

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

Francisco Diego Rabelo da Ponte

**Aspectos neurodesenvolvimentais do Transtorno
Bipolar em uma coorte populacional de nascimento.**

Porto Alegre
2022

Francisco Diego Rabelo da Ponte

**Aspectos neurodesenvolvimentais do Transtorno
Bipolar em uma coorte populacional de nascimento.**

Tese de doutorado apresentado como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Kunz

Co-orientador: Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos

**Porto Alegre
2022**

CIP - Catalogação na Publicação

Rabelo da Ponte, Francisco Diego
Aspectos neurodesenvolvimentais do Transtorno
Bipolar em uma coorte populacional de nascimento. /
Francisco Diego Rabelo da Ponte. -- 2022.
105 f.
Orientador: Mauricio Kunz.

Coorientador: Ives Cavalcante Passos.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transtorno Bipolar. 2. Estudos longitudinais. 3.
Inteligência artificial. 4. Diagnóstico precoce. I.
Kunz, Mauricio, orient. II. Cavalcante Passos, Ives,
coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Mauricio Kunz pela orientação neste trabalho e confiança em sua execução.

Ao professor Ives Cavalcante Passos pela orientação, inspiração, troca de ideias e todo apoio e incentivo para minha trajetória acadêmica. Obrigado por acreditar no meu trabalho! Foi fundamental para meu crescimento profissional.

Ao Centro de Pesquisa Epidemiológica da Universidade Federal de Pelotas pela oportunidade e troca de ideias para a realização desse trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Psiquiatria Molecular que me ajudaram muito nesses seis anos de mestrado e doutorado: Jacson Feiten, Giovana Bristot, Mathias Hasse, Day Martins, Ellen Scotton. Aos amigos e colegas do Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas (CPAD) que foram fundamentais nos meus primeiros anos de doutorado.

Aos meus amigos do meu período de doutorado sanduíche na Inglaterra por todo apoio e estímulo ao meu crescimento, especialmente Vanessza Vulovic, Nikhil Menezes, Luciana Veneziani e Fernanda Valiati.

Aos meus amigos Gabriela Berni, Eduarda Rosa, Pamela Ferrari, Luiza Gea, Fernanda Ferreira, Lucas Giombelli, Henrique Bocalon, Lucas Wurdel, Vanessa Luz, Emanuel Duarte que foram e são muito importantes nesses anos aqui no RS.

Aos meus amigos Paulo Filho, Jessica Maria, Amanda Faustino, Patricia Albuquerque e Renato Maranguape que, apesar da distância, sinto que vocês estão sempre comigo em todas as situações. À minha mãe por sempre me apoiar integralmente em todas as minhas decisões acadêmicas.

Ao meu amor Julio Trescastro por ser aquele que acredita nos meus sonhos.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
1. APRESENTAÇÃO	9
2. INTRODUÇÃO	11
3. CURSO DESENVOLVIMENTAL DO TRANSTORNO BIPOLAR	12
4. FUNCIONAMENTO INTELECTUAL PRÉ-MÓRBIDO DO TRANSTORNO BIPOLAR.....	17
5. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E TRANSTORNO BIPOLAR	21
6. JUSTIFICATIVA.....	25
7. OBJETIVOS	26
7.1 Objetivo geral.....	26
7.2 Objetivos específicos.....	26
8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	26
9. ARTIGOS DA TESE	29
9.1 Artigo publicado.....	29
9.2 Artigo não publicado.....	70
10. PRÊMIOS E EDITAIS.....	97
11. DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA	97
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	98
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

ABREVIATURAS E SIGLAS

BIOS	Pittsburgh Bipolar Offspring Study
COBY	Course and Outcome of Bipolar Youth
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
AOR	Adjusted Odds Ratio
AUC	Area under ROC curve
BD-NOS	BD not otherwise specified
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV
GAD	Generalized Anxiety Disorder
IA	Inteligência Artificial
IQ	Intelligence quotient
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selector Operator
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
ML	Machine Learning
OR	Odds Ratio
PNV	Predictive negative value
PPV	Predictive positive value
QI	Quociente de Inteligência
ROSE	Random over sampling examples
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SHS	Subjective Happiness Scale

SRQ-20	Self-Reporting Questionnaire
TB	Transtorno Bipolar
TB-I	Transtorno Bipolar tipo I
TB-II	Transtorno Bipolar tipo II
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDM	Transtorno Depressivo Maior
WAIS-III	Wechsler's Adult Intelligence Scale
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life scale

RESUMO

Mundialmente, o Transtorno Bipolar (TB) é sexta causa de incapacidade. Entre os primeiros sintomas de humor e o diagnóstico formal, as pessoas com TB demoram cerca de seis anos para receber o tratamento adequado. Assim, objetivou-se desenvolver um modelo preditivo de indivíduos que desenvolverão TB aos 22 anos de idade usando algoritmos de inteligência artificial (*machine learning*). Foram acompanhadas 3.748 pessoas ao nascer e aos 11, 15, 18 e 22 anos de idade em uma coorte de nascimentos da cidade de Pelotas, RS, Brasil. Utilizou-se o algoritmo *elastic net* com *10-fold cross-validation* para prever quais indivíduos desenvolverão TB aos 22 anos de idade, usando as variáveis coletadas do nascimento até aos 18 anos de idade. Posteriormente, foi desenvolvido um modelo de estratificação de risco de pessoas com TB. Um total de 107 (2,8%) indivíduos foi diagnosticado com TB tipo I (TB-I), 26 (0,6%) participantes com o tipo II (TB-II) e 87 (2,3%) pessoas com o tipo não-especificado. O modelo com as variáveis coletadas aos 18 anos de idade foi o que alcançou melhores medidas de desempenho: área sob a curva ROC (AUC) de 0,82 (95% IC, 0,75– 0,88), acurácia balanceada de 0,75, sensibilidade de 0,72 e especificidade de 0,77. As variáveis mais importantes foram risco de suicídio, transtorno de ansiedade generalizada e abuso físico parental. Além disso, o subgrupo com alto risco para TB apresentou uma alta frequência para consumo de drogas e sintomas depressivos. A detecção precoce de TB usando variáveis clínicas e sociodemográficas pode ser clinicamente relevante para intervir precocemente e prevenir o curso pernicioso do transtorno.

O quociente de inteligência (QI) e o número de reprovações escolares podem ser importantes marcadores clínicos de neurodesenvolvimento para identificação do TB e essa associação permanece controversa na literatura. Objetivou-se identificar o QI e o número de reprovações escolares como fatores de risco para TB antes do diagnóstico formal em um estudo de coorte de nascimentos. Foi incluído 3580 participantes do estudo de coorte de nascimentos de base populacional de Pelotas na coleta de dados aos 22 anos e, na coleta anterior, nenhum sujeito deveria ter diagnóstico prévio de transtorno de humor. Foi realizado modelos de regressão controlando potenciais confundidores para avaliar o impacto do QI e do número de reprovações escolares obtido aos 18 anos em um diagnóstico subsequente de TB e Transtorno Depressivo Maior (TDM) aos 22 anos, comparando indivíduos sem transtornos de humor como comparadores. Encontrou-se que ter um QI baixo e limítrofe (abaixo de 70) aos 18 anos foi um marcador de risco para participantes com TB (Razão de Chance Ajustado [AOR] 1,75, IC 95%: 1,00–3,09, $p < 0,05$) e QI superior (acima de 120) para indivíduos com TDM (AOR 2,16, IC 95%: 1,24–3,75, $p < 0,001$). O número de reprovações escolares aumentou o risco de TB (AOR 1,23, IC 95%: 1,11–1,41, $p < 0,001$), mas não para indivíduos com TDM. O número de reprovações escolares foi um significativo marcador para TB-I (AOR 1,36, IC 95%: 1,17–1,58, $p < 0,001$), porém não em indivíduos com TB-II ou sem transtorno de humor. Os resultados sugerem o TB tem um desempenho intelectual pré-mórbido característico. Estes achados podem contribuir para a compreensão da fisiopatologia do TB e seu curso neurodesenvolvimental, auxiliando no desenvolvimento de ferramentas para sua detecção precoce.

Palavras-chave: transtorno bipolar, machine learning, inteligência artificial, coorte, estudo longitudinal, cognição, neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Bipolar Disorder (BD) is the sixth leading cause of disability worldwide. It takes about six years for people with BD to receive adequate treatment. Thus, the objective was to develop a predictive model of individuals who will develop BD at 22 years of age using data from a birth cohort through machine learning algorithms. A total of 3,748 participants were followed at birth and 11, 15, 18, and 22 years of age. The elastic net algorithm with 10-fold cross-validation was used to predict which individuals will develop BD at 22 years of age, using variables collected from birth to age of 18 years. Subsequently, a risk stratification model for subjects with BD was developed. A total of 107 (2.8%) individuals were diagnosed with BD type I (BD-I), 26 (0.6%) participants with type II (BD-II), and 87 (2.3%) people with type not otherwise specified. The model with the variables collected at 18 years of age was the one that achieved the best performance measures: area under the ROC curve (AUC) of 0.82 (95% CI, 0.75–0.88), balanced accuracy of 0.75, sensitivity of 0.72, and specificity of 0.77. The most important variables were suicide risk, generalized anxiety disorder, and parental physical abuse. In addition, the subgroup at high risk for TB had a high frequency of drug use and depressive symptoms. Early detection of TB utilizing clinical and sociodemographic variables may be clinically relevant to intervene early and prevent the pernicious course of the disorder.

The intelligence quotient (IQ) and the number of school failures may be important clinical neurodevelopmental markers for identifying BD. This association remains controversial in the literature. The objective was to identify IQ and the number of school failures as risk factors for BD before formal diagnosis in a birth cohort study. A total of 3580 participants from the Pelotas population-based birth cohort study were included in the data collection at the age of 22 years, and no subject should have had a previous diagnosis of mood disorder in a previous follow-up visit. Regression models controlling for potential confounders were performed to assess the impact of IQ and the number of school failures obtained at age 18 on a diagnosis of BD and Major Depressive Disorder (MDD) at age 22, comparing individuals without mood disorders. Having a low and borderline IQ (below 70) at age 18 was a risk marker for participants with BD (Adjusted Odds Ratio [AOR] 1.75, 95% CI: 1.00–3.09, $p < 0.05$) and higher IQ (above 120) for individuals with MDD (AOR 2.16, 95% CI: 1.24–3.75, $p < 0.001$). The number of school failures increased the risk for BD (AOR 1.23, 95% CI: 1.11–1.41, $p < 0.001$), but not for individuals with MDD. The number of school failures was a significant marker for BD-I (AOR 1.36, 95% CI: 1.17–1.58, $p < 0.001$), but not in individuals with BD-II or without a mood disorder. The results suggest that BD has a characteristic premorbid intellectual performance. These findings may contribute to understanding the pathophysiology of BD and its neurodevelopmental course, aiding in developing tools for early detection.

