funcionamento cognitivo (Chaves et al., 2011;

Hellvin et al., 2012; Leboyer & Kupfer, 2010; Mann-Wrobel, Carreno e Dickinson, 2011; Torres, Boudreau & Yatham, 2007; Hellvin et al., 2012). Diversos aspectos clínicos, farmacológicos ou de prognóstico podem associar-se, em maior ou menor grau, aos déficits no funcionamento cognitivo identificados no THB. Entre as variáveis que podem relacionar-se à queda no desempenho neuropsicológico estão sintomas subclínicos, duração da doença, número de episódios, sintomatologia psicótica, fatores hormonais, medicação, comorbidades, entre outros fatores (Kapczinski et al., 2009; Robinson & Ferrier, 2006).

Os prejuízos cognitivos podem ser identificados mesmo em pacientes diagnosticados com este transtorno recentemente (Hellvin et al., 2012). Também podem ser observados durante episódios de humor agudos ou subsindrômicos (Iosifescu, 2012; Malhi et al., 2007; Martinez-Aran et al., 2004b). Por exemplo, déficits de memória verbal, visual e no funcionamento executivo têm sido demonstrados durante episódios depressivos agudos (Malhi et al., 2007). Já disfunção executiva e déficits na atenção têm sido identificados durante a fase maníaca (Martinez-Aran et al., 2004b).

Considerando o exposto, é possível que a disfunção cognitiva no THB se constitua como uma característica permanente (traço) e não se relacione exclusivamente a episódios agudos (estado) (Chaves et al., 2011; Lucy et al., 2006; Mann-Wrobel, Carreno e Dickinson, 2011; Malhi et al., 2007; Torres, Boudreau & Yatham, 2007). Contudo, ainda não está claro se os déficits cognitivos observados no THB agravam-se, estabilizam-se ou são revertidos ao nível de funcionamento pré-mórbido após a remissão clínica. Da mesma maneira, não há consenso se as alterações cognitivas constatadas decorrem da doença ou a precedem (Kapczinski et al., 2009).

## 2.3 Cognição e Depressão no THB

O diagnóstico do THB pressupõe a presença de pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco. Entretanto, diversos episódios de depressão poderão ocorrer até que se chegue a tal diagnóstico. Durante os episódios de depressão são identificados déficits em diversos domínios cognitivos como, por exemplo, no funcionamento executivo, memória, atenção, velocidade motora e de processamento, aprendizagem e fluência verbal (Kurtz & Gerray, 2009; Malhi et al., 2007; Quraishi & Frangou, 2002).

Os sintomas depressivos correlacionam-se amplamente com diminuição da velocidade de processamento, do desempenho atencional e da memória declarativa (Chaves et al., 2011). Sob tal aspecto, faz-se passível de ocorrência a indiferenciação clínica de depressão unipolar e bipolar. No entanto, de um modo geral, observa-se que os pacientes bipolares na fase depressiva obtêm um desempenho pior em testes de função frontal do que pacientes unipolares, especialmente no número de erros perseverativos que cometem em tarefas como o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). No que concerne a outras provas que avaliam o funcionamento executivo, como as tarefas que mensuram a fluência verbal, também se observam déficits durante o estado depressivo (Kapczinski et al., 2009).

### 2.3.1 Atenção

Uma vez que um dos requisitos para o diagnóstico do THB é, de acordo com o DSM-IV, a distratibilidade, fica evidente que a atenção é um dos processos cognitivos comprometidos por tal transtorno (Dornelles, 2002). Sabemos que os mecanismos atencionais são considerados componentes essenciais para os processos cognitivos (Nabas & Xavier, 2004) e que eles podem ser comumente

subdivididos em três tipos distintos, porém interligados: atenção sustentada, dividida e seletiva. Diz-se da atenção sustentada que ela permite que detectemos e respondamos a determinadas mudanças nos estímulos apresentados. A atenção dividida aborda a capacidade de atendermos dois ou mais estímulos, concomitantemente e eficientemente. Há, ainda, a atenção seletiva, que nos permite um foco sobre um aspecto mais específico de um estímulo apresentado (Nabas & Xavier 2004).

Indivíduos eutímicos, afetados pelo transtorno, conseguem, em casos de grande esforço, manter sua atenção sustentada pouco afetada, apresentando, por outro lado, problemas no processamento da informação adquirida. Pacientes maníacos não conseguem realizar tal esforço, sendo acometidos, portanto, por um dano mais amplo (Fleck, Shear & Strakowski, 2005).

### *2.3.2 Memória*

Hipotetiza-se, ainda, que existam prejuízos de memória, dependentes do estado clínico em um estágio precoce da doença. Nos estudos de memória, é importante identificarmos, como base de seu constructo, as memórias de origem declarativa – usada quando trazemos determinado fato ou evento à consciência - e as memórias não declarativas – que não são trazidas à consciência- (Lesak, 2004). Pacientes bipolares deprimidos apresentam uma dificuldade maior em tarefas de reconhecimento, enquanto pacientes hipomaníacos têm mais dificuldade para acessar memórias declarativas de longo prazo (Malhi et al., 2007). Entretanto, no que diz respeito a deficits de memória, é preciso esclarecer que, em exercícios de recordação, bipolares podem apresentar baixo desempenho devido a motivação e esforço comprometidos pela fase depressiva (Martinez-Arán, Goodwin & Vieta, 2001).

Estudos instituíram o conceito de memória de trabalho. Sua função seria proporcionar, a curto prazo, um armazenamento de informações e, também, manipular informações necessárias para que se executem funções cognitivas superiores, como a linguagem, solução de problemas (Bueno & Oliveira, 2004).

Neste aspecto, pacientes com transtorno bipolar tanto em fase aguda como na eutimia apresentam dificuldade na utilização da memória de trabalho, evidenciada pelo fraco desempenho em testes como o de dígitos em ordem inversa do WAIS-III (Thompson et al., 2006; Thompson et al., 2007).

Com a evolução clínica, tais alterações constituiriam-se como traço em virtude da neurotoxicidade relacionada a episódios recorrentes. Assim, múltiplas recaídas afetariam o córtex pré-frontal e medial produzindo modificações neuroestruturais que poderiam estar atreladas a disfunções cognitivas persistentes ou mesmo irreversíveis (Robinson & Ferrier, 2006; Kapczinski et al., 2009).

### *2.3.3 Funções Executivas*

O termo Funções Executivas se refere às diversas funções relacionadas aos componentes cognitivos. Estas dizem respeito à capacidade do sujeito de adequar seus comportamentos visando determinado objetivo, isto é, ações independentes, autônomas e voluntárias orientadas para metas pontuais (Ardila & Ostrosky-Solís, 1996; Gazzaniga e colaboradores, 2011). As funções executivas estão entre os aspectos mais complexos da cognição e envolvem seleção de informações, integração de informações atuais com informações previamente memorizadas, planejamento, monitoramento e flexibilidade cognitiva (Gazzaniga et al., 2011; Lezak, 1995).