Keywords: bipolar disorder, machine learning, artificial intelligence, cohort, longitudinal study, neurodevelopment, cognition.

1. APRESENTAÇÃO

Essa tese de doutorado intitulada “**Aspectos neurodesenvolvimentais no Transtorno Bipolar em uma coorte populacional de nascimento**”, sendo apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul na data de 20 de maio de 2022. Os estudos executados nesta tese fazem parte da coorte de nascimentos de 1993 realizados na cidade de Pelotas pelo Centro de Epidemiologia e pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. Todas as pessoas nascidas desde o primeiro dia até último dia de 1993, moradoras da zona urbana de Pelotas, foram convidadas a participar do estudo epidemiológico chamado de Coorte de 1993. Essa é a segunda coorte realizada pelo Centro de Epidemiologia, sendo a primeira iniciada em 1982. O objetivo na realização da coorte de 1993 era compará-la com a Coorte de 1982. A Coorte de 1993 identificou 5.249 recém-nascidos vivos e são acompanhados em cinco diferentes ondas: nascimento, 11 anos, 15 anos, 18 anos e 22 anos de idade. Há outras ondas que coletaram informações de grupos específicos. Porém, nessa tese, focou-se nas ondas em que se avaliaram toda a população.

A motivação inicial para o desenvolvimento desta tese surgiu a partir do interesse em detectar o Transtorno Bipolar precocemente, isto é, antes do diagnóstico formal, já que há uma dificuldade no diagnóstico acurado de pessoas com TB, levando anos do primeiro episódio de humor até receber o tratamento adequado. Além disso, decidiu-se avaliar o funcionamento intelectual das pessoas com Transtorno Bipolar antes do seu primeiro episódio de humor. Os estudos até então são inconclusivos em relação ao funcionamento intelectual pré-mórbido do Transtorno Bipolar. É clinicamente relevante compreender esse aspecto, uma vez que ao entender o curso cognitivo longitudinal do transtorno, propor intervenções de reabilitação neuropsicológica ou o desenvolvimento de fármacos que tenham eficácia na cognição após o primeiro episódio de humor.

Desse modo, o primeiro estudo intitulado "**Early identification of bipolar disorder among young adults – a 22 year community birth cohort**" publicado na *Acta Psychiatrica Scandinavica* consistiu na construção de um modelo de *machine learning* para identificar precocemente pessoas que desenvolverão Transtorno Bipolar. Para isso, utilizamos um algoritmo chamado *elastic net* para prever quem desenvolverá Transtorno Bipolar aos 22 anos de idade, usando informações clínicas e sociodemográficas do nascimento até aos 18 anos de idade. Além disso, excluímos os sujeitos que tiveram esse diagnóstico em etapas anteriores. Posteriormente, estratificamos os sujeitos em alto e baixo risco de terem

Transtorno Bipolar e analisamos suas diferenças clínicas.

O segundo estudo é chamado **“Premorbid intelligence quotient and school failure as risk markers for bipolar disorder and major depressive disorder”** submetido na *Psychological Medicine*. Esse artigo tem como objetivo avaliar o funcionamento intelectual - Quociente de Inteligência (QI) - e o número de repetência escolar em pessoas com Transtorno Bipolar antes do diagnóstico formal aos 22 anos de idade, comparando-os com indivíduos com Transtorno Depressivo Maior e pessoas sem transtornos de humor.

Esta tese está organizada em onze partes. A primeira parte possui uma breve descrição epidemiológica do Transtorno Bipolar. Em seguida, há uma descrição dos aspectos longitudinais do Transtorno Bipolar antes do primeiro episódio de humor, tratando sobre os diferentes modelos desenvolvimentais deste transtorno em estudos longitudinais de *ultra high risk samples*, bem como abordando a fenomenologia do Transtorno Bipolar após o primeiro episódio de humor, incluindo os modelos de neuroprogressão. A terceira parte versa sobre como é o funcionamento intelectual de pessoas com Transtorno Bipolar antes do primeiro episódio usando as evidências de diversos estudos longitudinais. A quarta seção refere-se sobre o que é inteligência artificial, *machine learning*, modelos supervisionados e não-supervisionados e como essa tecnologia vem sendo aplicada na pesquisa sobre Transtorno Bipolar. A quinta, sexta e sétima seção da tese conta com a Justificativa, Objetivos e Considerações Éticas desta tese respectivamente. Na sétima seção, há os artigos científicos na íntegra derivados da tese: Artigo 1 (Rabelo-da-Ponte et al., 2020, publicado no *Acta Psychiatrica Scandinavica*) e o Artigo 2 submetido no *Psychological Medicine*. Na oitava seção chamada “Prêmios e editais”, consta os prêmios recebidos durante o doutorado bem como o nome do órgão financiador da União Européia do estágio de doutorado no exterior. Na unidade seguinte, é sobre as atividades de divulgação científica envolvendo as pesquisas relacionadas a essa tese e outras atividades de pesquisa desenvolvidas durante o período de doutorado. Por fim, na décima primeira seção, consta as considerações finais desse trabalho de doutorado.

2. INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno de humor, crônico, grave e incapacitante, sendo a sexta causa de incapacidade no mundo entre os jovens adultos (Vieta *et al.*, 2018). O TB afeta mais que 1% da população global, cuja prevalência ao longo da vida é de 0,6% para TB tipo I (TB-I), 0,4% para TB tipo II, 1,4% a 2,4% para outras manifestações subliminares do TB (Vieta *et al.*, 2018). O surgimento do TB não depende de etnia, classe socioeconômica ou nacionalidade (Vieta *et al.*, 2018). Ao contrário, o histórico familiar de TB é um robusto fator de risco para o desenvolvimento do transtorno, pois possui uma taxa de herdabilidade que varia de ~23% a ~70%, dependendo do delineamento do estudo (Craddock e Jones, 2019; Zhang *et al.*, 2021). A prevalência de TB ao longo da vida entre familiares em primeiro grau com TB é de 5 a 10% entre familiares de primeiro grau e de 40 a 70% entre gêmeos monozigóticos (Zhang *et al.*, 2021). Esses achados se mantêm estáveis quando se compara a prevalência entre irmãos monozigóticos e heterozigóticos, cujos primeiros apresentam maior concordância diagnóstica com TB em relação ao segundo (Zhang *et al.*, 2021). Em uma coorte de famílias, encontrou-se que há uma diferença na chance no desenvolvimento do TB tipo I e tipo II (TB-II), sugerindo que podem ter etiologias distintas (Song *et al.*, 2018). Nesse estudo, a chance de desenvolver TB-I foi de 17% se a pessoa tem um familiar de primeiro grau com TB-I, já a chance de TB-II foi maior que 13% se a pessoa tem um familiar de primeiro grau com TB-II (Song *et al.*, 2018).

O TB é caracterizado por episódios depressivos, maníacos ou mistos que impactam a capacidade da pessoa em realizar suas atividades cotidianas (WHO, World Health Organization e WHO Staff, 1992). As pessoas com TB podem apresentar períodos de completa remissão sintomatológica quando recebem tratamento adequado, mas há casos de pacientes resistentes ao tratamento com sintomas residuais e persistentes que dificultam a sua completa recuperação funcional (Vieta *et al.*, 2018). Entretanto, a prevalência de TB resistente ao tratamento permanece imprecisa, uma vez que carece um consenso sobre sua terminologia (Fornaro *et al.*, 2020). Sabe-se que cerca de 40% das pessoas com depressão bipolar não respondem à quetiapina após oito semanas do início do tratamento. O TB resistente ao tratamento está associado a altas taxas de morbidade, tentativas de suicídio e número de hospitalizações (Fornaro *et al.*, 2016, 2020). Uma recente meta-análise sugere algumas intervenções para TB resistente ao tratamento como pramipexol, eletroconvulsoterapia e clozapina, mas aponta para a necessidade de ensaios clínicos

baseados nesse subgrupo bem como um consenso da comunidade científica na definição e critérios para TB resistente ao tratamento(Fornaro *et al.*, 2020).

3. CURSO DESENVOLVIMENTAL DO TRANSTORNO BIPOLAR

Além dos sintomas de humor descritos na seção anterior, muitos sujeitos com TB apresentam prejuízos cognitivos significativos mesmo em períodos eutímicos (sem sintomas agudos de humor). O prejuízo cognitivo e os recorrentes episódios de humor podem afetar significativamente a funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos com TB, sobrecarregando também a família e seus cuidadores(Oldis *et al.*, 2016). Uma recente coorte com 1 902 792 participantes apontou que pessoas com transtornos de humor,especialmente TB, apresentavam maiores riscos de incapacidade precoce quando comparados com participantes sem transtornos mentais(Frey *et al.*, 2020). Além disso, as pessoas acometidas pelo TB apresentam até 20 vezes mais chance de suicídio em relação à população geral(Gonda *et al.*, 2012). E, infelizmente, cerca de 20% de todas as tentativasde suicídio são letais entre pessoas com TB(Gonda *et al.*, 2012). Uma recente meta-análise com 50.004 sujeitos com TB mostrou que sexo feminino, polaridade depressiva atual ou recente, comorbidade com Transtorno de Personalidade Borderline, comorbidade com transtornos ansiosos e uso de substâncias ilícitas foram os mais importantes fatores de riscopara tentativa de suicídio nessa população(Schaffer *et al.*, 2015). Enquanto, sexo masculino e histórico familiar de primeiro grau de tentativa de suicídio foi associado à morte por suicídio (Schaffer *et al.*, 2015).

Os prejuízos cognitivos possuem um importante papel na baixa qualidade de vida das pessoas com TB, já que prejuízos persistentes na memória e funções executivas estão associados à desfavoráveis desfechos ocupacionais, menor qualidade de vida e elevado níveis de estresse(Jensen *et al.*, 2016). Os sintomas residuais também exercem um relevante impacto na qualidade de vida de pessoas com TB, especialmente os sintomas depressivos residuais mais que os sintomas maníacos e/ou hipomaníacos (Michalak *et al.*, 2008). Como sugerido por uma meta-análise com uma amostra de mais de 6000 participantes, encontrou que os prejuízos cognitivos possuem um maior tamanho de efeito em desfechos de funcionalidade que os sintomas psiquiátricos e fatores sociodemográficos,sugerindo que seria clinicamente relevante o desenvolvimento de intervenções de reabilitação neuropsicológicas como uma das estratégias para melhorar a funcionalidade de pessoas com TB(Tse *et al.*, 2014).