Estudos comprovam que, em relação às fases depressivas, pacientes bipolares apresentam desempenho inferior em testes de função frontal quando comparados aos pacientes unipolares. Muret et al. (2007) comprovaram que prejuízos na função executiva, especialmente a partir do controle inibitório, podem constituir importante marcador de traço do transtorno bipolar, independente da gravidade do transtorno e da medicação.

É importante reconhecer, no entanto, que nem todas as categorias das Funções Executivas são, necessariamente, completamente afetadas no transtorno bipolar. Através de aplicação do WCST, Stroop e TMT-B, foi comprovado um baixo nível de comprometimento da fluência verbal, por exemplo. Inibição de resposta, abstração e mudança de foco atencional, apresentam apenas uma magnitude de efeito considerada intermediária (Kapczinski et al., 2009). Alguns autores, por fim, associam a interrupção de contato entre as regiões cerebrais pré-frontais com demais áreas, à existência das mencionadas disfunções cognitivas (Robinson & Ferrier, 2006).

#### **2.4 Cognição e Funcionalidade no THB**

Tanto a gravidade dos sintomas de humor, quanto os déficits no desempenho cognitivo podem repercutir negativamente no prognóstico e também no funcionamento cotidiano dos pacientes, especialmente no âmbito social e ocupacional (Iosifescu, 2012; Martínez-Arán et al., 2004a; Malhi et al., 2007; Sanchez-Moreno et al., 2009). Os prejuízos observados no funcionamento psicossocial de pacientes bipolares podem incluir problemas familiares, ocupacionais, conflitos nas relações interpessoais e persistirem mesmo após as fases agudas da doença. O impacto negativo dos prejuízos cognitivos no grau de funcionalidade dos pacientes com THB pode ser semelhante aquele constatado

em pacientes com esquizofrenia (Iosifescu, 2012), embora estes últimos apresentem pior desempenho intelectual (Depp et al., 2012).

A baixa funcionalidade e o grau de incapacitação no THB parecem ser agravados por diferentes fatores, entre eles comorbidades psiquiátricas (ex. uso de álcool e transtornos de ansiedade), sintomas residuais da doença (Sanchez-Moreno et al., 2009) e déficits neurocognitivos relacionados ao estado de humor (Malhi et al., 2007). Por exemplo, evidencia-se que mesmo sintomas depressivos leves podem prejudicar o restabelecimento do funcionamento social de pacientes com THB (Wingo et al, 2010a).

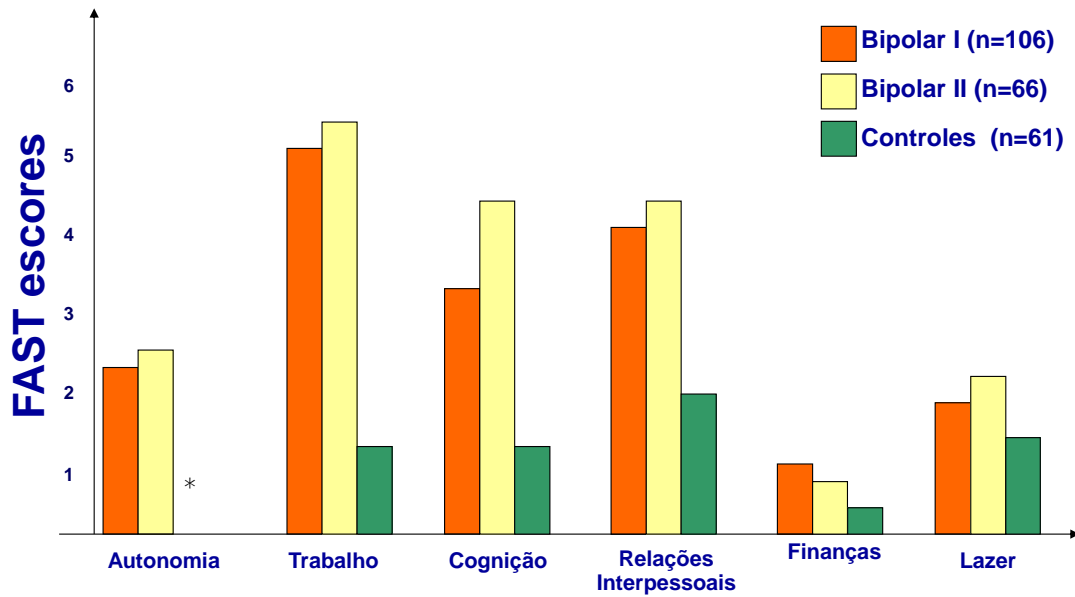
Em suma, a revisão da literatura revela que não há um consenso entre os autores quanto às funções cognitivas prejudicadas no THB. Apesar disso, os dados convergem em relação à presença do dano cognitivo associado ao THB. A maior parte dos achados aponta para déficits nas funções executivas, atenção concentrada, memória imediata, recente e verbal, assim como velocidade do processamento. Alguns estudos sugerem que este prejuízo neurocognitivo já pode ser identificado tão logo o transtorno é diagnosticado, agravar-se a partir do número e da duração dos episódios de doença e persistir mesmo na ausência dos sintomas. Ademais, postula-se que os déficits cognitivos relacionados ao THB impactam negativamente no grau de funcionalidade dos pacientes, o que repercute em uma pronunciada disfunção psicossocial, especialmente na depressão bipolar.

Apesar das evidências apontarem para uma maior associação dos episódios depressivos ao aumento do risco de suicídio e um prejuízo mais pronunciado na vida familiar, laboral e social do que a mania (Post, 2005). Ainda se constata relativa escassez de publicações acerca do perfil neurocognitivo

relacionado à depressão bipolar e sua relação com o nível de funcionalidade dos pacientes. Além disso, em muitos estudos, não é estabelecida diferença entre depressão bipolar e unipolar, tornando os achados contraditórios.

## **2.5 Funcionalidade no THB**

Kraepelin (1921) descreveu que pacientes com THB recuperavam sua funcionalidade durante os períodos assintomáticos. Entretanto, recentes estudos mostram que grande parte dos pacientes bipolares apresenta marcado prejuízo em algumas áreas da funcionalidade, ao contrário dos resultados favoráveis inicialmente descritos (Zarate et al., 2000; Fagiolini et al., 2005; Macqueen et al., 2000; Coryell et al., 1998). As taxas de recuperação funcional em pacientes com THB são mais baixas que em outras patologias crônicas ou mesmo que na depressão unipolar (Coryell et al., 1998). Entre as áreas mais prejudicadas estão a autonomia, o trabalho, a cognição, as relações interpessoais e o lazer; tais deficiências afetam de forma semelhante tanto pacientes com transtorno bipolar tipo I como os de tipo II (Rosa et al., 2010) (ver Figura 1).



Rosa et al., 2010

**Figura 1:** Nível de Funcionalidade em pacientes com THB-I, THB-II e controles

O conceito de funcionalidade é complexo. Alguns estudos o definem como um grau de funcionalidade adequado levando em consideração aspectos do trabalho e de desempenho de algumas atividades consideradas vitais (Colom et al., 2002; Cotter et al., 2005; Cunha et al., 2006; Daban et al., 2006a). Outros pesquisadores, entretanto, sugerem que a funcionalidade deveria incluir múltiplos domínios, tais como: capacidade para o trabalho, para o estudo, para viver de forma autônoma, para manter uma vida social satisfatória, e para realizar atividades de lazer (Daban et al., 2006b). Normalmente, estudos têm medido um ou dois aspectos da funcionalidade, não levando em conta todos os domínios necessários para uma correta avaliação da capacidade funcional do indivíduo (Zarate et al., 2000). Em parte, isso se deve a falta de instrumentos disponíveis para avaliação das deficiências funcionais em psiquiatria, em especial, THB, o que geram resultados parciais sobre as reais dificuldades apresentadas por estes pacientes (Vieta et al., 2007; Martinez-Aran et al., 2007).

Usando diferentes medidas de funcionalidade, pesquisadores têm demonstrado que as taxas de recuperação funcional variam entre 27-40%. Por exemplo, Tohen e col. (2000) avaliaram longitudinalmente (2 anos) pacientes com primeiro episódio de humor onde apenas 37% deles apresentaram recuperação funcional, embora praticamente todos (97%) apresentavam completa recuperação sintomática. Strakowski e colaboradores (2000), em um estudo de oito meses de duração, demonstraram que metade dos pacientes recuperou sua funcionalidade em três das quatro áreas avaliadas, embora apenas 5% deles recuperaram a funcionalidade em todas as quatro áreas. Um estudo europeu mostrou que após 6 meses de tratamento especializado para THB, a grande maioria dos pacientes alcançavam a recuperação sindrômica, porém esta taxa diminuía para 35% quando se avaliou recuperação sintomática e, ainda para menos de 20% quando foi medido recuperação funcional (Rosa et al., 2011). Isto exemplifica claramente a importância da definição multidimensional do termo “recuperação funcional” em psiquiatria e salienta a necessidade de incluir estas medidas de funcionalidade nos novos estudos.

A lacuna existente entre as taxas de recuperação sintomática e funcional entre pacientes com THB tem sido objeto de recentes estudos. Neste sentido, pesquisadores tem demonstrado que fatores demográficos assim como algumas variáveis clínicas da doença estão fortemente associados com baixas taxas de recuperação funcional (Sanchez-Moreno et al., 2010). Abaixo descreveremos algumas evidências sobre como a gravidade da doença deve influenciar negativamente a funcionalidade.

### *2.5.1 Variáveis sócio-demográficas e ambientais relacionadas com a funcionalidade*

A idade (Rosa et al., 2009), sexo masculino (Harrow et al., 1990; Tohen et al., 1992; Robb et al., 1998), estar solteiro (Romans et al., 1992; Wingo et al., 2010b), baixo nível sócio econômico (Harrow et al., 1990; Strakowski et al., 1998; Solomon et al., 1996), baixo funcionamento premórbido (MacQueen et al., 2001; Strakowski et al., 1998 ;Tohen et al., 1990a), falta de autonomia e (Arns e Linney, 1995) e baixo nível de escolaridade (Haro et al., 2011; Strakowski et al., 1998) parecem influenciar a funcionalidade. Entre os fatores ambientais, os acontecimentos vitais estressantes precipitam novos episódios além de retardar a recuperação funcional tanto aquelas associadas com a vida profissional, como aquelas relacionadas com as relações sociais e familiares (Alloy et al., 2005). Somado a estes fatores, um estudo mostrou que aqueles pacientes que percebem mais o estigma também são mais predispostos a ter pior funcionalidade (Vasquez et al., 2011).

Por fim, aspectos relacionados ao tratamento farmacológico, especialmente, pacientes polimedicados e com regimes mais complexos de tratamento parecem ter pior funcionalidade (Martinez-Aran et al., 2007; Hajek et al., 2005). Por outro lado, se sabe que indivíduos com níveis plasmáticos de lítio dentro da faixa terapêutica tem mais chances de se recuperar funcionalmente falando, ressaltando a importância da adesão ao tratamento como um preditor de adequada funcionalidade (Solomon et al., 1996).

## **2.6 Funcionalidade e Gravidade da Doença**

### *2.6.1 Sintomatologia depressiva subclínica*

A incapacidade associada à depressão bipolar afeta diferentes áreas da vida dos pacientes como o trabalho, as atividades sociais, familiar e lazer (Colom et al., 2003; Vieta et al., 2007; Judd & Akiskal, 2003). Estudos realizados por

Simon et al., (2006) mostram claramente um maior impacto da sintomatologia depressiva sobre a funcionalidade comparado com os sintomas de mania. Marangell e col. (2009) estudaram pacientes com diferentes graus de sintomatologia depressiva mostrando que aqueles com sintomas subsindrômicos eram quase tão disfuncionais quanto aqueles com depressão aguda. A presença de sintomas depressivos subclínicos e especialmente, a polaridade depressiva parece estar fortemente associada com uma piora da funcionalidade (Goikolea et al., 2007; Bauer et al., 2001). Acredita-se que 38-53% dos pacientes com THB apresentem sintomas depressivos subclínicos, chamando a atenção para a relevância de tratar estes sintomas (Benazzi et al., 2001; Altshuler et al., 2006; Perlis et al., 2006; Vieta et al., 2010). Segundo Altshuler e cols., pacientes com sintomas subclínicos apresentam 3 a 6 vezes mais chances de apresentar pior funcionalidade em múltiplos domínios comparado com aqueles sem tal sintomatologia. Usando um modelo de regressão linear, uma pesquisa conduzida pelo grupo de Barcelona mostrou que os sintomas depressivos, apesar de mínimos (HAMD <8), são altamente relacionados com um pior funcionamento psicossocial (Rosa et al., 2009). Considerando que pacientes com THB passam um terço das suas vidas com sintomas depressivos, é imprescindível encontrar novas ferramentas terapêuticas que melhoram este quadro clínico e consequentemente, a funcionalidade (Judd et al., 2002) e a qualidade de vida dos pacientes (Vieta et al., 2010).