Para compreender melhor o curso longitudinal do transtorno, é importante que o

clínico tenha em mente que o TB inicia em torno dos 20 anos de idade e, geralmente, começa com sintomas depressivos (Vieta *et al.*, 2018). A início precoce do transtorno e o tratamento tardio estão ligados à presença de maior número de comorbidades clínicas, maior refratariedade ao tratamento e maiores chances de tentativa de suicídio (Schaffer *et al.*, 2015). Sujeitos com TB demoram cerca de seis anos entre os primeiros sintomas e o diagnóstico formal bem como somente 20% dos indivíduos com TB em episódio depressivo são diagnosticados corretamente durante o primeiro ano de tratamento (Dagani *et al.*, 2017). Esse atraso no diagnóstico pode impactar severamente o curso da doença, já que pode aumentar as chances de novos episódios de humor, diminuir a funcionalidade e diminuir o intervalo inter-episódio (Passos *et al.*, 2016).

O diagnóstico adequado é uma tarefa bastante árdua para os clínicos, uma vez que esse transtorno apresenta uma trajetória heterotípica e complexa. Duffy *et al.* (2017) propôs um modelo longitudinal sobre o curso desenvolvimental do TB (Duffy *et al.*, 2017). No estágio um, a pessoa apresenta sintomas de ansiedade, problemas de sono, dificuldades de aprendizado e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). No estágio dois, são comuns sintomas depressivos inespecíficos (ex. apatia, anedonia), distímia, ciclotímia. Já o estágio três é caracterizado pela presença de Transtorno Depressivo Maior (TDM) com episódio único ou recorrente, alterações cognitivas, sintomas psicóticos e início do declínio funcional. Por fim, no estágio quatro, há a presença dos primeiros episódios maníacos, hipomaníacos e/ou psicóticos. Recentes achados de coortes de filhos de pessoas com TB dão robustez à ideia de que estes estágios apresentam uma transição progressiva de sintomas psicopatológicos inespecíficos (estágio um e dois) aos episódios do TDM (estágio três) e, por sua vez, aos episódios maníacos ou psicóticos (episódio quatro) (Duffy *et al.*, 2014). Ademais, o uso de substâncias psicoativas durante a adolescência poderia levar a piores desfechos clínicos (Duffy *et al.*, 2014). Outro importante achado desses estudos de coorte é que os filhos de pessoas com TB não-respondedores ao lítio possuem um quadro clínico severo com mais sintomas psicóticos e maior gravidade dos sintomas de humor, ao contrário do que ocorre com filhos de pessoas com TB respondedores ao lítio (Duffy *et al.*, 2014). Além disso, os transtornos neurodesenvolvimentais são mais comuns desde o estágio um dos filhos de pessoas com TB não-respondedores ao lítio que nos filhos dos respondedores (Duffy *et al.*, 2017).

Dados de outras coortes de filhos de sujeitos com TB como a *Pittsburgh Bipolar Offspring Study* (BIOS) e *Course and Outcome of Bipolar Youth* (COBY) apontam

também para uma trajetória heterotípica do TB, apresentando sintomas psiquiátricos prévios desde a infância e adolescência antes do surgimento do transtorno (Axelson *et al.*, 2015; Goldstein *et al.*, 2010). Antes do diagnóstico formal, esses sujeitos em alto risco (filhos de pais com TB) apresentaram elevada prevalência de transtornos de ansiedade, transtornos disruptivos do comportamento, TDAH e transtorno por uso de substâncias quando comparado à amostra comunitária (Axelson *et al.*, 2015; Goldstein *et al.*, 2010; Hafeman *et al.*, 2016). Ademais, houve também maior incidência de episódios maníacos ou hipomania entre os sujeitos em alto risco (Axelson *et al.*, 2015).

Outro importante achado que corrobora com a perspectiva de um curso neurodesenvolvimental no TB é que, de acordo com uma meta-análise, filhos de pessoas com TB e seus irmãos possuem uma maior prevalência de TDAH (16.4%) que em controles (5.1%) (Lau *et al.*, 2018). Filhos em alto risco para TB têm mais de duas vezes o risco de desenvolvimento de TDAH comparado ao grupo controle (Lau *et al.*, 2018). Seguindo a mesma ideia, outra meta-análise aponta que filhos de pessoas com TB possuem alto risco para o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (Ayano, Maravilla e Alati, 2019). Em um estudo longitudinal, mostrou-se que o risco de esquizofrenia foi mais de duas vezes maior entre irmãos de pacientes com TB-I, mas não entre irmãos com TB-II (Song *et al.*, 2018). O TDAH, Transtorno do Espectro Autista e Esquizofrenia são transtornos com relevantes aspectos neurodesenvolvimentais e suas associações com TB levam à hipótese que este compartilha de janelas de vulnerabilidade no desenvolvimento e similares bases fisiopatológicas com os transtornos citados (Kloiber *et al.*, 2020).

Assim, as atuais evidências científicas apontam que os fatores neurodesenvolvimentais no TB são mais robustos em sujeitos com sintomas psicóticos e entre aqueles com início precoce dos sintomas de humor (Kloiber *et al.*, 2020). Uma revisão sistemática indicou que fatores neurodesenvolvimentais como exposição à influenza são específicos para TB-I com sintomas psicóticos, compartilhando os mesmos fatores já conhecidos na esquizofrenia (Marangoni, Hernandez e Faedda, 2016). Isso corrobora com a ideia de que a ativação imune materna devido às infecções durante o período pré-natal pode aumentar o risco de TB em até quatro vezes como mostrou em um estudo de caso-controle aninhado de uma coorte de nascimento (Parboosing *et al.*, 2013).

Além disso, pessoas com TB de início precoce possuem menor desempenho cognitivo, reduzida substância cinzenta frontal no seu primeiro episódio quando

comparado com pessoas sem transtornos mentais(Arango, Fraguas e Parellada, 2014). Uma revisão sistemática identificou três diferentes grupos em relação aos fatores de risco ambientais para o TB: 1) desenvolvimental como indicadores de desenvolvimento fetal e/ou gripe durante a gestação; 2) presença de estresse físico e/ou psicológico como morte dos pais, abuso infantil, lesões cerebrais; 3) uso de substâncias incluindo cannabis, cocaína e outros tipos de drogas (Marangoni, Hernandez e Faedda, 2016).

O uso de substância é comumente precedido ao início dos episódios de humor no TB(Marangoni, Hernandez e Faedda, 2016). O uso de cannabis é relatado como um fator de risco em mais de 55% dos estudos incluídos em uma revisão sistemática(Lalli *et al.*, 2021). Em um estudo longitudinal, o uso de cocaína ao longo da vida aumentou o risco de desenvolvimento de TB em mais de três vezes(Azevedo Cardoso, de *et al.*, 2020). O uso de substâncias também está associado com uma aceleração do curso do TB após os seus primeiros episódios de humor, uma vez que o uso de álcool e cannabis têm sido associados com piores desfechos clínicos como menor taxa de remissão, maior severidade dos episódios de humor e prejuízos funcionais(Bahorik, Newhill e Eack, 2013; Kim *et al.*, 2015).

A partir dessas evidências, foi proposto modelos de estadiamento do TB após o seu diagnóstico com o objetivo de identificar marcadores que possam indicar piores desfechos clínicos, funcionais e cognitivos. Dentre eles, o mais reconhecido é o modelo de neuroprogressão de Kapczinski *et al.*(2009). O modelo de neuroprogressão teve influência do conceito de carga alostática (*allostatic load*) que foi aplicado ao TB(Salagre *et al.*, 2018). Carga alostática consiste na incapacidade de um organismo manter suas funções fisiológicas estáveis devido aos diversos insultos sofridos, alterando toda a fisiologia do organismo(DuBow, Melun e Juster, 2021). Dessa forma, cada estágio do TB seria caracterizado por alterações fisiológicas, clínicas, funcionais e cognitivas, sendo a exposição ao trauma, número de episódios e uso de drogas responsáveis por diminuir o intervalo entre os episódios, aumenta a duração dos episódios e leva à refratariedade ao tratamento(Costa, da *et al.*, 2016). O modelo de neuroprogressão consiste em quatro fases. A primeira é chamada de fase latente, cujas principais características são histórico familiar de TB e sintomas inespecíficos de ansiedade e depressão. No estágio I, o paciente apresenta episódios de humor bem definidos. No estágio II, há sintomas residuais entre os episódios e a presença de outras comorbidades. No estágio III, os indivíduos com TB já apresentam graves prejuízos cognitivos e funcionais, maior número de episódios com menor intervalo entre eles (Salagre *et al.*, 2018). No estágio IV, os sujeitos apresentam um

grave prejuízo funcional e cognitivo que os incapacita de viver autonomamente (Kapczinski *et al.*, 2009).

O número de episódios de humor, especialmente, os de mania, é considerado um relevante fator associado à progressão no TB, pois está relacionado à pior prejuízo cognitivo em diversas funções neuropsicológicas como atenção, memória verbal, velocidade de processamento (Cardoso *et al.*, 2015). Têm-se demonstrado que a duração da doença e o número de hospitalizações estão relacionados com desfavoráveis desfechos cognitivos e funcionais (Bearden *et al.*, 2006; Cardoso *et al.*, 2015; Y.w. *et al.*, 2013). Da mesma forma, idade de início também está relacionado negativamente com desempenho em testes de atenção sustentada, memória verbal e velocidade psicomotora (Ancín *et al.*, 2010; Bora *et al.*, 2007). Uma revisão sistemática avaliando a evolução das disfunções neuropsicológicas em sujeitos com TB sugere que as alterações cognitivas no TB podem ser consideradas elementos centrais na fisiopatologia e sintomatologia do transtorno, propondo que, a cada episódio de humor, as alterações neurocognitivas se intensificam e podem ser permanentes ao contrário das anteriores evidências a respeito das disfunções neuropsicológicas no TB serem consideradas humor-dependentes (Lewandowski, Cohen e Ongur, 2011).