### *2.6.2 Número de episódios*

O efeito negativo do número de episódios na funcionalidade foi estudada por MacQueen et al., (2000), estudo que mostrou que quanto mais episódios, pior é a funcionalidade. Múltiplos episódios parecem também afetar a neurocognição. Lopez-Jaramillo et al., 2011 mostraram que pacientes com pelo menos 2

episódios de mania são significativamente mais deteriorados que aqueles com um único episódio e grupo controle. A mania deve afetar áreas cognitivas importantes tais como: memória, aprendizado, atenção/concentração e função executiva, o que deve contribuir para a perda da funcionalidade. Os estados mistos também afetam de forma considerável a funcionalidade (Rosa et al., 2009; Gonzáles-Pinto et al., 2007). De fato, um estudo realizado por González-Pinto e col. observaram que pacientes em episódio misto levam mais tempo para recuperar-se que aqueles com episódio de mania. Rihmer & Pestalicy (1999) mostraram que pacientes com episódios depressivos com características mistas apresentam um maior risco de suicídio. Recentemente uma pesquisa comparou taxas de recuperação funcional entre pacientes com um primeiro episódio de humor e aqueles com múltiplos episódios. Assim como esperado, pacientes com múltiplos episódios foram mais disfuncionais que aqueles com um primeiro episódio em todas as áreas avaliadas: autonomia, trabalho, cognição, relações interpessoais e lazer.

### *2.6.3 Idade de Início*

A idade de início da doença parece ser um outro fator associado com pior funcionalidade (Nolen et al., 2004). Perlis et al., (2006) estudou a influência da idade de início do THB sobre a funcionalidade, qualidade de vida e recaídas em jovens em três faixas etárias distintas. Os autores mostraram que pacientes mais jovens, ou seja, com início mais precoce da doença apresentavam mais recaídas, menor funcionalidade e pior qualidade de vida. Isto se torna altamente relevante pelo fato de que um terço dos pacientes apresentam sintomas antes dos 15 anos de idade e que eles poderiam ter marcado prejuízo no rendimento acadêmico (Goldstein et al., 2009; Birmaher et al., 2006; Findling et al., 2010).



#### 2.6.4 Comorbidades

A presença de comorbidades em psiquiatria é comum, afetando aproximadamente 50% ou mais dos pacientes (Krishnan et al., 2005). Transtornos de ansiedade, transtornos com abuso de substâncias e de personalidade estão entre as comorbidades mais frequentes (Merikangas et al., 2007; McElroy et al., 2001). Particularmente, a comorbidade com transtornos de ansiedade implica em uma pior funcionalidade, pior qualidade de vida, redução dos dias de bem-estar, mais tempo para alcançar a remissão e mais recaídas (Otto et al., 2006; Boylan et al., 2004). As comorbidades com abuso de substâncias oscilam entre 35% a 60% dos casos (Chengappa et al., 2000; Frye et al., 2003). Normalmente, os estudos apontam que cerca de 48.5% dos pacientes com THB cumprem critérios para abuso de álcool; e 43.9% deles cumprem critérios para abuso de substâncias. A comorbidade com abuso de substâncias não só piora o curso clínico da doença, como também exerce um impacto negativo na funcionalidade (Weiss et al., 2005; van Rossum et al., 2009; Cardoso et al., 2008). Em geral, pacientes com abuso de substâncias ocupam postos de trabalho mais desqualificados e apresentam um menor nível de escolaridade que aqueles sem tal comorbidade (Weiss et al., 2005; van Rossum et al., 2009; Cardoso et al., 2008, Haro et al., 2006). Em suma, a presença de comorbidades seja ela com ansiedade ou abuso de substâncias se relaciona com mais incapacidade, altas taxas de suicídio, demora para encontrar a remissão e mais recaídas (McElroy et al., 2001; Otto et al., 2006).

Outras variáveis clínicas de interesse e que demonstram influenciar a funcionalidade são: psicose, (Tohen et al., 1990a; Tohen et al., 1992); ciclagem rápida (Hajek et al., 2005; Vieta et al., 2004); tentativas de suicídio; comorbidades médicas (Kupfer DJ, 2005; Hajek et al., 2005; Vieta et al., 2004)); transtornos desadaptativos da personalidade (Hajek et al., 2005) e hospitalizações

(Strakowski et al., 1998; Hammen et al., 2000, Rosa et al., 2009). No entanto, a influência destas variáveis na recuperação funcional ainda necessita ser melhor investigada.

## **2.7 Funcionalidade e Neurocognição**

Cada vez mais, se tem demonstrado que os déficits cognitivos não são exclusivos dos episódios agudos e parecem persistir durante a eutimia (Martinez Aran 2004). As áreas mais afetadas parecem ser as de memória e aprendizado, função executiva, atenção e concentração (Robinson & Ferrier, 2006). É evidente que os déficits cognitivos são mais notórios durante os episódios agudos, mas cerca de 60% dos pacientes parece permanecer com estas dificuldades, ainda que em menor grau, durante a remissão (Martino et al., 2008). Apesar disto, a maioria dos estudos que medem funcionalidade em THB não avalia capacidade neurocognitiva. Isto se deve ao fato de que se acreditava que apenas variáveis clínicas exerciam um impacto sobre a funcionalidade, deixando de lado o importante papel da cognição na funcionalidade (Goldberg et al., 1993; Martinez-Aran et al., 2004a). No entanto, pesquisas atuais tem mostrado que a perda da capacidade cognitiva influencia negativamente a funcionalidade (Martinez-Aran et al., 2007). Por exemplo, Bonnín e col. em um estudo longitudinal mostrou que os déficits de memória, especialmente a memória em longo prazo, estava fortemente associada com um pior funcionamento psicossocial (Ver figura 2; Bonnín et al., 2010). Outro estudo conduzido por Martino et al., 2008 mostrou que deficiências em áreas fundamentais como atenção, concentração e também a memória estavam diretamente associadas com mais prejuízos psicossociais em longo prazo. Martínez-Aran et al., 2007 mostrou que a perda da memória verbal foi o principal preditor de baixa funcionalidade em pacientes com THB. Dificuldade em recordar coisas parece estar diretamente associada com as atividades diárias e

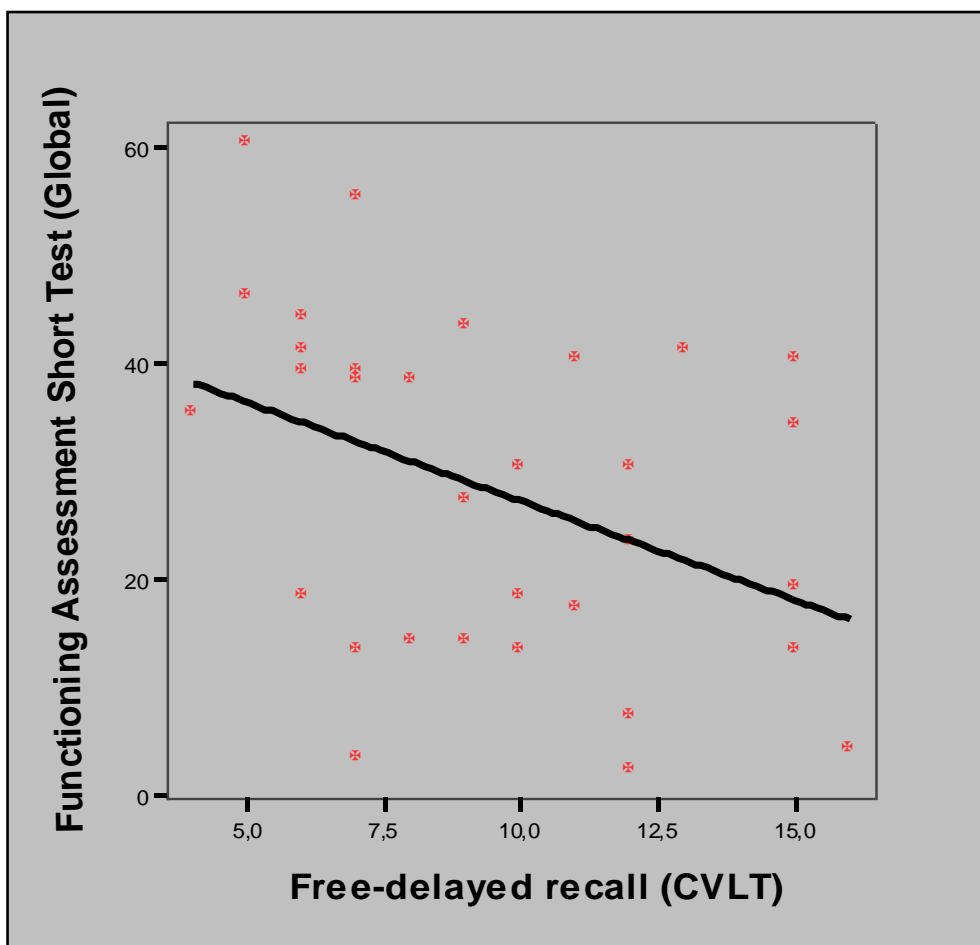
relações interpessoais. Além disso, os autores mostraram que pacientes que apresentam uma baixa atividade laboral apresentam mais deficiências de memória que aqueles com mais atividades e grupo controle, reforçando a importância da memória como um preditor de bom desempenho profissional.

O funcionamento cognitivo afeta estruturas límbicas como hipocampo, amígdala e o córtex pré-frontal. Estudos de neuroimagem têm mostrado alterações anatômicas em diferentes áreas do cérebro tais como o córtex pré-frontal, o giro cingular anterior, o lobo temporal e hipocampo (Konradi et al., 2011; Altshuler et al., 2010; Javadapour et al., 2010; Sheline et al., 2003; Bearden et al., 2001). Aumento dos ventrículos cerebrais, principalmente, o terceiro ventrículo e hiperintensidades da substância branca tem sido também observado (Bearden et al., 2001; Langan e McDonald, 2009). É possível que tais alterações interfiram no funcionamento cognitivo e conseqüentemente, com o desempenho acadêmico e profissional de indivíduos com THB.

Por fim, as deficiências cognitivas e a perda da funcionalidade em pacientes eutímicos deve explicar, em parte, porque o THB é a sexta causa de incapacidade entre diferentes patologias, evidenciando o caráter crônico da mesma. Por isto, é fundamental manter a integridade neurocognitiva dos pacientes a fim de que eles possam desempenhar suas atividades diárias, sejam estas, atividades mais complexas como o rendimento no trabalho até as mais simples como o cuidado da higiene pessoal (Martinez-Aran et al., 2011). Se as deficiências de memória verbal, aprendizado e a recuperação funcional estão relacionadas com a progressão da doença (cronicidade, número de episódios), novas estratégias terapêuticas focadas na prevenção de recaídas e conseqüentemente melhora da funcionalidade são necessárias.

Figura 2: Déficits de memória predizem Funcionalidade

Bonnin CM et al., 2010



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a associação entre as funções cognitivas de pacientes com depressão bipolar e funcionalidade.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Avaliar prejuízos nas funções cognitivas dos pacientes com depressão bipolar, com sintomas moderados ou graves, em comparação a controles saudáveis.

2. Examinar a associação de prejuízos cognitivos dos pacientes com depressão bipolar com prejuízos na funcionalidade.

3. Examinar a associação dos prejuízos cognitivos de pacientes com depressão bipolar com a gravidade dos sintomas depressivos.

## 4 ARTIGO

## **Déficit de memória de trabalho e funcionalidade no transtorno do humor bipolar**

**Autores:** Kapczinski NS<sup>1,2</sup>, Narvaez JCM<sup>1,2,4</sup>, Magalhães PVS<sup>1,2</sup>, Peuker AC<sup>4</sup>, Czepielewski LS<sup>1</sup>, Bücken J<sup>1,2</sup>, Loredó AC<sup>1,2</sup>, Troiano F<sup>4</sup>, Rosa A<sup>1,2</sup>, Fries G<sup>1,2,3</sup>, Gama CS<sup>1,2</sup>.

### **Afiliações:**

<sup>1</sup> Laboratório de Psiquiatria Molecular & Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Medicina Translacional, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

<sup>2</sup> Programa de Pós Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup> Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

**Correspondente:** Natalia Soncini Kapczinski – Cônego Viana 45/401 – CEP: 90420-170 Porto Alegre/RS

### **Resumo**

O presente estudo avaliou um grupo de pacientes com transtorno do humor bipolar (THB), episódio depressivo, através de uma bateria de testes neuropsicológicos – Dígitos da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, 3ª edição (WAIS-III) e Wisconsin Card Sorting Test (WCST) –, escala de funcionalidade – Functioning Assessment Short Test (FAST) – e escala de sintomas depressivos – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – e o comparou com um grupo de controles saudáveis. Obtiveram-se como resultados déficits cognitivos significativos no grupo dos pacientes com THB, no

que se refere à memória imediata e de trabalho e funções executivas, quando comparados aos controles saudáveis. Também se encontrou uma correlação entre funcionalidade, sintomatologia depressiva e déficits na memória de trabalho e funcionamento executivo. Estes achados levantam a hipótese de que as dificuldades cognitivas e sintomas depressivos interferem significativamente no funcionamento laboral, afetivo e social dos pacientes com THB.

Palavras-chave: Transtorno do Humor Bipolar, Depressão Bipolar, Cognição, Memória, Função Executiva e Funcionalidade.