Entretanto, o prejuízo cognitivo no TB após o primeiro episódio de humor e/ou psicótico parece não ser homogêneo. Estudos transversais utilizando algoritmos de clusterização para identificar subgrupos cognitivos encontrou que há, em geral, três *clusters* cognitivos com distintas funções neuropsicológicas alteradas (Burdick *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020; Van Rheenen *et al.*, 2017). O primeiro subgrupo consta de sujeitos sem nenhuma alteração cognitiva com desempenho neuropsicológico similares às pessoas sem transtornos mentais (Burdick *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020; Van Rheenen *et al.*, 2017). O segundo engloba os sujeitos com prejuízos cognitivos moderados em alguns domínios cognitivos e em outras funções cognitivas não apresentam nenhuma alteração (Burdick *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020; Van Rheenen *et al.*, 2017). Os domínios podem estar moderadamente alterados a depender do estudo, porém o grupo moderadamente prejudicado tende a ser qualitativamente similar entre os estudos (Burdick *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020; Van Rheenen *et al.*, 2017). Por fim, há o grupo com danos cognitivos severos, isto é, com pobre desempenho cognitivo em todos os domínios neuropsicológicos (Burdick *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020; Van Rheenen *et al.*, 2017). Os sujeitos do grupo severamente prejudicado

apresenta desempenho cognitivo similar às pessoas com esquizofrenia como demonstrado em um estudo transversal comparando diferentes subgrupos cognitivos de TB e pessoas com esquizofrenia (Burdick *et al.*, 2014). O cluster globalmente prejudicado possuía um maior prejuízo funcional comparado àqueles do grupo intacto (Burdick *et al.*, 2014). Outro estudo transversal usando dados neuropsicológicos de pessoas com TB e esquizofrenia também apontou para a existência de heterogêneos grupos cognitivos no TB e que há pessoas com TB que compartilham elementos cognitivos entre indivíduos com esquizofrenia (Lee *et al.*, 2017).

Tais achados sugerem que os número de episódios, trauma infantil, episódios psicóticos e idade de início podem aumentar a vulnerabilidade da pessoa aos estressores psicológicos, impactando no funcionamento cerebral e, conseqüentemente, levando a piores desfechos cognitivos, disfuncionalidade psicossocial, reduzido intervalo inter-episódios, refratariedade ao tratamento, pior qualidade de vida e maiores taxas de hospitalização (Cardoso *et al.*, 2015; Passos *et al.*, 2016). Estas evidências corroboram com a hipótese de neuroprogressão no TB, todavia, nem todos os pacientes apresentarão esses desfechos desfavoráveis, enquanto outros já possuem piores desfechos desde o primeiro episódio de humor (Passos *et al.*, 2016). Alguns autores sugerem que apenas um subgrupo de sujeitos com TB desenvolverão um curso neuroprogressivo como descrito anteriormente (Passos *et al.*, 2016). Dessa maneira, a identificação daqueles que desenvolverão um curso neuroprogressivo seria clinicamente relevante ou a identificação precoce antes do primeiro episódio de humor, haja vista que seria possível desenvolver intervenções clínicas que possam retardar ou reverter determinados desfechos clínicos desfavoráveis.

4. FUNCIONAMENTO INTELECTUAL PRÉ-MÓRBIDO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Popularmente, há uma concepção de que pessoas com TB tendem a serem gênios e que os sintomas de mania poderiam auxiliar os processos cognitivos relacionados à criatividade, facilitando suas habilidades como pintura, literatura e música (Duke e Hochman, 1992). Ademais, há uma glamourização acerca do TB e suas altas capacidades artísticas e intelectuais, uma vez que há celebridades com esse transtorno de humor (Johnson *et al.*, 2012). Porém, essas informações são anedóticas, baseando-se em avaliações retrospectivas, amostras pequenas e usando fontes secundárias o que enfraquece a validade científica de tais evidências por causa do viés de seleção (Poole,

2003).

Para investigar a associação entre inteligência e TB, a melhor forma seria utilizando testes cognitivos validados como os testes de Quociente de Inteligência(QI). A partir de uma bateria de testes cognitivos, é possível obter um valor que expressa a habilidade cognitiva de um sujeito comum a sua faixa etária(Anastasi e Urbina, 1998). Outra forma para avaliar inteligência é através do desempenho escolar como relatado em um estudo longitudinal com 900.000 homens na Suécia que avaliou desempenho escolar aos 16 anos de idade como risco para o desenvolvimento de TB na vida adulta(MacCabe *et al.*, 2010). Os autores concluíram que uma baixa *performance* escolar é um fator de risco para desenvolver esquizofrenia na vida adulta(MacCabe *et al.*, 2010). Entretanto, entre os indivíduos com TB, a distribuição das notas escolares e o risco de desenvolvimento de TB possui um padrão de forma em U, ou seja, tanto altas quanto baixas notas escolares aumentaram o risco para TB(MacCabe *et al.*, 2010). Esses achados possuem certas limitações, uma vez que, apenas homens foram recrutados para o estudo, não houve nenhuma medida de QI bem como avaliaram apenas aqueles que foram hospitalizados por episódio maníaco ou psicótico (MacCabe *et al.*, 2010). Assim, não incluíram pessoas com episódios hipomaníacos ou os que tiveram episódios maníacos sem hospitalização e, o mais importante epidemiologicamente, não houve mulheres no estudo. É uma importante limitação, pois a prevalência de TB-II é maior em mulheres que em homens e a prevalência de TB-I é igual entre os gêneros apesar de alguns dados controversos(Diflorio e Jones, 2010; Miller *et al.*, 2015). Também, clinicamente, mulheres têm mais episódios depressivos e mistos que podem contribuir com o atraso no diagnóstico(Diflorio e Jones, 2010; Miller *et al.*, 2015).

Corroborando com esses achados dessa coorte sueca, um estudo longitudinal com 1.049.607 homens evidenciou uma associação entre menor IQ e o risco de hospitalização por mania como também homens com altos escores nos testes de QI (Gale *et al.*, 2013). Essa associação em formato de U é mais evidente nos testes de habilidades verbais (Gale *et al.*, 2013). Um alto desempenho em testes de habilidades verbais aumentou significativamente em 41% o risco de hospitalização por mania e um pior desempenho aumentou o seu risco em 34%(Gale *et al.*, 2013). Os resultados de uma outra coorte sueca de registros hospitalares mostrou uma associação entre desempenho escolar e TB-I, porém essa associação foi maior entre pessoas com esquizofrenia(Kendler *et al.*, 2016). Nesse mesmo estudo, verificou-se que há uma diferença entre sexo entre desempenho escolar e TB-I, uma vez que essa associação foi mais evidente entre as mulheres que entre os

homens(Kendler *et al.*, 2016). Entre os homens, a distribuição desses dados foi muito mais plana, enquanto que, entre as mulheres, os baixos e altos desempenhos escolares apresentaram-se como risco para TB-I(Kendler *et al.*, 2016).

Ao contrário dessas evidências, uma coorte de nascimento com 1037 pessoas apontou que alto QI durante a infância aumentou as chances de episódios maníacos na vida adulta(Koenen *et al.*, 2009). Contudo, esse achado possui certas limitações, haja vista que apenas oito pessoas tiveram episódios de mania ao longo da vida e não houve participantes com episódios hipomaníacos, dificultando a generalização dos achados(Koenen *et al.*, 2009). Um estudo transversal com 494 pessoas com TB-I indicou que este grupo possui 1.88 maiores chances de completar altos níveis educacionais apesar de terem menor QI depois do início do transtorno quando comparado aos sujeitos sem transtornos mentais(Vreeker *et al.*, 2016). Ao contrário, sujeitos com esquizofrenia apresentaram menores níveis educacionais que pessoas com TB-I e indivíduos sem transtornos mentais (Vreeker *et al.*, 2016). Já uma meta-análise demonstrou que pessoas com TB apresentavam um pequeno déficit no funcionamento intelectual pré-mórbido comparado aos controles, analisando estudos retrospectivos, mas o mesmo resultado não foi encontrado em estudos de coorte prospectivos(Trotta, Murray e MacCabe, 2015).

A literatura científica sobre esse tema permanece controversa, posto que outra coorte com 27 anos de acompanhamento usando informações de admissão hospitalar com uma amostra de 50.087 homens não achou nenhuma associação entre QI pré-mórbido e risco para episódios maníacos(Zammit *et al.*, 2004). Entretanto, o baixo QI estava relacionado com o risco de desenvolver esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo maior em homens(Zammit *et al.*, 2004). Não obstante, encontrou-se um moderado prejuízo cognitivo após o início dos episódios de humor(Zammit *et al.*, 2004).

Tais achados, apesar de controversos, podem indicar a presença de alterações neurodesenvolvimentais na fisiopatologia do TB, sendo o QI um importante marcador do neurodesenvolvimento(Kloiber *et al.*, 2020). Recentemente, foi proposto um modelo neurodesenvolvimental do TB, apontando que fatores genéticos e insultos ambientais durante o desenvolvimento intrauterino podem impactar no amadurecimento cerebral de pessoas com TB(Kloiber *et al.*, 2020). Adicionados a isso, fatores estressantes em períodos críticos do neurodesenvolvimento após o nascimento podem ter impactos negativos na maturação neurológica como estresse precoce, baixa vitamina D e uso de cannabis(Kloiber *et al.*, 2020).

Comparar esquizofrenia e TB pode lançar luz para a caracterização do curso cognitivo das pessoas com TB, pois ambos compartilham de certos elementos fenotípicos e genotípicos. Em uma meta-análise avaliando desempenho cognitivo de pessoas com TB e esquizofrenia antes e após o primeiro episódio de humor/psicótico, apontou-se para direção de que pessoas com esquizofrenia apresentam déficits cognitivos pré-mórbidos significativos e um severo comprometimento após o início do transtorno (Trotta, Murray e MacCabe, 2015). O prejuízo cognitivo pré-mórbido em pessoas com TB parece ser bem menor comparado às pessoas com esquizofrenia (Trotta, Murray e MacCabe, 2015). Após o primeiro episódio de humor, esse prejuízo possui um menor tamanho de efeito (Trotta, Murray e MacCabe, 2015). Todavia, ainda há uma escassez de estudos avaliando sujeitos com TB antes do seu início, ligando esses dados às alterações clínicas após o primeiro episódio de humor e acompanhá-los até o prosseguimento de um quadro crônico. Além disso, os déficits cognitivos podem ser intrínsecos ao TB, mas não se deve descartar a hipótese que eles podem estar associados a fatores de estilo de vida como uso de substâncias psicoativas, problemas de saúde física e/ou efeitos das medicações (Trotta, Murray e MacCabe, 2015; Zipursky, Reilly e Murray, 2013).

Em uma meta-análise comparando familiares de primeiro grau de sujeitos com esquizofrenia e TB, indicou que os familiares de primeiro grau de pessoas com esquizofrenia tiveram prejuízo em todos os domínios cognitivos e familiares de primeiro grau de participantes com TB possuíam alterações em velocidade de processamento, fluência verbal e funções executivas (Bora, 2017). Porém, não foi encontrada diferença de QI de familiares de primeiro grau de TB e voluntários sem transtornos, mas familiares de primeiro grau de esquizofrenia tiveram menor QI que familiares de TB (Bora, 2017). Outra meta-análise com 16 estudos incluindo 728 familiares de primeiro grau de indivíduos com TB e 865 participantes sem transtornos mentais sugere que os familiares apresentaram prejuízos em Teoria da Mente e reconhecimento emocional facial em relação ao grupo comparador (Bora e Özerdem, 2017).