#### **Abstract**

The present study evaluated a group of patients with Bipolar Disorder (BD), major depressive episode, through a battery of neuropsychological tests - Digits of the Wechsler Intelligence Scale for Adults, 3rd edition (WAIS-III) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) - scale functionality - Functioning Assessment Short Test (FAST) - and scale of depressive symptoms - Montgomery-Asberg Depression Rating scale (MADRS) - and compared with a group of healthy controls. Results were obtained as significant cognitive deficits in the patients with BD, with regard to the immediate and working memory and executive functions compared to healthy controls. We also found a correlation between functionality, depressive symptoms and deficits in working memory and executive functioning. These findings raise the hypothesis that the cognitive and depressive symptoms significantly interfere with work functioning, affective and social development of BD patients.

Keywords: Bipolar Mood Disorder, Bipolar Depression, Cognition, Memory, Executive Function and Functionality.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados do presente estudo apontam para um prejuízo dos pacientes THB em episódio depressivo no que se refere a memória imediata, atenção concentrada e função executiva quando comparados a controles saudáveis. Ademais, estes prejuízos mostram-se associados a severidade da doença e a uma queda na funcionalidade de tais indivíduos.

Os déficits encontrados em termos de atenção, memória imediata e função executiva demonstraram associação com a gravidade dos sintomas depressivos, bem como a funcionalidade dos pacientes avaliados. É possível hipotetizar que o déficit atencional e na memória de trabalho constituam um marcador neuropsicológico da doença no que concerne a fase depressiva. Ao que tudo indica, estes déficits estão associados à cronicidade e gravidade da doença, não restringindo-se a sua apresentação aguda e mostrando-se presentes mesmo frente a sintomatologia moderada e possivelmente subsindrômica. Evidencia-se ainda que os déficits atencionais e na memória de trabalho, demarcam sua relevância, pois encontram-se associados ao prejuízo na funcionalidade de tais pacientes, tratando-se de marcadores prognósticos que impactam na expressão psicossocial destes sujeitos e podem afetar no agravamento crônico da doença.

Tais dados reforçam a relevância de se estabelecer uma compreensão acerca dos prejuízos associados à depressão leve e grave no THB. Isto por que, dada a sintomatologia mais expressiva da mania, a depressão pode ficar a subdiagnosticada e menos estudada em suas especificidades, mesmo expressando-se mais prevalente ao longo da doença. Assim, torna-se fundamental o desenvolvimento de mais estudos no sentido de identificar especificidades da fase depressiva, menos estudada no THB, e dos déficits

neuropsicológicos vinculados à doença, explorando-os em profundidade e compreendendo a interação complexa e seus reflexos em termos de expressão funcional. Além disso, é importante caracterizar e diferenciar os subgrupos em um nível neuropsicológico para promoção de terapêuticas mais eficazes.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM: The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev* 2005. 2002; 71(1):39-46.

Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, Helleman G, Vinters HV: Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12(5):541-549.

Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE, Jr., Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, Leverich GS, McElroy SL, Walden J, Mintz J: Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10):1551-1560.

American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition. Washington, 2000.

Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: a follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68:167-81.

Ardila, A.; Ostrosky-Solís, F. (1996). *Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico*. Mexico: Editorial Trillas.

Arns PG, Linney JA: Relating functional skills of severely mentally ill clients to subjective and societal benefits. *Psychiatr Serv* 1995; 46(3):260-265.

Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO: Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord* 2001; 65(3):231-241.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3(3):106-150.

Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):476-86.

Benazzi F: Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70(5):232-238.

Birmaher B, Axelson D: Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Dev Psychopathol* 2006; 18(4):1023-1035.

Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E: Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121(1-2):156-160.

Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM: Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(8):1106-1113.

Bueno, O.F.A.; Oliveira, M.G.M. Memória e amnésia. In: Andrade, V.M.; Santos, F.H.; Bueno, O.F.A. (Ed.). *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas, 2004. p. 135-63.

Cardoso BM, Kauer SM, Dias VV, Andreazza AC, Cereser KM, Kapczinski F: The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol* 2008; 42(6):451-457.

Chaves OC, Lombardo LE, Bearden CE, Woolsey MD, Martinez DM, Barrett JA, Miller AL, Velligan DI, Glahn DC. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar Disord*. 2011 Feb;13(1):118-23.

Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ: Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2(3 Pt 1):191-195.

Clark L, Goodwin GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Apr;254(2):61-8.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banus S, Salamero M. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366-71.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:402-7.

Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, Keller M. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affec Disord* 1998; 50:109-116.

Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar Disord* 2005;7:358-69.

Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, Santin A, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398:215-9.

Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:433-7 a.

Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75:72-84 b.

Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D. and Patterson, T. L. (2012), Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14: 217–226.

Dornelles, C. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. American Psychiatric Association. 4 ed. Ver. Tradução. Porto Alegre, RS: Artmed, 2002.

Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional Impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:281–285.

Findling RL, Youngstrom EA, Fristad MA, Birmaher B, Kowatch RA, Arnold LE, Frazier TW, Axelson D, Ryan N, Demeter CA, Gill MK, Fields B, Depew J, Kennedy SM, Marsh L, Rowles BM, Horwitz SM: Characteristics of children with elevated symptoms of mania: the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(12):1664-1672.

Fleck, Shear & Strakowski: Processing efficiency and directed forgetting in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005 Nov;11(7):871-80.

Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Pollio C, Grunze H, Walden J, Post RM: Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5):883-889.

Gazzaniga, M. S.; Ivry, R. B.; Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind*. New York: Norton & Company. *Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241-51.

Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, Vieta E: Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007; 37(11):1595-1599.

Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR: Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150(9):1355-1362.

Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Strober MA, Hunt J, Keller M: Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord* 2009; 114(1-3):174-183.

Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, Gonzalez GC: Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007; 21(8):611-626.

Hajek T, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, Passmore M, Alda M: Clinical correlates of current level of functioning in primary care-treated bipolar patients. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):286-291.

Hammen C, Gitlin M, Altshuler L: Predictors of work adjustment in bipolar I patients: a naturalistic longitudinal follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(2):220-225.

Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J: [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(12):445-451.

Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E: 2- year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: Factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(4):287-293.

Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY: Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(7):665-671.

Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S. R., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A. and Melle, I. (2012), Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14: 227–238.



losifescu: The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22 Suppl 3:S499-504.

Javadapour A, Malhi GS, Ivanovski B, Chen X, Wen W, Sachdev P: Hippocampal volumes in adults with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22(1):55-62.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6):530-537.

Judd LL, Akiskal HS: The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003; 73(1-2):123-131.

Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:675-692.

Kapczinski, N.; Martinez-Arán, A.; Peuker, A. C.; Narvaez, J.; Font, C.; Pascual, E.; Funções cognitivas no transtorno bipolar. In: Kapczinski, F.; Quevedo, J. & cols. *Transtorno bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2009.

Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Strakowski, S.M. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998. 59 Suppl 6, 74-81; discussion 82.