Esses achados fornecem evidências para a hipótese de que as alterações neurocognitivas no TB podem ser um endofenótipo relacionado às mudanças no neurodesenvolvimento. Dessa forma, a identificação de alterações neurodesenvolvimentais no TB podem ser cruciais para a compreensão da fisiopatologia e o desenvolvimento de terapias que possam reverter ou retardar o curso do transtorno (Kloiber *et al.*, 2020).

5. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E TRANSTORNO BIPOLAR

Inteligência Artificial (IA) é um grande campo interdisciplinar, originalmente oriundo das Ciências da Computação, que visa *usar, compreender e construir* inteligência demonstrada por máquinas em contraste à inteligência humana (Nilsson, 1996). A área foi oficialmente criada na década de 50 por Allan Turing quando publicou seu artigo intitulado "*Computing Machinery and Intelligence*" (Turing, 1950). Os primeiros anos da área foram seguidos de grande entusiasmo na Academia, fortes campanhas publicitárias e altas expectativas dos usuários, mas logo foi suprimido pela falta de financiamento e a incapacidade de processamento dos computadores. Esse período ficou conhecido como "o inverno da Inteligência Artificial" (Oliveira, 2017). Porém, apenas nos anos 90, a IA entrou na sua fase primaveril com sua aplicação em diversos meios como logística, tradução automática, *sites* de busca, sistemas bancários, robótica, reconhecimento de voz e de face e diagnóstico médico.

Com o avanço tecnológico, alguns autores apontam que entramos na era do *Big Data*, uma vez que, a todo o momento, estamos produzindo dados por meio de satélites, câmeras de segurança, equipamentos de previsão do tempo, sismógrafos e, principalmente, pelo uso de *smartphones* com seus aplicativos de transações bancárias, redes sociais, geolocalização (Lantz, 2013). Essa quantidade de dados tenderá a crescer nos próximos anos com a ascensão da *Internet of things* (IoT) que consiste na transmissão de informações sem a necessidade da relação humano-humano ou humano-computador (Xia *et al.*, 2012). Somente é preciso que objetos, máquinas, pessoas ou animais possuam identificadores exclusivos (*unique identifiers* – UID) (Haller, 2010). Dessa maneira, a quantidade de dados coletados poderá crescer exponencialmente.

Então, *Big Data* é qualquer dado que possua a presença dos três "Vs" – volume, velocidade, variedade (Bhatt, Dey e Ashour, 2017). A primeira característica se refere à grande quantidade de dados gerados e armazenados para ser considerada *Big Data*. O segundo item é sobre a velocidade em que o dado é gerado e processado que, normalmente, ocorre em tempo real. As informações em *Big Data* são produzidas continuamente em contraste ao *small data* que possui um comportamento mais estático. Já a variedade dos dados consiste na presença de diversos tipos de informações (estruturadas, semi-estruturadas ou não-estruturadas) (Kitchin e McArdle, 2016). Porém, há outros elementos que caracterizam *Big Data*, diferenciando-o significativamente dos dados epidemiológicos e estatísticos tradicionais, dentre eles a *exaustividade*. Esta pode ser

compreendida pela a coleta de informações de todo um sistema ($n=todos$) ao invés de uma amostra populacional(Kitchin e McArdle, 2016).

Assim, *Machine Learning* (ML), uma área dentro da IA, surge como uma possibilidade de analisar essa enorme quantidade de dados. ML consiste em desenvolver algoritmos computacionais, transformando os dados em ações inteligentes (Lantz, 2013) Em outras palavras, ML busca fazer previsões ou decisões sem uma programação explícita para a execução de uma tarefa, apenas com as informações aprendidas anteriormente ou pela detecção de padrões dos dados. ML possui dois tipos de aprendizado: supervisionado e não-supervisionado. O aprendizado supervisionado ocorre quando se separa um banco de dados em treinamento e teste. A máquina aprende as informações no treinamento e, posteriormente, verifica-se o desempenho da máquina no banco de teste. Em termos práticos, no banco de treinamento, há uma coluna indicando o desfecho de interesse (ser ou não um bom pagador) para que a máquina consiga aprender como se comporta “bom pagador” e um “mau pagador” além das outras variáveis independentes. Já no banco de teste, não é apresentado à máquina o desfecho, apenas as variáveis independentes. Então, espera-se que a máquina consiga prever quem será um bom ou mau pagador apenas com as variáveis dependentes (Fig.1). O aprendizado supervisionado é aplicado em diversos problemas, por exemplo, em análise de créditos, detecção de fraudes e de doenças (Maes *et al.*, 2002; Yazici, 2020; Zhan *et al.*, 2018).

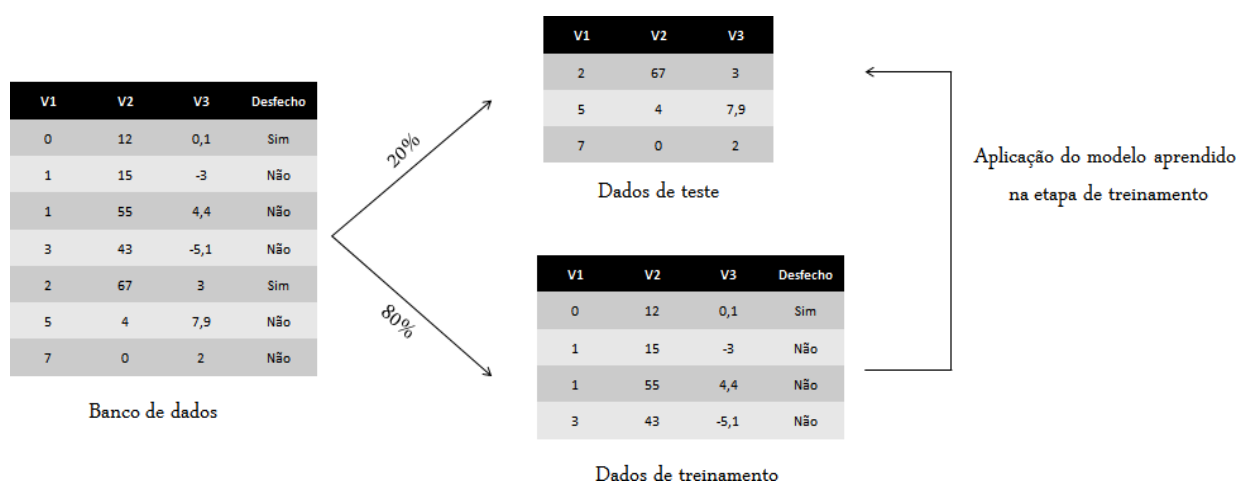


Figura 1 – Modelo explicativo de um protocolo padrão de *supervised machine learning*

Já o aprendizado não-supervisionado não possui um desfecho para ser aprendido ao contrário do aprendizado supervisionado, ou seja, identifica padrões desconhecidos de uma base de dados sem uma variável dependente pré-existente. A partir das informações já coletadas, o algoritmo é capaz de agrupar observações similares e separar observações

distintas entre si (Fig. 2). Uma das aplicações desse método é no comportamento do consumidor ou no estudo de subtipos de transtornos psiquiátricos de caráter heterogêneo como o Transtorno Bipolar (TB) (Kachamas *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020).

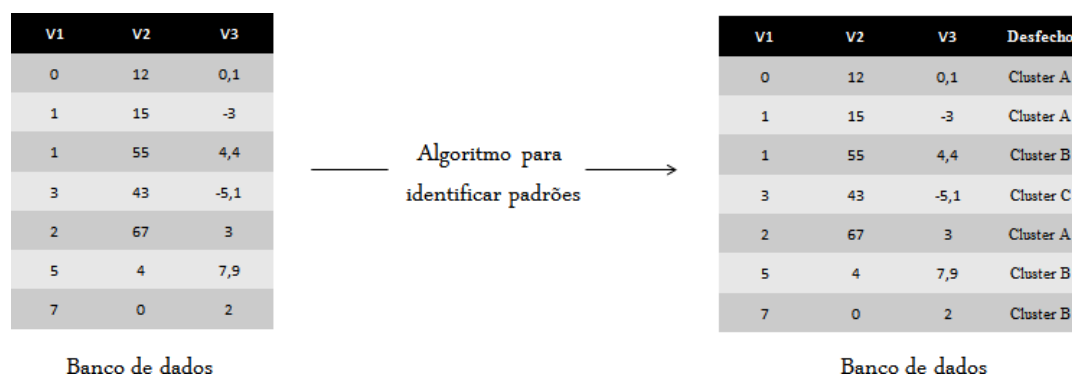


Figura 2 - Modelo explicativo de um protocolo padrão de *unsupervised machine learning*

O uso de técnicas de ML vem sendo utilizado nos últimos anos na pesquisa do TB. Uma recente revisão sistemática avaliando 51 artigos científicos sobre TB e ML encontrou que a maioria dos estudos avaliava neuroimagem estrutural ou funcional por meio de algoritmos de classificação (aprendizado supervisionado) para distinguir TB de esquizofrenia, depressão unipolar e pessoas sem transtornos mentais. Ademais, os autores encontraram também estudos genéticos, medidas de eletroencefalograma, biomarcadores e estudos neuropsicológicos aplicando algoritmos supervisionados e não-supervisionados (Librenza-Garcia *et al.*, 2017). Eles sugerem que as técnicas de ML podem ser clinicamente relevantes para identificar os sujeitos em risco para o desenvolvimento de TB e, dessa forma, permitir a implementação de intervenções personalizadas (Librenza-Garcia *et al.*, 2017).

Outra aplicação clínica seria o uso desses algoritmos para prever resposta ao tratamento o que auxiliaria o clínico, por exemplo, na prescrição acurada de uma medicação e diminuir o risco envolvendo abordagens tentativa-e-erro, reduzindo o tempo até que o paciente responda adequadamente a uma medicação psiquiátrica (Cao *et al.*, 2020; Passos *et al.*, 2019). Para isso, os ensaios clínicos controlados e randomizados necessitariam mudar suas abordagens focadas em diferenças estatisticamente significativas entre grupos para uma perspectiva focada na probabilidade de um sujeito responder a uma medicação psiquiátrica ou uma intervenção psicossocial (Passos *et al.*, 2019). Além disso, torna-se crucial a coleta

de dados com alta validade ecológica como *real-time data* usando *smartphones* e outros equipamentos eletrônicos e não apenas dados coletados em específicos períodos de tempo (Rutledge, Chekroud e Huys, 2019). Entretanto, não significa que os pesquisadores deverão abandonar a *theory-driven approach* para favorecer apenas a *data-driven approach* ou abordagem preditiva (Gabrieli, Ghosh e Whitfield-Gabrieli, 2015; Rutledge, Chekroud e Huys, 2019). Há uma falsa dicotomia entre elas, mas, na realidade, ambas são complementares e sua aplicação dependerá da pergunta do investigador (Rutledge, Chekroud e Huys, 2019).

Os algoritmos usados em uma *data-driven approach* possuem uma limitação, uma vez que são céticos em relação à natureza dos dados analisados e sobre o que já está ou não estabelecido na ciência, mas cabe ao cientista desenvolver um modelo de ML baseado no que já foi previamente conhecido na literatura científica (Huys, Maia e Frank, 2016; Rutledge, Chekroud e Huys, 2019). Ademais, os pesquisadores não devem confundir um modelo preditivo de ML com um modelo de associação, da mesma forma que correlações não indicam causalidade (Bzdok, Varoquaux e Steyerberg, 2021; Gabrieli, Ghosh e Whitfield-Gabrieli, 2015). São perspectivas que não são mutuamente excludentes, porém não são intercambiáveis, uma vez que servem para objetivos epistemologicamente distintos (Breiman, 2001; Bzdok, Varoquaux e Steyerberg, 2021).

Os modelos inferenciais possuem alta transparência em relação à interpretabilidade dos achados e baixa capacidade preditiva, já os modelos preditivos possuem baixa interpretabilidade e elevado poder preditivo (Bzdok, Altman e Krzywinski, 2018; Bzdok, Varoquaux e Steyerberg, 2021). Um exemplo disso seriam os modelos baseados em regressões lineares simples amplamente usados em abordagens inferenciais, enquanto que os algoritmos de *deep neural network* são aplicados para previsões. O primeiro modelo é altamente interpretável ao contrário do segundo, porém o primeiro é inadequado para previsões (Bzdok, Varoquaux e Steyerberg, 2021).

Dessa forma, já há esforços no desenvolvimento de modelos de ML para predição de resposta ao tratamento ou na predição de efeitos colaterais como demonstrado em uma coorte com 5700 sujeitos que estratificou o risco de desenvolver insuficiência renal devido ao uso de lítio (Castro *et al.*, 2016). Nesse estudo, o modelo teve boas medidas de desempenho com uma área sob a curva ROC superior a 81% e identificou-se que uso de antipsicóticos de primeira geração, uso de lítio mais de uma vez por dia e concentrações de lítio acima de 0.6mEq/L foram importantes para o risco de insuficiência renal (Castro *et*

al., 2016). No entanto, até a publicação da força-tarefa da *International Society for Bipolar Disorder*, não havia nenhum estudo usando técnicas de ML para prever o surgimento de TB em estudos longitudinais (Passos *et al.*, 2019). Até então, os artigos avaliando predição de risco de diagnóstico de TB utilizavam modelos de regressão logística e não algoritmos de ML (Birmaher *et al.*, 2018; Hafeman *et al.*, 2016).

Outra aplicabilidade dos modelos de ML é a identificação de subgrupos de pessoas com TB ou identificação de determinadas similaridades entre TB e outros transtornos mentais como esquizofrenia (Lee *et al.*, 2017). Isso é clinicamente relevante haja vista a diversidade sintomatológica e cognitiva do TB, pois sua heterogeneidade fenotípica e genotípica são uma barreira para a compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos (Passos *et al.*, 2019). Muitos estudos estão focados em identificar diferentes *clusters* cognitivos do TB (Burdick *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2019; Rabelo-da-Ponte *et al.*, 2020; Van Rheenen *et al.*, 2017). Há também iniciativas para investigar heterogeneidade funcional em pessoas com TB na fase eufímica, pois, mesmo sem estarem em episódios de humor, cerca de 30 a 60% dos sujeitos não recuperam sua capacidade funcional após o episódio de humor (MacQueen, Trevor Young e Joffe, 2001; Solé *et al.*, 2018).

No cenário atual, esses estudos se encontram ainda em fase de prova de conceito com pequeno tamanho amostral, carecendo de validade externa (Librenza-Garcia *et al.*, 2017). Os futuros estudos necessitarão validar seus modelos preditivos em amostras independentes, usar variáveis coletadas em tempo real associadas à multi-Omics e outras variáveis de diferentes clínico e biológico, permitindo a translação desses modelos para a prática clínica (Librenza-Garcia *et al.*, 2017). Mesmo assim, o uso dessas técnicas possibilitarão a transição de uma perspectiva homogênea sobre o TB para um estágio de medicina de precisão, englobando dados oriundos de distintos níveis explicativos, caracterizando-os com maior exatidão e, então, desenvolver tratamentos personalizados (Salagre *et al.*, 2018). Vale salientar que os usos dessas ferramentas não substituirão a importância do clínico na avaliação de saúde mental, mas será apenas mais um instrumento que o auxiliarão nas tomadas de decisão clínica como seleção de tratamento, estratégias de prevenção e prognóstico (Librenza-Garcia *et al.*, 2017).

6. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a complexidade em detectar precocemente o TB bem como identificar o papel

do QI e do desempenho escolar como fatores de risco de TB comparando tipo I e tipo II, posto que poucos estudos os comparam, foi realizado esse trabalho usando dados clínicos e sócio-demográficos de uma coorte de nascimentos com 22 anos de seguimento.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo geral

Desenvolver modelos preditivos baseados em ML para detectar precocemente pessoas com TB e investigar o papel de duas medidas de inteligência (QI e número de reprovações escolares) como marcadores de risco pré-mórbidos de TB em uma coorte de nascimentos com 22 anos de seguimento.

7.2 Objetivos específicos

- Identificar precocemente pessoas que desenvolverão Transtorno Bipolar em uma coorte de nascimentos através de técnicas de ML.
- Estratificar o risco dos participantes em desenvolver Transtorno Bipolar aos 22 anos de idade.
- Investigar o papel do QI antes do diagnóstico formal de TB tipo I e II.
- Analisar o número de reprovações escolares como um marcador para o desenvolvimento do TB tipo I e II.

8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A presente pesquisa foi realizada seguindo as resoluções do Conselho Nacional de Saúde, exigindo assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido com explicações claras em relação aos riscos e benefícios da participação dos sujeitos na pesquisa. Ademais, a pesquisa foi aprovada no comitê de ética da Universidade Federal de Pelotas. A análise dos dados foi realizada usando a anonimização dos voluntários.

9. ARTIGOS DA TESE

9.1 Artigo publicado

10. PRÊMIOS E EDITAIS

Nome	Instituição	Ano	Observação
Doutora do sanduíche	Erasmus Programme	2021	Desenvolvido e obtido durante o doutorado
International Travel Grant Award	International Brain Research Organization (IBRO)	2020	Desenvolvido e obtido durante o doutorado
Samuel Gershon Junior Investigator Awards	International Society for Bipolar Disorders (ISBD)	2019	Obtido durante o doutorado devido à pesquisa do mestrado

11. DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA

Nome da entrevista	Jornal	Ano	Endereço
Doctors develop system which can predict Bipolar Disorder 4 years before onset	European College of Neuropsychopharmacology	2020	https://www.ecnp.eu/Informationandnews/ecnp-press-office/congress-press-release
Novel Tool May Predict Bipolar Disorder Long Before Onset	MedScape	2020	https://www.medscape.com/viewarticle/937644#vp_1
Estudo observa brasileiros por 22 anos e cria sistema para prever transtorno bipolar	G1	2020	https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2020/09/14/estudo-observa-brasileiros-por-22-anos-e-cria-sistema-para-prever-transtorno-bipolar.ghtml

Egresso da UFC faz parte de grupo que mostrou eficácia do plasma convalescente no tratamento de pacientes com covid-19	UFC notícias	2020	https://egressos.ufc.br/2020/09/11/egresso-da-ufc-faz-parte-de-grupo-que-mostrou-eficacia-do-uso-do-plasma-convalescente-no-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/
Pesquisa usa ferramenta virtual para prever suicídio	Record TV	2018	https://www.recordtvrs.com.br/rio-grande-record/videos/pesquisa-usa-ferramenta-virtual-para-prever-suicidio-31102018

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese de doutorado teve como resultado a produção de dois artigos científicos. O primeiro foi publicado pela *Acta Psychiatrica Scandinavica* e o segundo está em revisão na *Psychological Medicine*. O primeiro artigo cujo título é "**Early identification of bipolar disorder among young adults – a 22-year community birth cohort**" teve como objetivo identificar precocemente TB em uma coorte de nascimentos. Foram avaliados 3810 sujeitos na visita de 22 anos de idade, mas foram incluídos, nesse artigo científico, 3778 participantes. Através de algoritmos de ML, foi possível detectar pessoas que desenvolverão TB quatro anos antes do diagnóstico, isto é, na coleta de dados realizada aos 18 anos de idade. O modelo de ML teve boas medidas de desempenho, ou seja, o algoritmo foi capaz de prever adequadamente quem terá TB quatro anos antes do diagnóstico formal. Dentre as variáveis mais importantes para identificá-los precocemente foi risco de suicídio, diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada, abuso físico parental, problemas financeiros e entre outros. Posteriormente, foram estratificados os indivíduos em alto e baixo risco de desenvolver TB a partir das probabilidades preditas pelo modelo e achou-se que os sujeitos em alto risco, na visita de 22 anos, apresentavam sintomas de anedonia e usaram drogas como MDMA e opióides no último ano.

Do ponto de vista clínico, é altamente relevante o desenvolvimento de instrumentos para diagnóstico precoce do TB, uma vez que há uma lacuna entre o primeiro episódio de humor e o início do tratamento adequado. Esse período está associado há maiores chances de

mortes por suicídio e longos períodos sem receber o tratamento adequado podem estar associado a piores desfechos funcionais e maior refratariedade ao tratamento (Gonda *et al.*, 2012; Passos *et al.*, 2016). Dessa forma, sua identificação precoce possibilitará a aplicação de intervenções preventivas com o objetivo de reduzir o risco de desfechos desfavoráveis associados ao TB quando não tratado adequadamente. Futuros estudos devem replicar esses achados em amostra independentes oriundas de diferentes países, maiores períodos de acompanhamento bem como adicionar variáveis de distintos níveis biológicos como neuroimagem estruturais e funcionais, escores de risco poligênico e multi-omics. Assim, poder-se-á ter uma avaliação global das pessoas com TB e desenvolver modelos de IA com maior acurácia e menor falso negativo.