Konradi C, Zimmerman EI, Yang CK, Lohmann KM, Gresch P, Pantazopoulos H, Berretta S, Heckers S: Hippocampal interneurons in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(4):340-350.

Kraepelin E. *Manic-Depressive insanity and paranoia*, translated by Barclay RM. Edinburgh, Scotland: Livingstone, 1921.

Krishnan KR: Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67(1):1-8.

Kupfer DJ: The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293(20):2528-2530

Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009 Sep;23(5):551-62.

Langan C, McDonald C: Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2009; 14(9):833-846.

Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1689-95.

Lezak, M.D. *Neuropsychological Assessment*. 4. Ed. Oxford: University Press, 2004.

Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1241-3.

López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martínez-Arán A, Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of

patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010 Aug;12(5):557-67.

Lucy J. Robinson a, Jill M. Thompson, Peter Gallagher, Utpal Goswami, Allan H. Young, I. Nicol Ferrier, P. Brian Moore: A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006 Jul; 93(1-3): 105-15.

MacQueen GM, Young LT, Joffe RT: A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103(3):163-170.

MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT: Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(5):374-381.

Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114–125.

Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T. and Dickinson, D. (2011), Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13: 334–342. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x

Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, Allen MH: The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *J Affect Disord* 2009; 114(1-3):58-67.

Martínez-Arán A, Torrent C, Solé B, Bonnín CM, Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:112-6.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004a Jun;6(3):224-32.

Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004b; 161: 262-270.

Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar;9(1-2):103-13.

Martinez-Aran, Goodwin & Vieta, 2001. El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el TB. En E. Vieta, *Trastornos Bipolares: Avances clínicos y terapéuticos* (pp 51-77) Madrid: Médica Panamericana, 2001.

Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L: Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 109: 149-156(1-2):149-156.

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM: Axis I

psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3):420-426.

McIntyre RS. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey. *J Clin Psychiatry* 2009; 70; 5-11.

Merikangas KR, Ames M, Cui L, Stang PE, Ustun TB, Von Korff M, Kessler RC: The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(10):1180-1188.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.

Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*. 2002 Jan 19;359:241-7.

Nabas, T.R.; Xavier, G.F. Atenção. In: Andrade, V.M.; Santos, F.H.; Bueno, O.F.A. (Ed.). *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas, p. 77-99, 2004.

Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, Kupka RW, Keck PE, Jr., Leverich GS, Post RM: Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8):1447-1454.

Norton B, Whalley LJ. Mortality of a lithium-treated population. *Br J Psychiatry* 1984; 145:277-82.

Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly- Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD, Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH: Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006; 189:20-25.

Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME: Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):217-224.

Post RM: The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 5:5-10. Review.

Quraishi S., Frangou S., Neuropsychology of bipolar disorder: a review, *Journal of Affective Disorders*, Volume 72, Issue 3, December 2002, Pages 209-226, ISSN 0165-0327, 10.1016/S0165-0327(02)00091-5.

Rihmer Z, Pestalicy P: Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22(3):667-66.

Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT: Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF- 20) subscale scores. *J Affect Disord* 1998; 49(3):189-193.

Robinson LJ, Ferrier IN: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2):103-116.

Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, Volume 93, Issues 1–3, July 2006, Pages 105-115, ISSN 0165-0327, 10.1016/j.jad.2006.02.016.

Romans SE, McPherson HM: The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord* 1992; 25(4):221-228.

Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M, Torrent C, Bonnin CM, Sole B, Valenti M, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord* 2011;13(7-8):679-86.

Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E: Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009; 11(4):401-409.

Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, Comes M, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health* 2010;13(8):984-8.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Gadelrab HF, Cabello M, Torrent C, Bonnin Cdel M, Ferrer M, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, Vieta E. The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disabil Rehabil*. 2010;32 Suppl 1:S94-S104.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97.

Schuepbach, D., Novick, D., Haro, J.M., Reed, C., Boeker, H., Noda, S., Angst, J., Hell, D.,. Determinants of voluntary vs. involuntary admission in bipolar disorder and the impact of adherence. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41, 29-36.

Sheline YI: Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):338-352.

Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, Maser RS, Zalta AK, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry* 2006;60(5):432-5.

Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Warshaw MG: Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(10):1301-1307.

Strakowski SM, Keck PE, Jr., McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Kmetz GF, Upadhyaya VH, Tugrul KC, Bourne ML: Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(1):49-55.

Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res* 2000;34(3):193-200.

Thompson, J.M. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder, *Br Psychiatry*, n.186, p.32-40, 2005.



Thompson, JM. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006 Jul;93(1-3):105-15.

Thompson JM, Hamilton CJ, Gray JM et al. Executive and visuospatial sketchpad resources in euthymic bipolar disorder: Implications for visuospatial working memory architecture. *Memory* 2006; 14: 437–451.

Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatr* 2000; 157(2):220-8.

Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Faedda GL, Mayer PV, Goodwin DC, Kolbrener ML, Madigan AM: The McLean First-Episode Psychosis Project: six-month recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull* 1992; 18(2):273-282.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT: Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord* 1990; 19(2):79-86.a

Tohen, M., Waternaux, C.M., Tsuang, M.T., 1990. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 47, 1106-1111.b

Torres, I. J., Boudreau, V. G. and Yatham, L. N. (2007), Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116: 17–26.

Van Rossum, I, Boomsma M, Tenback D, Reed C, van OJ: Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197(1):35-40.

Vazquez GH, Kapczinski F, Magalhaes PV, Cordoba R, Lopez JC, Rosa AR, Sanchez de CM, Tohen M: Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 130(1-2):323-327.

Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez- Moreno J, Yatham LN, Tohen M, Baldessarini RJ: Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(10):1420-1428.

Vieta E, de AR, Jimenez-Arriero MA, Rodriguez A, Balanza V, Coboleda S: Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4- month prospective follow-up study at community mental health services (SINDEPRES). *J Clin Psychiatry* 2010; 71(11):1465-1474.

Vieta E, Popovic D, Rosa A. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013 Jan; 28(1):21-9.

Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, Bowden CL, Nierenberg AA, Pollack MH, Salloum IM, Simon NM, Thase ME, Sachs GS: Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6):730-735.

Weissman MM. Affective disorders. In: Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. New York: Free Press, 1991.

Wingo AP, Baldessarini RJ, Compton MT, Harvey PD. Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 2010 May 15;177(1-2):131-4.a

Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD: Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2010; 12(3):319-326.b

Yatham, L.N., Kennedy, S.H., O'Donovan, C., Parikh, S., MacQueen, G., McIntyre, R., Sharma, V., Silverstone, P., Alda, M., Baruch, P., Beaulieu, S., Daigneault, A., Milev, R., Young, L.T., Ravindran, A., Schaffer, A., Connolly, M., Gorman, C.P., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7 Suppl 3, 5-69.