O segundo artigo é intitulado **“Premorbid intelligence quotient and school failure as risk markers for bipolar disorder and major depressive disorder”** e está em *under review* no periódico *Psychological Medicine*. Um dos principais achados foi que ter um QI baixo ou limítrofe aos 18 anos e número de repetência escolar foi um marcador de risco para o desenvolvimento de TB aos 22 anos de idade, ou seja, quatro anos antes do diagnóstico, enquanto que um QI alto foi um marcador de risco para Transtorno Depressivo Maior, mas não o número de repetência escolar. O número de repetência escolar e o QI baixo ou limítrofe foram marcadores de risco para TB-I e não para TB-II.

Ademais, compreender o funcionamento cognitivo pré-mórbido permite o desenvolvimento de terapêuticas focadas na reabilitação cognitiva e psicossocial dessas pessoas bem como no aperfeiçoamento de intervenções biológicas que possam ter um efeito na cognição. É crucial que haja mais estudos longitudinais de coortes de nascimentos para investigar todo percurso clínico e cognitivo de pessoas com TB antes e após o primeiro episódio de humor, pois permanece inconclusivo se os prejuízos neuropsicológicos após o início do transtorno são devidos aos episódios de humor ou se essas pessoas apresentam déficits pré-mórbidos ou se é uma combinação destes fatores.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANASTASI, A.; URBINA, S. **Tests psicológicos**. [s.l.] Pearson Educación, 1998.
- ANCÍN, I. *et al.* **Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder***Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01532.x>>
- ARANGO, C.; FRAGUAS, D.; PARELLADA, M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. **Schizophrenia bulletin**, v. 40 Suppl 2, p. S138–46, mar. 2014.
- AXELSON, D. *et al.* Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. **The American journal of psychiatry**, v. 172, n. 7, p. 638–646, jul. 2015.
- AYANO, G.; MARAVILLA, J. C.; ALATI, R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 248, p. 185–197, 1 abr. 2019.
- AZEVEDO CARDOSO, T. DE; JANSEN, K.; MONDIN, T. C.; PEDROTTI MOREIRA, F.; LIMA BACH, S. DE; SILVA, R. A. DA; MATTOS SOUZA, L. D. DE; BALANZÁ-MARTÍNEZ, V.; FREY, B. N.; KAPCZINSKI, F. Lifetime cocaine use is a potential predictor for conversion from major depressive disorder to bipolar disorder: A prospective study. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 74, n. 8, p. 418–423, ago. 2020.
- BAHORIK, A. L.; NEWHILL, C. E.; EACK, S. M. Characterizing the longitudinal patterns of substance use among individuals diagnosed with serious mental illness after psychiatric hospitalization. **Addiction**, v. 108, n. 7, p. 1259–1269, jul. 2013.
- BEARDEN, C. E.; GLAHN, D. C.; SERAP MONKUL, E.; BARRETT, J.; NAJT, P.; VILLARREAL, V.; SOARES, J. C. **Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression***Psychiatry Research*, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.010>>
- BHATT, C.; DEY, N.; ASHOUR, A. S. (EDS.). **Internet of Things and Big Data Technologies for Next Generation Healthcare**. [s.l.] Springer, Cham, 2017.
- BIRMAHER, B. *et al.* **A Risk Calculator to Predict the Individual Risk of Conversion From Subthreshold Bipolar Symptoms to Bipolar Disorder I or II in Youth***Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2018.05.023>>
- BORA, E. **A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder***European Psychiatry*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.003>>
- BORA, E.; ÖZERDEM, A. **Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis***European Neuropsychopharmacology*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.009>>
- BORA, E.; VAHIP, S.; AKDENIZ, F.; GONUL, A. S.; ERYAVUZ, A.; OGUT, M.; ALKAN, M. **The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients***Bipolar Disorders*, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00469.x>>
- BREIMAN, L. **Statistical Modeling: The Two Cultures (with comments and a rejoinder by the author)***Statistical Science*, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1214/ss/1009213726>>
- BURDICK, K. E.; RUSSO, M.; FRANGOU, S.; MAHON, K.; BRAGA, R. J.; SHANAHAN, M.; MALHOTRA, A. K. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. **Psychological medicine**, v. 44, n. 14, p.

3083–3096, out. 2014.

BZDOK, D.; ALTMAN, N.; KRZYWINSKI, M. **Statistics versus machine learning***Nature Methods*, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.4642>>

BZDOK, D.; VAROQUAUX, G.; STEYERBERG, E. W. **Prediction, Not Association, Paves the Road to Precision Medicine***JAMA Psychiatry*, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2549>>

CAO, B.; CHO, R. Y.; CHEN, D.; XIU, M.; WANG, L.; SOARES, J. C.; ZHANG, X. Y. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity. *Molecular psychiatry*, v. 25, n. 4, p. 906–913, abr. 2020.

CARDOSO, T.; BAUER, I. E.; MEYER, T. D.; KAPCZINSKI, F.; SOARES, J. C. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current psychiatry reports*, v. 17, n. 9, p. 75, set. 2015.

CASTRO, V. M.; ROBERSON, A. M.; MCCOY, T. H.; WISTE, A.; CAGAN, A.; SMOLLER, J. W.; ROSENBAUM, J. F.; OSTACHER, M.; PERLIS, R. H. Stratifying Risk for Renal Insufficiency Among Lithium-Treated Patients: An Electronic Health Record Study. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 4, p. 1138–1143, mar. 2016.

COSTA, S. C. DA; PASSOS, I. C.; LOWRI, C.; SOARES, J. C.; KAPCZINSKI, F. Refractory bipolar disorder and neuroprogression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, v. 70, p. 103–110, 3 out. 2016.

CRADDOCK, N.; JONES, I. **Review article Genetics of bipolar disorder***The Science of Mental Health*, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4324/9781315054308-4>>

DAGANI, J.; SIGNORINI, G.; NIELSSEN, O.; BANI, M.; PASTORE, A.; GIROLAMO, G. DE; LARGE, M. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, v. 62, n. 4, p. 247–258, abr. 2017.

DIFLORIO, A.; JONES, I. **Is sex important? Gender differences in bipolar disorder***International Review of Psychiatry*, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>>

DUBOW, A.; MELUN, J.-P.; JUSTER, R.-P. **Allostatic load: Implications for the pathophysiology, evolution, and treatment of bipolar disorder***Neurobiology of Bipolar Disorder*, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-819182-8.00021-1>>

DUFFY, A.; HORROCKS, J.; DOUCETTE, S.; KEOWN-STONEMAN, C.; MCCLOSKEY, S.; GROF, P. **The developmental trajectory of bipolar disorder***British Journal of Psychiatry*, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126706>>

DUFFY, A.; VANDELEUR, C.; HEFFER, N.; PREISIG, M. The clinical trajectory of emerging bipolar disorder among the high-risk offspring of bipolar parents: current understanding and future considerations. *International journal of bipolar disorders*, v. 5, n. 1, p. 37, 22 nov. 2017.

DUKE, P.; HOCHMAN, G. **A Brilliant Madness: Living with Manic-depressive Illness**. [s.l.] Bantam, 1992.

FORNARO, M.; CARVALHO, A. F.; FUSCO, A.; ANASTASIA, A.; SOLMI, M.; BERK, M.; SIM, K.; VIETA, E.; BARTOLOMEIS, A. DE. **The concept and management of acute episodes of treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials***Journal of Affective Disorders*, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.109>>

FORNARO, M.; DE BERARDIS, D.; KOSHY, A. S.; PERNA, G.; VALCHERA, A.; VANCAMPFORT, D.; STUBBS, B. Prevalence and clinical features associated with bipolar

disorder polypharmacy: a systematic review. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 12, p. 719–735, 31 mar. 2016.

FREY, B. N.; VIGOD, S.; AZEVEDO CARDOSO, T. DE; LIBRENZA-GARCIA, D.; FAVOTTO, L.; PEREZ, R.; KAPCZINSKI, F. The Early Burden of Disability in Individuals With Mood and Other Common Mental Disorders in Ontario, Canada. **JAMA network open**, v. 3, n. 10, p. e2020213, 1 out. 2020.

GABRIELI, J. D. E.; GHOSH, S. S.; WHITFIELD-GABRIELI, S. Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. **Neuron**, v. 85, n. 1, p. 11–26, 7 jan. 2015.

GALE, C. R.; BATTY, G. D.; MCINTOSH, A. M.; PORTEOUS, D. J.; DEARY, I. J.; RASMUSSEN, F. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 2, p. 190–194, fev. 2013.

GOLDSTEIN, B. I.; SHAMSEDEEN, W.; AXELSON, D. A.; KALAS, C.; MONK, K.; BRENT, D. A.; KUPFER, D. J.; BIRMAHER, B. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 4, p. 388–396, abr. 2010.

GONDA, X.; POMPILI, M.; SERAFINI, G.; MONTEBOVI, F.; CAMPI, S.; DOME, P.; DULEBA, T.; GIRARDI, P.; RIHMER, Z. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. **Journal of affective disorders**, v. 143, n. 1-3, p. 16–26, 20 dez. 2012.

HAFEMAN, D. M. *et al.* Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. **The American journal of psychiatry**, v. 173, n. 7, p. 695–704, 1 jul. 2016.

HALLER, S. The things in the internet of things. **Poster at the (IoT 2010). Tokyo, Japan, November**, v. 5, n. 8, p. 26–30, 2010.

HUYS, Q. J. M.; MAIA, T. V.; FRANK, M. J. Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. **Nature neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 404–413, mar. 2016.

JENSEN, J. H.; KNORR, U.; VINBERG, M.; KESSING, L. V.; MISKOWIAK, K. W. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. **Journal of affective disorders**, v. 205, p. 378–386, 15 nov. 2016.

JOHNSON, S. L.; MURRAY, G.; FREDRICKSON, B.; YOUNGSTROM, E. A.; HINSHAW, S.; BASS, J. M.; DECKERSBACH, T.; SCHOOLER, J.; SALLOUM, I. **Creativity and bipolar disorder: Touched by fire or burning with questions? Clinical Psychology Review**, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2011.10.001>>

KACHAMAS, P.; THE SCHOOL OF TECHNOPRENEURSHIP AND INNOVATION MANAGEMENT; GRADUATE SCHOOL; CHULALONGKORN UNIVERSITY; RD., 254 PHAYATHAI; BANGKOK, P.; THAILAND, 10330; AKKARADAMRONGRAT, S.; SINTHUPINYO, S.; CHANDRACHAI, A. **Application of Artificial Intelligent in the Prediction of Consumer Behavior from Facebook Posts Analysis International Journal of Machine Learning and Computing**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18178/ijmlc.2019.9.1.770>>

KAPCZINSKI, F.; DIAS, V. V.; KAUER-SANT'ANNA, M.; FREY, B. N.; GRASSI-OLIVEIRA, R.; COLOM, F.; BERK, M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 9, n. 7, p. 957–966, jul. 2009.

KENDLER, K. S.; OHLSSON, H.; MEZUK, B.; SUNDQUIST, K.; SUNDQUIST, J. A Swedish National Prospective and Co-relative Study of School Achievement at Age 16, and Risk for Schizophrenia, Other Nonaffective Psychosis, and Bipolar Illness. **Schizophrenia**

bulletin, v. 42, n. 1, p. 77–86, jan. 2016.

KIM, S.-W.; DODD, S.; BERK, L.; KULKARNI, J.; CASTELLA, A. DE; FITZGERALD, P. B.; KIM, J.-M.; YOON, J.-S.; BERK, M. **Impact of Cannabis Use on Long-Term Remission in Bipolar I and Schizoaffective Disorder** *Psychiatry Investigation*, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4306/pi.2015.12.3.349>>

KITCHIN, R.; MCARDLE, G. What makes Big Data, Big Data? Exploring the ontological characteristics of 26 datasets. **Big Data & Society**, v. 3, n. 1, p. 2053951716631130, 1 jun. 2016.

KLOIBER, S.; ROSENBLAT, J. D.; HUSAIN, M. I.; ORTIZ, A.; BERK, M.; QUEVEDO, J.; VIETA, E.; MAES, M.; BIRMAHER, B.; SOARES, J. C.; CARVALHO, A. F. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 112, p. 213–226, maio 2020.

KOENEN, K. C.; MOFFITT, T. E.; ROBERTS, A. L.; MARTIN, L. T.; KUBZANSKY, L.; HARRINGTON, H.; POULTON, R.; CASPI, A. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. **The American journal of psychiatry**, v. 166, n. 1, p. 50–57, jan. 2009.

LALLI, M.; BROUILLETTE, K.; KAPCZINSKI, F.; AZEVEDO CARDOSO, T. DE. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: A systematic review. **Journal of psychiatric research**, v. 144, p. 285–295, dez. 2021.

LANTZ, B. **Machine Learning with R**. [s.l.] Packt Publishing Ltd, 2013.

LAU, P.; HAWES, D. J.; HUNT, C.; FRANKLAND, A.; ROBERTS, G.; MITCHELL, P. B. Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. **European child & adolescent psychiatry**, v. 27, n. 7, p. 823–837, jul. 2018.

LEE, J.; RIZZO, S.; ALTSHULER, L.; GLAHN, D. C.; MIKLOWITZ, D. J.; SUGAR, C. A.; WYNN, J. K.; GREEN, M. F. Deconstructing Bipolar Disorder and Schizophrenia: A cross-diagnostic cluster analysis of cognitive phenotypes. **Journal of affective disorders**, v. 209, p. 71–79, fev. 2017.

LEWANDOWSKI, K. E.; COHEN, B. M.; ONGUR, D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. **Psychological medicine**, v. 41, n. 2, p. 225–241, fev. 2011.

LIBRENZA-GARCIA, D.; KOTZIAN, B. J.; YANG, J.; MWANGI, B.; CAO, B.; LIMA, L. N. P.; BERMUDEZ, M. B.; BOEIRA, M. V.; KAPCZINSKI, F.; PASSOS, I. C. **The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: A systematic review** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.004>>

LIMA, F.; RABELO-DA-PONTE, F. D.; BÜCKER, J.; CZEPIELEWSKI, L.; HASSE-SOUSA, M.; TELESKA, R.; SOLÉ, B.; REINARES, M.; VIETA, E.; ROSA, A. R. Identifying cognitive subgroups in bipolar disorder: A cluster analysis. **Journal of affective disorders**, v. 246, p. 252–261, 1 mar. 2019.

MACCABE, J. H.; LAMBE, M. P.; CNATTINGIUS, S.; SHAM, P. C.; DAVID, A. S.; REICHENBERG, A.; MURRAY, R. M.; HULTMAN, C. M. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 196, n. 2, p. 109–115, fev. 2010.

MACQUEEN, G. M.; TREVOR YOUNG, L.; JOFFE, R. T. **A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder** *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00059.x>>

MAES, S.; TUYLS, K.; VANSCHOENWINKEL, B.; MANDERICK, B. **Credit card fraud detection using Bayesian and neural networks** *Proceedings of the 1st international naíso congress on neuro fuzzy technologies*. **Anais...**2002

MARANGONI, C.; HERNANDEZ, M.; FAEDDA, G. L. The role of environmental

exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. **Journal of affective disorders**, v. 193, p. 165–174, 15 mar. 2016.

MICHALAK, E. E.; MURRAY, G.; YOUNG, A. H.; LAM, R. W. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. **CNS drugs**, v. 22, n. 5, p. 389–406, 2008.

MILLER, L. J.; GHADIALI, N. Y.; LARUSSO, E. M.; WAHLEN, K. J.; AVNI-BARRON, O.; MITTAL, L.; GREENE, J. A. Bipolar disorder in women. **Health care for women international**, v. 36, n. 4, p. 475–498, 2015.

NILSSON, N. J. **Artificial intelligence: A modern approach** *Artificial Intelligence*, 1996. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0004-3702\(96\)00007-0](http://dx.doi.org/10.1016/0004-3702(96)00007-0)>

OLDIS, M.; MURRAY, G.; MACNEIL, C. A.; HASTY, M. K.; DAGLAS, R.; BERK, M.; CONUS, P.; COTTON, S. M. Trajectory and predictors of quality of life in first episode psychotic mania. **Journal of affective disorders**, v. 195, p. 148–155, maio 2016.

OLIVEIRA, A. **The Quest for Intelligent Machines** *The Digital Mind*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7551/mitpress/9780262036030.003.0005>>

PARBOOSING, R.; BAO, Y.; SHEN, L.; SCHAEFER, C. A.; BROWN, A. S. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 677–685, jul. 2013.

PASSOS, I. C. *et al.* Machine learning and big data analytics in bipolar disorder: A position paper from the International Society for Bipolar Disorders Big Data Task Force. **Bipolar disorders**, v. 21, n. 7, p. 582–594, nov. 2019.

PASSOS, I. C.; MWANGI, B.; VIETA, E.; BERK, M.; KAPCZINSKI, F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 134, n. 2, p. 91–103, ago. 2016.

POOLE, R. “**Kind of Blue**”: Creativity, mental disorder and jazz **British Journal of Psychiatry**, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.183.3.193>>

RABELO-DA-PONTE, F. D.; LIMA, F. M.; MARTINEZ-ARAN, A.; KAPCZINSKI, F.; VIETA, E.; ROSA, A. R.; KUNZ, M.; CZEPIELEWSKI, L. S. Data-driven cognitive phenotypes in subjects with bipolar disorder and their clinical markers of severity. **Psychological medicine**, p. 1–8, 14 out. 2020.

RUTLEDGE, R. B.; CHEKROUD, A. M.; HUYS, Q. J. Machine learning and big data in psychiatry: toward clinical applications. **Current opinion in neurobiology**, v. 55, p. 152–159, abr. 2019.

SALAGRE, E.; DODD, S.; AEDO, A.; ROSA, A.; AMORETTI, S.; PINZON, J.; REINARES, M.; BERK, M.; KAPCZINSKI, F. P.; VIETA, E.; GRANDE, I. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. **Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation**, v. 9, p. 641, 29 nov. 2018.

SCHAFFER, A. *et al.* International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. **Bipolar disorders**, v. 17, n. 1, p. 1–16, fev. 2015.

SOLÉ, B. *et al.* Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 137, n. 6, p. 516–527, jun. 2018.

SONG, J.; KUJA-HALKOLA, R.; SJÖLANDER, A.; BERGEN, S. E.; LARSSON, H.; LANDÉN, M.; LICHTENSTEIN, P. Specificity in Etiology of Subtypes of Bipolar Disorder: Evidence From a Swedish Population-Based Family Study. **Biological psychiatry**, v. 84, n. 11, p. 810–816, 1 dez. 2018.

TROTТА, A.; MURRAY, R. M.; MACCABE, J. H. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. **Psychological medicine**, v. 45, n. 2, p. 381–394, jan. 2015.

TSE, S.; CHAN, S.; NG, K. L.; YATHAM, L. N. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. **Bipolar disorders**, v. 16, n. 3, p. 217–229, maio 2014.

TURING, I. Computing machinery and intelligence-AM Turing. **Mind; a quarterly review of psychology and philosophy**, 1950.

VAN RHEENEN, T. E.; LEWANDOWSKI, K. E.; TAN, E. J.; OSPINA, L. H.; ONGUR, D.; NEILL, E.; GURVICH, C.; PANTELIS, C.; MALHOTRA, A. K.; ROSSELL, S. L.; BURDICK, K. E. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum. **Psychological medicine**, v. 47, n. 10, p. 1848–1864, jul. 2017.

VIETA, E.; BERK, M.; SCHULZE, T. G.; CARVALHO, A. F.; SUPPES, T.; CALABRESE, J. R.; GAO, K.; MISKOWIAK, K. W.; GRANDE, I. Bipolar disorders. **Nature reviews. Disease primers**, v. 4, p. 18008, 8 mar. 2018.

VREEKER, A. *et al.* **High educational performance is a distinctive feature of bipolar disorder: a study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls** **Psychological Medicine**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/s0033291715002299>>

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION; WHO STAFF. **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines**. [s.l.] World Health Organization, 1992.

XIA, F.; YANG, L. T.; WANG, L.; VINEL, A. Internet of things. **International Journal of Communication Systems**, v. 25, n. 9, p. 1101, 2012.

YAZICI, Y. **Approaches to Fraud Detection on Credit Card Transactions using Artificial Intelligence Methods** **Computer Science & Information Technology**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5121/csit.2020.101018>>

Y.W., C. E.; W., C. E. Y.; HALARI, R.; CHENG, K. M.; LEUNG, S. K.; YOUNG, A. H. **Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with Bipolar 1 Disorder** **Journal of Affective Disorders**, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.070>>

ZAMMIT, S.; ALLEBECK, P.; DAVID, A. S.; DALMAN, C.; HEMMINGSSON, T.; LUNDBERG, I.; LEWIS, G. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 4, p. 354–360, abr. 2004.

ZHAN, A. *et al.* Using Smartphones and Machine Learning to Quantify Parkinson Disease Severity: The Mobile Parkinson Disease Score. **JAMA neurology**, v. 75, n. 7, p. 876–880, 1 jul. 2018.

ZHANG, C.; XIAO, X.; LI, T.; LI, M. Translational genomics and beyond in bipolar disorder. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 186–202, jan. 2021.

ZIPURSKY, R. B.; REILLY, T. J.; MURRAY, R. M. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. **Schizophrenia bulletin**, v. 39, n. 6, p. 1363–1372, nov. 2013.