Zarate CA, Tohen M, Michelle-Land BS, Cavanagh S. Functional Impairment and Cognition in Bipolar Disorder. *Psychiatric Q* 2000; 71(4); 309-29.

## ANEXOS

## ANEXO 1

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES**

**Projeto: Tianeptina como tratamento adjuntivo na depressão bipolar: um ensaio clínico randomizado controlado por placebo**

**Número do estudo: Nome do sujeito:**

**Data de nascimento: Cód. de identidade do sujeito:**

**Pesquisador supervisor:**

## **Informações sobre o estudo ao paciente**

*Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.*

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

### **Qual é o objetivo da pesquisa?**

Com este estudo buscamos identificar a eficácia e segurança da tianeptina no tratamento dos episódios depressivos do transtorno bipolar. Caso haja esta relação, esta medicação poderá ser útil para ajudar no tratamento desta doença. O estudo terá a duração de 8 semanas. Durante todo o estudo você permanecerá em tratamento conforme indicado pelo seu médico.

Você terá seu sangue coletado e serão feitas algumas perguntas antes de começar a usar a substância e no decorrer do estudo (semanas 1 e 8). Também serão realizados testes psicológicos nestas mesmas semanas. Os testes consistirão de perguntas facilmente respondidas e durarão aproximadamente 60 minutos.

### **Quais são os riscos em participar?**

A tianeptina é um fármaco bem tolerado pelos humanos e é aprovada atualmente no tratamento da depressão, sendo comercializada mundialmente. A dose preconizada para o uso clínico é de 12,5mg três vezes ao dia (dose a ser usada neste estudo).

Se você sentir qualquer coisa diferente, tiver efeitos colaterais ou danos durante o estudo, você deverá contar ao seu médico imediatamente. Se isto acontecer, o seu médico poderá requerer exames adicionais. Os principais riscos deste tratamento são ansiedade, anorexia, astenia, boca seca, dificuldade de concentração, dor abdominal, perda de apetite, hipotensão postural, insônia, náuseas, perda de memória, pesadelos, tonturas, vertigem.

Na coleta, de sangue serão retirados 10 ml, o que não compromete a saúde do paciente. Os riscos da coleta são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função do transtorno bipolar.

### **Itens importantes**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital.

Mulheres que planejem engravidar durante o estudo não deverão participar (será realizado um teste de gravidez antes do início do estudo). Mulheres com possibilidade de engravidar deverão

utilizar um método anticoncepcional efetivo durante sua participação no estudo (pílula, DIU ou preservativo). Se você engravidar durante o estudo, sairá do mesmo e será acompanhada até o final da gestação.

Caso você engravidar durante o estudo, sua participação será interrompida e será acompanhada até o final da gestação.

### **O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo visa a aumentar o conhecimento científico sobre o tratamento da depressão no transtorno bipolar. A eficácia da tianeptina é bem estabelecida no tratamento da depressão. Caso os resultados do estudo sejam positivos, você será convidado (a) a participar de uma outra fase, de prevenção de recaída. Também você poderá dispor deste tratamento, pois a tianeptina já é comercializada.

### **Quais são os meus direitos?**

Os pesquisadores podem necessitar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de medicamento competente, mas você não será

identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

**DECLARAÇÃO:**

Eu, .....declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informe-me o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Flávio Kapczinski (contato 99641096)

Marcia Sant'Anna (99726283)

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

**ANEXO 2**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES**

**Projeto: Tianeptina como tratamento adjuntivo na depressão bipolar: um ensaio clínico randomizado controlado por placebo**

**Número do estudo: Nome do sujeito:**

**Data de nascimento: Cód. de identidade do sujeito:**

**Pesquisador supervisor:**

**Informações sobre o estudo ao paciente**

*Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem participar deste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.*

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

**Qual é o objetivo da pesquisa?**

Esta fase da pesquisa é uma continuação da anterior, em que você utilizou a tianeptina no tratamento da depressão no transtorno bipolar e obteve resultados. Nesta fase, buscamos identificar a eficácia e segurança da tianeptina na prevenção de recaídas no transtorno bipolar. Caso haja esta relação, esta medicação poderá ser útil para ajudar no tratamento desta doença. Ao aceitar participar do estudo, você consentirá em, através de sorteio, continuar a receber a tianeptina ou passar a receber um comprimido de igual aparência ao da medicação, porém sem o princípio ativo. Nem você nem seu médico saberão qual medicamento está recebendo, com isto a avaliação do estudo permanecerá a mais correta possível. Assim como na primeira fase, com exceção da medicação em estudo, seu tratamento permanecerá como usual. O estudo terá a duração total de 6 meses.

Você terá seu sangue coletado e serão feitas algumas perguntas no decorrer do estudo (semanas 1, 2, 4, 8 e 6 meses). Também serão realizados testes psicológicos nestas mesmas semanas. Os testes consistirão de perguntas facilmente respondidas e durarão aproximadamente 60 minutos.

**Quais são os riscos em participar?**

A tianeptina é um fármaco bem tolerado pelos humanos e é aprovada atualmente no tratamento da depressão, sendo comercializada mundialmente. A dose preconizada para o uso clínico é de 12,5mg três vezes ao dia (dose a ser usada neste estudo).

Se você sentir qualquer coisa diferente, tiver efeitos colaterais ou danos durante o estudo, você deverá contar ao seu médico imediatamente. Se isto acontecer, o seu médico poderá requerer exames adicionais. Os principais riscos deste tratamento são ansiedade,

anorexia, astenia, boca seca, dificuldade de concentração, dor abdominal, perda de apetite, hipotensão postural, insônia, náuseas, perda de memória, pesadelos, tonturas, vertigem. Na coleta, de sangue serão retirados 10 ml, o que não compromete a saúde do paciente. Os riscos da coleta são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função do transtorno bipolar.

#### **Itens importantes**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital. Mulheres que planejem engravidar durante o estudo não deverão participar (será realizado um teste de gravidez antes do início do estudo). Mulheres com possibilidade de engravidar deverão utilizar um método anticoncepcional efetivo durante sua participação no estudo (pílula, DIU ou preservativo). Se você engravidar durante o estudo, sairá do mesmo e será acompanhada até o final da gestação.

#### **O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o tratamento da depressão no transtorno bipolar. A eficácia da tianeptina é bem estabelecida no tratamento da depressão. Caso os resultados do estudo sejam positivos, em curto prazo você poderá dispor deste tratamento, pois a tianeptina já é comercializada.

#### **Quais são os meus direitos?**

Os pesquisadores podem necessitar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

#### **DECLARAÇÃO:**

Eu, ..... declaro que:

8. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
9. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
10. Informe o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
11. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
12. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
13. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
14. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Flávio Kapczinski (contato 99641096)

Marcia Sant'Anna (99726283)

Ass: \_\_\_\_\_

Data: