

**HABILIDADES COGNITIVAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS EM PACIENTES  
BIPOLARES TIPO I E CONTROLES**

Denise Balem Yates

Dissertação de Mestrado

**Porto Alegre/RS, 2008**

**HABILIDADES COGNITIVAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS EM PACIENTES  
BIPOLARES TIPO I E CONTROLES**

**Denise Balem Yates**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do Grau de Mestre em Psicologia  
Sob Orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Clarissa Marcelli Trentini e  
Co-orientação do Prof. Dr. Flávio Kapczinski

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Psicologia  
Programa de Pós-Graduação em Psicologia  
Fevereiro, 2008.**

## AGRADECIMENTOS

Esse estudo é fruto de um trabalho de equipe e interdisciplinar, feito em conjunto entre o grupo de pesquisa em avaliação psicológica orientado pela professora Clarissa Marcelli Trentini e o grupo de pesquisa em psiquiatria molecular coordenado pelo professor Flávio Kapczinski. Agradeço aos professores orientadores, Clarissa Marcelli Trentini e Flávio Kapczinski, por contribuírem cada um a sua maneira para a realização e aperfeiçoamento desse estudo, bem como para me estimular a atingir novas metas. À professora Clarissa agradeço pela leitura minuciosa, pela orientação nos momentos mais inusitados, pelo carinho e pelo apoio já anterior ao ingresso nesse curso de pós-graduação. Ao professor Flávio agradeço pela acolhida de portas abertas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pelos direcionamentos, que acabaram por me levar à Alemanha, lugar onde nunca imaginei que poderia vir a estudar.

Em relação ao mestrado-sanduíche, agradeço à psicóloga Sandra Dittmann, que apesar de não ter o título de professora, me ensinou muito nesse curto período de seis meses, tanto em termos de conteúdo quanto de afetividade. Agradeço também ao Professor Rolf Engel, que permitiu minha permanência na Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie da Ludwig-Maximilians-Universität de Munique, e à psicóloga Kristina Fast, que, com seus conhecimentos e disponibilidade, também contribuiu bastante para esse estudo. Agradeço também aos colegas da LMU, em especial à Petra Michl, Claudia Lange e Juliana Cardoso, pela receptividade e carinho, algo essencial para minha estada nesse país distante e tão diferente quanto interessante.

À relatora Denise Bandeira, agradeço pela leitura atenta e pelo apoio em tantas idas e vindas do projeto. Aos membros da banca de projeto, o professor Marcelo Fleck e o professor Maycoln Teodoro, pelas questões enriquecedoras e pelas respostas em momentos de dúvidas. Ao professor Paulo Abreu, que participou na banca de defesa de dissertação, pelas inúmeras e valiosas sugestões para a publicação do artigo. À estatística Vânia Naomi Hirakata, pelos esclarecimentos. E, de forma ampla, à UFRGS, pelo ensino gratuito e de qualidade, dado pelos mestres e colegas com quem estudei ao longo de minha trajetória acadêmica, e com aqueles professores que trabalhei em projetos de iniciação científica, a saber, a professora Liliane Froemming e o professor Henrique Caetano Nardi. Agradeço também à professora Renata Rosat e à professora Lisiane Bizarro, que me incentivaram a seguir a formação acadêmica, talvez inadvertidamente, com seus exemplos de empenho e dedicação.

Ainda no Brasil, a coleta de dados foi fruto de muito trabalho de diversas pessoas, em especial de duas colegas psicólogas e mestrandas, que coordenaram em conjunto essa

pesquisa: Júlia Jochims Schneider e Silvana Oliveira. Agradeço também aos alunos de graduação que participaram das avaliações psicológicas: Camila Rosa de Oliveira, Carina Manera, Carla Mallmann, Cristina Gerhardt, Fernanda D`Almeida Alves, Francéia Veiga Liedtke, Jaqueline de Carvalho Rodrigues, Letícia Alexandrini, Letícia Leuze Machado, Letícia Poggere, Mariana Potter e Murilo Ricardo Zibetti. Agradeço às psicólogas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Natália Soncini Kapczinski e Rita Prieb, e às professoras Jerusa Fumagalli de Salles e Rochele Paz Fonseca, que auxiliaram no desenvolvimento da pesquisa. Agradeço também à psicóloga e aluna de especialização e mestrado Flávia Wagner, por ser meu elo com a pesquisa no Brasil durante minha estada na Alemanha e pela disponibilidade e paciência de rever inúmeras vezes o banco de dados.

No Hospital de Clínicas, agradeço principalmente à farmacêutica Keila Maria Mendes Ceresér, braço direito na organização e desenvolvimento das pesquisas do grupo. Agradeço também aos bolsistas Laura Stertz e Gabriel Rodrigo Fries, pela disponibilidade e interesse. Ao grupo de pesquisas de Psiquiatria Molecular, agradeço pelo estímulo através da qualidade das pesquisas aí desenvolvidas, e pela cumplicidade criada ao longo de três anos de trabalho conjunto. Agradeço também ao meu primeiro aluno de iniciação científica, Bruno Graebin, pela curiosidade sobre o tema, algo gratificante para quem começa a ensinar.

E aos que ficam nos “bastidores” da manufatura de um trabalho acadêmico, os amigos e familiares, agradeço pelo carinho e compreensão. A minha mãe, pelo estímulo aos estudos e afetividade, ao meu pai pela paciência e apoio incondicional, a minha irmã pela amizade e incentivo. Ao meu avô pelo exemplo de persistência, aos meus tios e primos pela torcida e por auxiliarem minha família nesse período difícil em que estive ausente e que coincidiu com o falecimento de minha avó materna, a quem agradeço o cuidado. Aos meus amigos da faculdade, Josiane Pawlowski, Andrea Scisleski, Rafael Diehl e Vanessa Maurente, por me fazerem pensar, entre uma cerveja e outra, ou um e-mail e outro. À colega de mestrado Vivian Lago, pela amizade sincera e divertida. E principalmente ao meu marido e amigo Felipe, com quem conto em todos os momentos, mesmo à distância, buscando novos desafios, ou ao meu lado, lembrando-me o quão agradável a vida pode ser.

Por fim, mas não menos importante, agradeço às instituições de fomento que tornaram esse trabalho possível: o Conselho Nacional de Pesquisa Científica e o Programa AlBan. E principalmente, agradeço aos participantes da pesquisa, por se disponibilizarem pacientemente a responder inúmeras questões e avaliações. Espero que os resultados aqui apresentados possam contribuir para o entendimento desse transtorno que vêm se mostrando cada vez mais prevalente e nocivo à população.

## SUMÁRIO

	Página
Resumo .....	07
Abstract .....	08
Apresentação .....	09
CAPÍTULO I	
INTRODUÇÃO .....	10
1.1. O Transtorno do Humor Bipolar .....	13
1.1.1 Curso e Padrão Familiar do Transtorno do Humor Bipolar Tipo I .....	17
1.2. Cognição e o Transtorno do Humor Bipolar .....	18
1.3. Justificativa .....	20
1.4 Objetivos .....	20
CAPÍTULO II	
ARTIGO: Cognitive abilities and clinical variables in bipolar I patients and healthy controls .....	21
Abstract .....	22
Introduction .....	23
Methods .....	25
Participants .....	25
Clinical Assessment .....	25
Cognitive Assessment .....	26
Statistical Procedures .....	27
Results .....	28
Clinical and Psychosocial Variables .....	28
Cognitive Assessment .....	28
Discussion .....	33
Cognitive performance among groups .....	33
Relationship between clinical variables and cognitive performance .....	36
Tables .....	39
References .....	43
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	51

REFERÊNCIAS .....	53
-------------------	----

## ANEXOS

Anexo A. Aprovação pelo Comitê de Ética .....	59
Anexo B. Ficha de Dados para Pacientes .....	61
Anexo C. Ficha de Dados para Controles .....	62
Anexo D. Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton .....	63
Anexo E. Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton .....	68
Anexo F. Escala de Avaliação de Mania de Young .....	69
Anexo G. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pacientes .....	72
Anexo H. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Controles .....	73

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Demographic and clinical variables of the depressed and euthymic BD patients and the healthy control group .....	39
Tabela 2. Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III) results in depressed and euthymic bipolar patients and healthy controls .....	40
Tabela 3. Regression Coefficients of the linear stepwise regression analyses of euthymic bipolar I patients .....	41
Tabela 4. Regression Coefficients of the linear stepwise regression analyses of depressed bipolar I patients .....	42

## RESUMO

Estudos demonstram que os pacientes bipolares apresentam prejuízos cognitivos durante episódios de humor e períodos de eutímia. São objetivos deste estudo: comparar o desempenho de 31 bipolares eufímicos, 34 bipolares deprimidos e 31 controles saudáveis nos subtestes da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Terceira Edição; explorar quais variáveis clínicas influíram no desempenho desses subtestes; e investigar quais déficits relacionaram-se com atividade ocupacional. Os pacientes deprimidos tiveram performance inferior aos controles nos subtestes envolvendo material visual e memória de trabalho. Em um subteste de atenção e memória de trabalho ambos os grupos de pacientes apresentaram desempenho inferior aos controles. A performance em diversos subtestes foi negativamente associada à gravidade do transtorno nos dois grupos de pacientes. O uso de medicações mostrou-se relacionado à performance dos pacientes nos subtestes. Os pacientes deprimidos em atividade ocupacional também apresentaram melhor desempenho em diferentes tarefas cognitivas.

Palavras-Chave: Transtorno Bipolar; Cognição; Atividade Ocupacional.



**ABSTRACT**

Studies have demonstrated that bipolar patients display cognitive deficits during mood episodes and remission periods. This study had the following objectives: to compare the performance of 31 bipolar euthymic patients, 34 depressed bipolar patients and 31 healthy controls at the subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III); to explore which clinical variables had an influence in the performance of these subtests; and to investigate which deficits might be related to occupational activity. The depressed patients performed worse to the controls on the subtests involving visual material and working memory. In an attention and working memory subtest (Digit Span) both patient groups had a poorer performance than the controls. The performance on several subtests was negatively associated to the severity of the disorder in both patient groups. The use of medication was related with performance of the patients on the subtests. The depressed patients with occupational activity had also a better performance on different cognitive tasks.

Key-words: Bipolar Disorder; Cognition; Occupational Activity.

## APRESENTAÇÃO

O presente estudo surgiu do interesse em investigar as manifestações cognitivas do transtorno bipolar. O mesmo é fruto da iniciativa de trabalho conjunto entre dois grupos de pesquisa, a saber, o grupo coordenado pela professora Clarissa Marcelli Trentini, do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e o grupo orientado pelo professor Flávio Kapczinski no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital-escola da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Tendo em vista que essa é uma das primeiras pesquisas fruto dessa junção, seu caráter possui um aspecto exploratório, e utiliza uma escala de inteligência validada no Brasil (a Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, Terceira Edição), formada por diversos subtestes que avaliam diversos domínios cognitivos.

Esta dissertação de mestrado foi organizada em forma de artigo, e é composta por uma introdução em português e um artigo em inglês, tendo em vista que o mesmo será submetido à revista *Bipolar Disorders*. A introdução apresenta o transtorno de humor bipolar tipo I, seu curso e padrão familiar, bem como uma revisão breve acerca dos achados sobre a inter-relação entre alterações cognitivas e o transtorno. O artigo, por sua vez, foca nos achados da pesquisa, que avaliou o desempenho de um grupo de pacientes bipolares eutímicos, um grupo de pacientes em depressão bipolar e um terceiro grupo de controles saudáveis na escala já mencionada. Foram verificados no estudo as diferenças entre os grupos e as correlações entre a performance dos mesmos e as variáveis clínicas identificadas como relevantes para o curso do transtorno na revisão de literatura. Encontram-se em anexo a Cópia Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os instrumentos e questionários utilizados na coleta de dados da pesquisa, bem como o modelo dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido preenchidos pelos participantes.

## CAPÍTULO I

### INTRODUÇÃO

O transtorno do humor bipolar é uma doença mental grave, pertencente ao Eixo I do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quarta edição, texto revisado (DSM-IV-TR) (Associação Psiquiátrica Americana, 2002), que compreende os principais tipos de perturbações clínicas. O transtorno é caracterizado por episódios recorrentes de mania, hipomania e depressão, podendo ser subdividido em duas entidades diagnósticas, de acordo com o DSM-IV-TR: Tipo I (presença de episódios depressivos maiores com episódios maníacos) e Tipo II (presença de episódios depressivos maiores com episódios hipomaníacos). Semelhante definição é apresentada pela Classificação Internacional de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (Organização Mundial da Saúde, 1992), sob a denominação de Transtorno Afetivo Bipolar.

A mania é caracterizada por um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. A perturbação do humor deve ser acompanhada por pelo menos três sintomas adicionais de uma lista (critério B do DSM-IV-TR) que inclui auto-estima inflada ou grandiosidade, necessidade de sono diminuída (p.ex., sente-se refeito após apenas três horas de sono), pressão por falar, fuga de idéias, distraibilidade (p.ex., a atenção é desviada com excessiva facilidade por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), maior envolvimento em atividades dirigidas a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora, e envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para conseqüências dolorosas (p.ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos) (Associação Psiquiátrica Americana, 2002). Se o humor for irritável (ao invés de elevado ou expansivo), pelo menos quatro dos sintomas da lista devem estar presentes. A perturbação deve ser suficientemente severa para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional ou para exigir a hospitalização, ou é marcada pela presença de aspectos psicóticos.

Comparado com um Episódio Maníaco, um Episódio Hipomaníaco não é suficientemente severo para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional ou para exigir a hospitalização, nem existem características psicóticas (Critério E do DSM-IV-TR) (Associação Psiquiátrica Americana, 2002). A alteração no funcionamento em alguns indivíduos pode assumir a forma de um aumento acentuado na eficiência, realizações ou criatividade. Entretanto, em outros, a hipomania pode causar

algum prejuízo social ou ocupacional. Quando um paciente preenche simultaneamente critérios para mania e depressão, considera-se que seu episódio de humor é do tipo misto (Kapczinski, Gazalle, Frey, Kauer-Sant'Anna, & Tramontina, 2005).

O transtorno do humor bipolar é considerado uma doença complexa, e apresenta diversos modelos explicativos neurobiológicos e etiológicos para seu surgimento e manifestação (Machado-Vieira, Bressan, Frey & Soares, 2005). Estudos utilizando modelos genéticos, neuroanatômicos, neuroquímicos e de neuroimagem têm trazido novos aportes teóricos para o melhor entendimento de como diferentes mecanismos biológicos podem afetar a apresentação clínica, o curso e a resposta farmacológica da doença.

Com relação às alterações em sistemas de neurotransmissão associados à doença, estudos como o de Young, Warsh, Kish, Shannak, e Hornykeiwicz, (1994), têm descrito alterações na regulação dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e colinérgico. Os estudos de neuroimagem estrutural e funcional convergem para um modelo de disfunção do circuito de regulação do humor, que compreende o córtex pré-frontal, o complexo amígdala-hipocampo, tálamo, gânglios da base e suas interconexões (Stoll, Renshaw, Yurgelun-Todd, & Cohen, 2000). No âmbito da biologia molecular, a ligação de um neurotransmissor ao seu receptor de membrana desencadeia uma cascata de processos neuroquímicos que incluem os sistemas de segundos mensageiros, e vários destes têm sido associados à etiopatogenia do THB (Ghaemi, Boiman & Goodwin, 1999). Os segundos-mensageiros associados à etiopatogenia do THB são as proteínas G, AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), PKC (proteína quinase C) e IP3 (inositol-trifosfato), entre outros (Manji & Lenox, 2000). Segundo Rajkowska (2002), os achados neurobiológicos mais consistentes e representativos do THB são alterações em células gliais. Estudos demonstraram significativa diminuição no número e na densidade glial (não no tamanho) no THB, além de determinadas alterações neuronais (especialmente em neurônios não-piramidais gabaérgicos) (Machado-Vieira, Bressan, Frey & Soares, 2005). Apesar da grande variedade de pesquisas sobre a biologia da doença, ainda se sabe pouco sobre a real associação entre esses achados e as alterações comportamentais e neurovegetativas observadas nos pacientes bipolares.

Paralelamente aos estudos neurobiológicos, vêm sendo feitos estudos psicossociais para descobrir fatores ambientais de relevância no desencadeamento do transtorno do humor bipolar (Michelon & Vallada, 2005). Um exemplo desses estudos é a revisão sistemática recente de Tsuchiya, Byrne e Mortensen (2003) sobre fatores de risco para manifestação do transtorno do humor bipolar, no qual foram encontradas associações para condição socioeconômica desfavorável, como desemprego ou baixa renda, e estado civil

solteiro, bem como risco aumentado para mulheres nos primeiros três meses do pós-parto. De modo geral, os estudos se deparam com achados não conclusivos, devido às inúmeras variáveis intervenientes que dificultam a interpretação dos resultados. O fator mais significativamente associado ao desenvolvimento do transtorno bipolar, encontrado em vários estudos, é história familiar positiva, o que remete aos fatores genéticos em interação com o ambiente, fato necessário para a expressão de um fenótipo comportamental (Michelon & Vallada, 2005).

As duas apresentações do transtorno de humor bipolar (Tipo I e II) apresentam sintomas que envolvem alterações no humor, cognição e comportamento. A intensidade dos sintomas é variável, acarretando prejuízos no desempenho das atividades diárias e em sofrimento pessoal (Associação Psiquiátrica Americana, 2002; Organização Mundial de Saúde, 1992). Embora conceituada como uma doença do humor, um consenso vem emergindo de que pacientes com transtorno do humor bipolar apresentam déficits cognitivos tanto na fase aguda da doença quanto na remissão (Martínez-Arán et al., 2004a; Rubinsztein, Michael, Paykel, & Sahakian, 2000; Savitz, Solms, & Ramesara, 2005). As medidas de prejuízo cognitivo entre os pacientes bipolares têm apresentado associação com pior desempenho social e ocupacional, mesmo após longos períodos de remissão e tendo sido controlados os efeitos de sintomas subclínicos de humor (Ferrier, Stanton, Kelly, & Scott, 1999; Ferrier & Thompson, 2002; Martínez-Arán et al., 2004b; Robinson et al., 2006; Zubieta, Huguelet, O'Neil, & Giordani, 2001). Déficits cognitivos como aprendizagem verbal e memória parecem limitar as respostas ao tratamento psicofarmacológico, especialmente através da baixa adesão. Além disso, dificuldades para estocar e recuperar novas informações podem limitar os benefícios de intervenções psicológicas (Cavanagh, Van Beck, Muir, & Blackwood, 2002; Martínez-Arán et al., 2004a).

Lezak, Howieson, e Loring (2004) subdividem as funções cognitivas em quatro classes principais. Essas classes são análogas às operações executadas pelos computadores: *input* (entrada), estocagem, processamento e *output* (saída). Assim, (1) as funções receptivas implicam em selecionar, adquirir, classificar e integrar informações; (2) a memória e a aprendizagem se referem à armazenagem e recuperação de informações; (3) o pensamento envolve a organização e reorganização mental das informações; e (4) as funções expressivas são os meios pelos quais as informações são comunicadas. Cada classe funcional compreende várias outras atividades, como reconhecimento de cores ou memória imediata para palavras faladas. Outra divisão das funções cognitivas bastante utilizada ocorre entre as funções que mediam informações verbais ou simbólicas e entre aquelas que

envolvem dados que não podem ser comunicados, em palavras ou símbolos, como padrões visuais complexos ou de sons. Essas duas funções diferem em sua organização neuroanatômica e em sua expressão comportamental, embora compartilhem algumas relações neuroanatômicas e psicométricas básicas dentro do sistema funcional (Lezak et al., 2004).

Até recentemente, poucos estudos eram focados especificamente no transtorno bipolar e seu impacto sobre o desempenho cognitivo (Quraishi & Frangou, 2002). Uma possível explicação para isso é que muitos profissionais ainda eram influenciados pelo conceito proposto por Kraepelin em 1913, de que “um declínio cognitivo substancial está associado à esquizofrenia, mas não ao transtorno bipolar” (Martínez-Arán, Goodwin, & Vieta, 2001). A evolução histórica do conceito do transtorno bipolar e os danos causados pela doença serão abordados a seguir.

### **1. O Transtorno do Humor Bipolar**

O primeiro autor citado por ter feito a conexão entre mania e depressão foi Arateo de Capadócia, no século II. Segundo Akiskal (2001), Arateo demonstrava ter um detalhado conhecimento tanto das formas tênues quanto das manifestações psicóticas dos estados afetivos, sua base temperamental, sazonalidade e viradas súbitas. Suas observações permaneceram esquecidas durante dois milênios, até que foram redescobertas pelos alienistas franceses no século XIX. Esquirol e seus discípulos, por volta de 1845, se sobressaíram na descrição clínica de várias enfermidades mentais, e se interessaram também pelos fatores que facilitam a aparição de novos episódios. Esses progressos precederam a descrição dos distintos estados afetivos, sob a denominação de psicose maníaco-depressiva, realizada por Kraepelin. Essa enfermidade foi conceitualizada como um contínuo em que a melancolia recorrente, a mania e as flutuações subsindrômicas interepisódicas de atividade, humor e cognição - chamadas de “temperamentos afetivos” por Kraepelin - se entendiam como parte do mesmo processo mórbido.

O conceito de um transtorno afetivo único proposto por Kraepelin se manteve até a década de 60, em que se traçou a fronteira entre transtornos afetivos unipolares e bipolares (Angst, 1973; Leonhard, 1979; Perris, 1966; Winokur, 1966; in Akiskal, 2001). A Décima Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (OMS, 1992) e a Terceira Edição Revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III-R) (Associação Psiquiátrica Americana, 1987) apóiam esta divisão. A depressão maior ou unipolar é definida como o transtorno de humor no qual nunca houve episódios maníacos ou hipomaníacos, sendo a distímia uma forma subsindrômica crônica de depressão, e (2) o

transtorno bipolar é conceitualizado como o transtorno do humor com presença de episódios maníacos ou hipomaníacos, e a ciclotimia sua forma subsindrômica e mais intermitente.

O DSM-IV-TR (Associação Psiquiátrica Americana, 2002) apresentou o conceito de transtorno de humor bipolar tipo II, com a presença de episódios depressivos e hipomaníacos. Outras manifestações diferentes do tipo I ou II são agrupadas sob o termo de “transtorno bipolar não especificado”. Akiskal (2001) critica a definição do DSM-IV-TR, e propõe a criação do conceito de espectro bipolar, que considera formas mais leves da doença, e inclui como pacientes bipolares aqueles que tenham sofrido virada maníaca ou hipomaníaca induzida por antidepressivos, o que não é reconhecido pelo DSM-IV-TR.

A causa precisa do transtorno do humor bipolar não está estabelecida. Sabe-se que múltiplos fatores podem estar envolvidos (genéticos, bioquímicos, psicodinâmicos e socioambientais) (Kaplan, Saddock & Grebb, 1997; Taborda, Pereira, Knapp & Busnello, 1992; Vieta, Colom & Martínez-Arán, 1999). Já foram descritas alterações neuroquímicas em pacientes maníacos com efeitos lesionais nas células neurais (Johnston-Wilson et al., 2000) e estudos familiares, de gêmeos e com adotados mostraram forte evidência de um componente genético para a etiologia do transtorno do humor bipolar (Lima, Sougey & Vallada Filho, 2004).

O transtorno do humor bipolar constitui um importante problema de saúde pública. Um estudo multicêntrico realizado no Brasil em 1992, estima a prevalência de 0,7% da população de Porto Alegre portadora de transtorno do humor bipolar (Taborda et al., 1992). As estimativas de prevalência do transtorno do humor bipolar são consistentemente baixas, ao redor de 1% para transtorno bipolar tipo I e II, de acordo com os grandes estudos populacionais realizados com amostras aleatórias (Lima, Tassi, Novo, & Mari, 2005). Entretanto, quando são também consideradas formas mais leves desse transtorno (o assim chamado espectro bipolar), estudos indicam uma prevalência de até 3 a 6% na população em geral (Kaplan et al., 1997; Taborda et al., 1992; Vieta et al., 1999).

O Estudo da Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental (ECA-NIMH) (Weissman et al., 1996), conduzido nos Estados Unidos a partir de 1980 encontrou a idade de início de 18 anos para o transtorno do humor bipolar tipo I e de 22 anos para o tipo II. Chengappa et al. (2003), em um estudo de coorte do Stanley Center da Universidade de Medicina de Pittsburg, encontrou a idade média do primeiro episódio do transtorno do humor bipolar de 23,5 anos em uma coorte de indivíduos nascidos entre 1900 e 1939 e de 19 anos em uma coorte de indivíduos nascidos entre 1940 e 1959.

Os grandes estudos populacionais não encontraram diferenças significativas entre os sexos no que se refere ao transtorno do humor bipolar tipo I e II (Lima et al., 2005). No entanto, há diferenças quanto à prevalência do espectro bipolar, tendo sido sugerido por Angst (1998) uma relação de 1,5 mulher para cada homem. Dias, Kerr-Corrêa, Torresan e Santos (2006) consideram que apesar do transtorno ocorrer quase igualmente em ambos os sexos, a fenomenologia e o curso da doença diferem no homem e na mulher. Segundo esses autores, as mulheres bipolares, mais do que os homens, apresentariam início mais tardio, ciclagem rápida, mais episódios depressivos, mais mania disfórica que eufórica, estados mistos e evolução do tipo bipolar II, embora os achados não sejam sempre consistentes. Os homens bipolares têm maior probabilidade de serem alcoolistas, não procurar tratamento e de se suicidar. As hipóteses sugeridas para tais diferenças variam desde as que focam aspectos culturais ou psicológicos até as que destacam os sistemas hormonais ou mesmo a anatomia cerebral.

Com relação a fatores culturais e sociais, de acordo com Dias et al. (2006), não foram encontradas variações étnicas significativas nos grandes estudos populacionais. Em amostras clínicas foram identificadas maiores taxas de prevalência entre indivíduos com maior escolaridade, mas o mesmo não foi corroborado por estudos em comunidade. O ECA-NIMH (Weissman et al., 1996) verificou que indivíduos casados tinham taxas significativamente mais baixas de transtorno do humor bipolar que solteiros ou divorciados, o que possivelmente reflete as conseqüências da doença.

As principais comorbidades em pacientes com transtorno do humor bipolar são abuso de substâncias e transtornos de ansiedade (Kessler, Rubinow, Holmes, Abelson, & Zhao, 1997). Transtornos alimentares, transtornos de personalidade e outras doenças como hipotireoidismo e obesidade também são freqüentes (Sanches, Assunção, & Hetem, 2005). Em um estudo de Vieta et al. (1999) foram detectadas comorbidades em 31% dos pacientes, sendo que 20,9% apresentavam um diagnóstico a mais, 8,5% apresentavam dois diagnósticos a mais, 5,34% apresentavam três diagnósticos a mais e 1,6% de pacientes apresentava quatro diagnósticos comórbidos.

A comorbidade mais freqüente entre os pacientes bipolares é o abuso de substâncias (Cassidy, Ahearn, & Carroll, 2001). De acordo com esses autores, as estimativas de abuso de álcool ao longo da vida comórbido ao transtorno do humor bipolar variam de 6 a 69%, com a maioria dos estudos apresentando taxas de 30% ou mais. As estimativas de abuso de drogas ao longo da vida em pacientes bipolares variam entre 14 e 60%. As diferenças nessas taxas podem estar relacionadas em parte às diferentes formas de aquisição dos dados pelas pesquisas.



Entre os transtornos de ansiedade, aproximadamente um terço dos pacientes com transtorno do humor bipolar tipo I preencheram critérios para transtorno de pânico no Estudo Nacional de Comorbidade (*National Comorbidity Survey - NCS*) (Kessler et al., 1994). O ECA-NIMH revelou alta prevalência da comorbidade do transtorno bipolar com o transtorno obsessivo compulsivo, da ordem de 21% ao longo da vida (Chen & Disalver, 1995). De acordo com o NCS, aproximadamente 45% dos pacientes com o transtorno bipolar tipo I apresentavam também o transtorno de ansiedade social ao longo da vida, e 39% apresentavam transtorno de estresse pós-traumático.

O diagnóstico de transtorno de personalidade comórbido com o transtorno bipolar é bastante difícil, e recomenda-se que seja feito quando o transtorno do humor estiver controlado, e se possível apoiado em informações de familiares (Hilty, Brady, & Hales, 1999). Os transtornos de personalidade mais comumente encontrados em comorbidade com o transtorno bipolar são os transtornos *borderline* e histriônico (Sanches et al., 2005). A comorbidade de transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno de compulsão alimentar periódica) com o transtorno do humor bipolar é mais comum em formas mais “leves”, como o transtorno do tipo II do que o tipo I (12% e 5%, respectivamente) (Mc Elroy et al., 2001).

A comorbidade entre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e o transtorno do humor bipolar é bastante complexa. Alguns autores argumentam que vem ocorrendo uma superestimação do diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, quando muitos desses pacientes seriam mais acuradamente diagnosticados como bipolares. A distinção entre os dois transtornos é difícil porque sintomas como hiperatividade, distratibilidade e pressão para falar estão presentes em ambos. Contudo, pode haver ocorrência concomitante dos dois transtornos em um mesmo paciente (Sanches et al., 2005).

O tratamento farmacológico do transtorno do humor bipolar envolve três domínios: mania aguda, depressão aguda e manutenção. Em uma revisão de Kapczinski et al. (2005), sobre ensaios clínicos randomizados de medicações para o tratamento do transtorno do bipolar, foram sintetizadas as seguintes recomendações: (1) a mania aguda pode ser tratada com Lítio, Valproato, Carbamazepina e antipsicóticos; (2) a depressão bipolar pode ser tratada com antidepressivos (com risco aumentado de virada maníaca), com lamotrigina e a associação fluoxetina e olanzapina e (3) a manutenção da eutímia no transtorno bipolar pode ser realizada com lítio, valproato, carbamazepina, olanzapina e lamotrigina (quando o objetivo for a profilaxia da depressão bipolar). Os autores fazem a ressalva de que a não

existência de ensaios clínicos publicados não significa que outras intervenções não sejam úteis.

### **1.1.1 Curso e Padrão Familiar do Transtorno do Humor Bipolar Tipo I**

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (2002), o transtorno bipolar tipo I é um transtorno recorrente — mais de 90% dos indivíduos que apresentam um episódio maníaco único terão futuros episódios. Cabe notar também que aproximadamente 60 a 70% dos episódios maníacos frequentemente precedem ou se seguem a episódios depressivos maiores, o que exige atenção redobrada do profissional que realiza o diagnóstico de transtorno de humor, tendo em vista o grave risco de realizar um diagnóstico de transtorno depressivo maior ao invés de transtorno bipolar.

O número de episódios durante a vida (tanto depressivos quanto maníacos) tende a ser superior para o transtorno bipolar I, em comparação ao transtorno depressivo maior recorrente. Estudos do curso do transtorno bipolar I antes do tratamento de manutenção com lítio sugerem que, em média, quatro episódios ocorrem em 10 anos. O intervalo entre os episódios tende a diminuir com a idade. Existem algumas evidências de que alterações no ciclo de sono/vigília tais como as que ocorrem durante as mudanças de fuso horário ou privação do sono, podem precipitar ou exacerbar um episódio maníaco, misto ou hipomaníaco.

Aproximadamente 5 a 15% dos indivíduos com transtorno bipolar I têm múltiplos (quatro ou mais) episódios de humor (episódio depressivo maior, maníaco, misto ou hipomaníaco), que ocorrem dentro de um determinado ano. Se este padrão está presente, ele é caracterizado como um especificador de ciclagem rápida. Um padrão de ciclagem rápida está associado a um pior prognóstico da doença.

Embora a maioria dos indivíduos com transtorno bipolar I retorne a um nível plenamente funcional entre os episódios, cerca de 20 a 30% continuam apresentando instabilidade do humor e dificuldades interpessoais ou ocupacionais. Até 60% experimentam dificuldades interpessoais ou profissionais crônicas entre os episódios.

Quando um indivíduo tem episódios maníacos com aspectos psicóticos, os episódios maníacos subsequentes tendem mais a ter aspectos psicóticos. A recuperação incompleta entre os episódios é mais comum quando o episódio atual é acompanhado por aspectos psicóticos incongruentes com o humor.

Os parentes biológicos em primeiro grau de indivíduos com Transtorno Bipolar I têm índices elevados de transtorno bipolar I (4 a 24%), transtorno bipolar II (1 a 5%) e

transtorno depressivo maior (3 a 24%). Estudos de gêmeos e de adoções oferecem fortes evidências de uma influência genética para o transtorno bipolar I.

## **1.2. Cognição e o Transtorno do Humor Bipolar**

Algumas pesquisas demonstraram que as funções cognitivas apresentam prejuízos durante as fases agudas do transtorno do humor bipolar (Basso, Lowery, Neel, Purdie & Bornstein, 2002). Contudo, estudos que comparam o funcionamento neuropsicológico durante diferentes estados clínicos da doença são escassos (Martínez-Arán et al., 2004a). Pacientes agudamente doentes (com transtorno do humor bipolar tipo I e II) apresentaram disfunções em diversas áreas da cognição, como atenção, funções executivas, fluência verbal, aprendizagem, memória e velocidade psicomotora (Bearden, Hoffman & Cannon, 2001; Lebowitz, Shear, Steed, & Strakowski, 2001; Martínez-Arán et al., 2000; Quraishi & Frangou, 2002; Savitz et al., 2005).

Em estudos com pacientes eutímicos foram encontrados prejuízos na memória de trabalho (Ferrier et al., 1999), atenção sustentada (Clark, Iverson, & Goodwin, 2002; Harmer, Clark, Grayson, & Goodwin, 2002), memória verbal (Cavanagh Van Beck, Muir, & Blackwood, 2002; Van Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins & Dixon, 1998; Van Gorp, Altshuler, Theberge, & Mintz, 1999), habilidade visuoespacial (Sapin, Berrettini, Nurnberger, & Rothblat, 1987), e desempenho cognitivo global (Kessing, 1998). Savitz et al. (2005) consideram que os déficits cognitivos dos pacientes bipolares podem refletir: (1) efeitos iatrogênicos ou decorrentes do uso de álcool, (2) mudanças funcionais temporárias, produto das flutuações de humor, (3) mudanças cerebrais estruturais fruto de degeneração, (4) lesões estruturais permanentes de etiologia neurodesenvolvimental, ou (5) alterações funcionais permanentes ou duradouras de redes neurais subjacentes ao afeto e à cognição.

Em uma meta-análise recente sobre os déficits cognitivos presentes em pacientes eutímicos com transtorno do humor bipolar, foram encontrados tamanhos de efeito grandes ( $d \geq 0.8$ ) para déficits em funções executivas e aprendizado verbal (Robinson et al., 2006). Tamanhos de efeito médios ( $0.5 \leq d < 0.8$ ) foram encontrados para aspectos da memória verbal imediata e de retenção, abstração, atenção dividida e sustentada, inibição de resposta e velocidade psicomotora. Pequenos tamanhos de efeito ( $0.2 \leq d < 0.5$ ) foram relatados para fluência verbal, memória imediata e atenção sustentada. O estudo não identificou se os pacientes apresentavam o transtorno do humor bipolar tipo I e/ou II.

A gravidade do curso do transtorno do humor bipolar também está associada aos déficits cognitivos. De acordo com Bearden, Hoffman & Cannon (2001), pacientes crônicos ou com história de múltiplos episódios e internações apresentam prejuízos

cognitivos mais graves do que pacientes em remissão do quadro ou mais jovens. Van Gorp et al. (1998) e Martínez-Arán et al. (2004b) afirmaram que a dificuldade na tarefa de aprendizagem verbal e na flexibilidade mental observada em pacientes eutímicos estava relacionada ao número de episódios e internações. Segundo esses autores, a longa duração da doença também interferiria nos processos atencionais e, conseqüentemente, na capacidade de concentração. Os sintomas psicóticos foram descritos como tendo impacto significativo na cognição, mesmo quando os pacientes eram avaliados em seu primeiro episódio (Rocca & Lafer, 2006).

Uma das questões levantadas a respeito das associações entre o transtorno do humor bipolar e déficits cognitivos diz respeito à possível influência dos psicofármacos sobre a cognição. Em um estudo sobre cognição e imagens cerebrais em pacientes com transtorno bipolar, Haldane e Frangou (2005) encontraram que a única variável relacionada a medicamentos associada com déficits cognitivos foi o uso de antipsicóticos no momento da avaliação. Tais achados são consistentes com os de Abrams, Redfield e Taylor (1981), sobre uma associação negativa entre o uso de antipsicóticos e QI em pacientes com transtorno do humor bipolar tipo I, e com os de Zubieta et al. (2001), que encontraram uma correlação negativa entre o desempenho no Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (que avalia as funções executivas) e o número de anos de exposição a antipsicóticos em pacientes bipolares tipo I. É possível que a redução na velocidade do processamento de informação causada pelo uso de antipsicóticos seja responsável por alguns desses resultados.

Quanto a outros psicofármacos, os resultados são contraditórios. De acordo com Engelsmann, Katz, Ghadirian e Schachter (1988), Goldberg e Burdick (2001) e Thompson (1991) os anticonvulsivantes, antidepressivos e o lítio causam apenas pequenas alterações cognitivas em sujeitos saudáveis, o que corrobora a falta de uma associação entre as variáveis cognitivas e o tratamento com estabilizadores de humor no estudo de Haldane e Frangou (2005), citado anteriormente. Por outro lado, algumas pesquisas indicam que o lítio e os benzodiazepínicos interferem negativamente no desempenho de pacientes em provas cognitivas, especialmente na capacidade para memorizar informações (Honig, Arts, Ponds & Riedel, 1991; Stein & Strickland, 1998; Stipp, Dufresne, Lussier, & Yatham, 2000), enquanto o valproato e a carbamazepina podem causar déficits atencionais (Savitz et al., 2005). Estudos como o de Drevets (2000), e de Manji, Moore e Chen (2000) indicam que o lítio e o valproato, ao invés de um impacto negativo na cognição, exercem um efeito neuroprotetor no tecido neuronal.

### **1.3 Justificativa**

O transtorno bipolar tem sido associado a desempenho funcional prejudicado (Tohen et al., 2000), e estudos recentes têm enfatizado a influência das disfunções cognitivas no funcionamento psicossocial de pacientes bipolares (Zubieta et al., 2001; Martínez-Áran et al., 2002). As medidas neuropsicológicas têm inclusive estado mais associadas ao funcionamento psicossocial desses pacientes do que variáveis clínicas como cronicidade da doença, número ou tipo de episódios (Martínez-Áran et al., 2004).

A importância de se delinear prejuízos cognitivos no âmbito do presente estudo serve a dois propósitos: o de auxiliar na compreensão da inter-relação entre variáveis clínicas e a manifestação dos déficits cognitivos acarretados pelo transtorno bipolar, bem como possibilitar o mapeamento dos prejuízos apresentados pelos pacientes com a doença, visando o planejamento de reabilitação cognitiva adicional ao tratamento médico num projeto subsequente.

### **1.4 Objetivos**

#### *Objetivo geral:*

- Comparar o desempenho de um grupo de bipolares eutímicos, um grupo de bipolares deprimidos e um grupo de controles saudáveis nos subtestes da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Terceira Edição (WAIS-III).

#### *Objetivos específicos:*

- Explorar quais variáveis clínicas influíram no desempenho dos subtestes da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Terceira Edição,
- Investigar quais déficits relacionaram-se com atividade ocupacional.

## CAPÍTULO II

### **Cognitive Abilities and Clinical Variables in Bipolar I Patients and Healthy Controls**

Denise Balem Yates<sup>1</sup>

Sandra Dittmann

Flávio Kapczinski

Clarissa Marcelli Trentini

---

<sup>1</sup> The authors acknowledge the Conselho Nacional de Pesquisa Científica (CNPq) and the Alban Program for the support.

## ABSTRACT

**Background:** While studies have demonstrated that bipolar patients display cognitive deficits during mood episodes and remission periods, little is known about the clinical influences underlying these deficits. The aims of this study were: to compare the performance of euthymic and depressed bipolar patients and healthy controls at several cognitive subtests, exploring which clinical variables had influence in the performance of these subtests, and to investigate which deficits might be related to occupational activity.

**Methods:** Sixty-five bipolar-I patients and thirty-four controls were assessed by Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) and standard protocol in order to evaluate psychopathology and clinical features. The cognitive assessment consisted of the Brazilian version of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III).

Bipolar-I patients were divided in depressed and euthymics. **Results:** In 12 of 14 comparisons the differences reached statistical significance ( $p < 0.05$ ). Depressed patients performed worse than controls on visual and working memory tasks. Performance on several subtests was negatively predicted by the severity of the disorder in both patient groups. The use of typical antipsychotics was related to the worse performance of the patients on speed processing, while atypical antipsychotics were related to better performance in an attention subtest. Depressed patients in occupational activity had a better performance on seven cognitive tasks. **Discussion:** The impairment of cognitive performance of both groups of patients influenced by the severity of the illness is consistent with the concept of allostatic load related to bipolar disorder. Further studies are required.

Key-words: Cognition, Bipolar Disorder, Allostatic Load

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a complex illness, with several neurobiological and etiologic explicative models for its occurrence. Several studies have demonstrated that BD patients present cognitive deficits during mood episodes as well as in remission (1-3). The most impaired domains noted are executive functions (working memory, executive control, fluency, mental manipulation), verbal learning and memory, and in a smaller degree attention deficits and psychomotor speed (4-7).

Cognitive impairment has also been associated to poorer social and work performance, even after long remission periods and controlling for subclinical mood symptoms (6, 8-11). However, there are recent results suggesting that the functional disability might be restricted to a subgroup of cognitively impaired bipolar patients (12).

Cognitive deficits in verbal learning and memory seem to limit the psychopharmacological treatment outcome, specially through low treatment compliance (1). Besides, difficulty to code and retrieve new information may limit the benefit of psychological interventions (13).

Several researches have demonstrated that the cognitive functions are impaired during the acute phases of BD (14), although studies comparing the neuropsychological functioning during different clinical states of the illness are scarce (1, 7). Patients in acute episodes have presented dysfunctions in several cognition areas, as attention, executive functions, verbal fluency, learning, memory and psychomotor speed (3, 15-18). In euthymic patients, cognitive impairment was observed in tasks of executive functions (4-6, 8), sustained attention (4-5, 19-21) and verbal memory (6, 13, 22-24).

The severity of the disorder also seems to be associated with the cognitive deficits. According to previous studies (10, 15, 24-25), chronic patients or patients with a history of multiple episodes and hospitalizations have more severe cognitive deficits. The duration of



the illness appears to interfere with attentional processes and, consequently, in the concentration capacity of the patients. Psychotic symptoms were also described as having a significant impact on cognition, even when patients were examined in first episode (26). Another factor that seems to have a negative influence over cognitive performance of BD patients is a positive family history for mood disorders, thus suggesting a genetic liability (27).

Several psychological tests are used to estimate the cognitive impairment in bipolar patients, without a consensus battery. Usually the tests used are selected among a variety of options, and some of them do not have standardized norms, being validated only for research application. Some of the studies on bipolar cognition use selected subtests from the Wechsler Scales (28-33). However, the majority of the studies has used older versions of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), which is now in its third edition. Considering that the Wechsler Scales often contribute a substantial portion of the tests used for cognitive assessments of persons with 16 years and older (34), it seemed reasonable to apply the complete scale of subtests in its more recent version (WAIS-III) in a sample of euthymic and depressed bipolar patients and a control group. Additionally, so far there have been no studies that has compared cognitive performance of a Brazilian sample of euthymic and depressed bipolar patients with healthy controls, besides another study submitted for publication from the same group (35). This study had also the intention of exploring which clinical variables had an impact in the performance of the subtests that constitute this scale, as well as what cognitive deficits might have an association with occupational activity.

## METHODS

### Participants

In this study, 65 BD-I patients and 34 controls were enrolled. All patients were recruited from the Bipolar Disorders Program at the Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. The control group was composed by healthy subjects who manifested interest in participating in the study, and were matched for means of age and years of education. Subjects with co-morbid disorders, which could be related to cognitive function (severe physical or neurological illnesses, alcohol or substance abuse or dependence in the last six months, neurodegenerative disorders, mental retardation, visual or hearing uncorrected problems) were excluded. Healthy controls had no history of neurological and/or affective or psychotic illness according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV–Axis I (SCID-I), non-patient version (36-37), and reported no first-degree relatives with a psychiatric disorder. The present study was approved by the local ethics committee (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil), and all subjects provided written informed consent before entering the study.

### Clinical Assessment

Socio-demographic data were obtained using a structured questionnaire and included gender, age, years of education, current employment status and ethnicity. Information about past psychiatric history, current treatment, co-morbid physical illness and use of clinical medication, number of suicide attempts, number of manic and depressive episodes during lifetime, history of psychotic symptoms, age at onset, number of years undiagnosed and duration of bipolar disorder was collected.

To confirm the bipolar disorder diagnosis of patients, as well as the absence of psychiatric disorder of controls, the Structured Clinical Interview for DSM-IV–Axis I (SCID-I), (36, 38-39) was applied to all subjects. Besides the use of SCID-I, the

confirmation of the bipolar-I patients diagnose was guaranteed by the clinical psychiatric evaluation and the supervision from a professor at the medical round. Manic and hypomanic symptoms were assessed using the Brazilian version of the Young Mania Rating Scale (YMRS) (40-41). Depressive and Anxiety symptoms were assessed with the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (42), and the 14-item Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (43), respectively. Patients were considered euthymic if they scored  $\leq 7$  on both YMRS and HDRS scales. The punctuation on both scales determined the assignment for each patient group (euthymic or depressed), as well as assured that controls had not a high punctuation on mania and depression symptoms. The punctuation on the psychiatric scales was performed by trained evaluators.

### **Cognitive Assessment**

The cognitive assessment consisted of the Brazilian version of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) (44-45). The WAIS-III subtests were used as specific measures of the following abilities: verbal reasoning (Comprehension), knowledge acquisition and retention (Information), verbal abstract concept formation (Similarities), arithmetic ability (Arithmetic), attention (Digit Span and Symbol Search), working memory (Digit Span Backward and Letter-Number Sequencing), reasoning about visually presented material (Picture Completion and Picture Arrangement), assembly and building (Block Design), visual analogy (Matrix Reasoning) and complex attention (Digit Symbol-Coding). In this study, the Vocabulary subtest was used as a measure of premorbid intelligence (34, 46), as there is not a validated test in portuguese based on reading capacity, as the National Adult Reading Test (47), widely used in several studies in the United States of America. The psychological evaluation was performed by psychologists and well-trained psychology students. The punctuation of the subtests was supervised by experienced psychologists.

## Statistical Procedures

Differences of socio-demographical and clinical data between the groups of depressed patients, euthymic patients and healthy controls were compared with univariate analysis of variance (ANOVA), t-test and chi-square test as appropriate. The three groups were compared regarding cognitive test performance (raw scores) by means of a multivariate analysis of co-variance (MANCOVA) with Vocabulary raw score as covariate. Additionally post hoc univariate tests with Bonferroni correction were performed. The magnitude of the differences between the groups was calculated using the effect size Cohen's *d*.

After that, stepwise regression analyses were conducted to investigate possible clinical factors that might influence cognitive functioning in the two groups of patients. In addition possible differences between cognitive deficits related to occupational activity (working or studying *versus* retired and unemployed patients) have been addressed using t-tests, within each group. Statistical significance for the regression analyses and t-tests was defined as  $p < 0.05$ .

To sort out which variables would be included in the regression analyses, Pearson correlations and t-tests were used. The statistical significance for the t-test considered in this step was  $p < 0.20$ . The independent variables included were: age at onset, duration of illness, number of years undiagnosed, HDRS score, YMRS score, HARS score, number of depressive episodes, number of (hypo)manic episodes, history of psychotic symptoms, number of hospitalizations, number of suicide attempts, presence of co-morbid physical illness, antidepressants, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, benzodiazepines and other medications. The analyses were carried out using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) Version 15.0.

## RESULTS

### **Clinical and Psychosocial Variables**

Thirty-one euthymic bipolar-I patients (12 males, 19 females), 34 bipolar-I patients during a depressive episode (5 males, 29 females) and 34 healthy controls (8 males, 26 females) have been enrolled into the study. Bipolar patients and controls did not differ regarding age, years of education, gender, ethnicity or presence of co-morbid physical illness. The three groups differed regarding HDRS, YMRS and HARS results, and also differed in the employment status, with more controls actively working or studying than euthymic and depressed patients. The characteristics of BD patients and controls are summarized in Table 1.

BD patients were similar in terms of age of first mood episode, duration of illness, number of years undiagnosed, presence of psychotic symptoms during lifetime, number of psychiatric hospitalizations and number of suicide attempts. However, patients differed with respect to number of episodes during lifetime, in which depressed patients had significantly more depressive as well as manic and hypomanic episodes than the euthymic patients. Even though patients were treated at the discretion of the psychiatrist in charge, they did not differ regarding use of medication: mood stabilizers, antidepressants, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, benzodiazepines or other medications.

### **Cognitive Assessment**

The MANOVA revealed an overall significant difference between the groups (Pillai-Spur:  $F = 1.787$ ,  $df = 26.000$ ,  $p = 0.016$ ). However, the univariate analysis results showed a significant difference between the groups in the Vocabulary subtest from the WAIS-III [ $F(2, 96) 5.13$ ,  $p = 0.008$ ], in which the controls scored significantly higher than the depressed patients. As the Vocabulary subtest was selected as the premorbid

intelligence scale measure, a MANCOVA with Vocabulary raw score as covariate was performed. The overall difference of cognitive performance between the three groups was estimated with the MANCOVA score (Pillai-Spur:  $F = 1.523$ ,  $df = 24.000$ ,  $p = 0.066$ ), which is not significant considering  $p < 0.05$ , but is a tendency ( $0.05 < p < 0.1$ ). The performance of the three groups in the WAIS-III subtests in raw scores are shown in Table 2. The results show the presence of cognitive differences independent from the premorbid IQ.

For 12 of 14 post hoc comparisons, the differences reached statistical significance ( $p < 0.05$ ). In six comparisons, the depressed group performed worse on the subtest as compared to healthy controls, especially the ones involving visually presented material (Picture Completion, Digit Symbol-Coding, Block Design and Picture Arrangement) and working memory (Arithmetics and Letter-Number Sequencing Test). In two subtests involving reasoning (Matrix Reasoning and Comprehension) and in an abstract task (Similarities), the euthymic group had a significantly worse performance than the controls, while there was no difference of performance between the depressed group and the control group. In the Digit Span subtest with its two measures (Digit Span Forward and Backward), both patient groups had a poorer performance than the healthy controls. However, both groups of patients never differed significantly from each other. There was no significant difference between the three groups regarding the Information subtest and in the performance of the Symbol Search subtest.

Effect sizes are also shown in Table 2 (Cohen's  $d$  values). Medium effect sizes were encountered in the comparisons of euthymic patients and controls. Large effect sizes were found in the comparisons of depressed patients and controls, except for the two non-significant comparisons (Information and Symbol Search), in which Cohen's  $d$  values were medium. Medium effect sizes were encountered in the comparisons of euthymic patients

and controls, and small and medium effect sizes were found in the comparisons between depressed and euthymic bipolar patients.

Following the MANCOVA analysis, Pearson correlations (for continuous data) and t-tests (for categorical variables) were conducted to examine which clinical variables were related to the cognitive results within each patient group, in order to determine which variables would be introduced in the stepwise regression. In the group of euthymic patients, significant correlations ( $p < 0.05$ ) were found for Picture Completion with number of suicide attempts ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.035$ ); Vocabulary with HDRS ( $r = -0.40$ ,  $p = 0.036$ ), HARS ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.020$ ) and YMRS ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.020$ ); Digit Symbol-coding with number of hospitalizations ( $r = -0.40$ ,  $p = 0.036$ ), number of (hypo)manic episodes ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.036$ ) and HARS ( $r = -0.45$ ,  $p = 0.012$ ); Block design with HDRS ( $r = -0.36$ ,  $p = 0.049$ ), and HARS ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.006$ ); Arithmetics with number of hospitalizations ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.031$ ) and years undiagnosed ( $r = -0.46$ ,  $p = 0.015$ ); Comprehension with HDRS ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.023$ ) and duration of illness ( $r = -0.40$ ,  $p = 0.035$ ); Symbol Search with number of hospitalizations ( $r = -0.40$ ,  $p = 0.037$ ); Letter-number Sequence with HARS ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.004$ ) and YMRS ( $r = -0.36$ ,  $p = 0.046$ ).

In the group of depressed patients, significant correlations ( $p < 0.05$ ) were found for Picture Completion with age at onset ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.021$ ), number of suicide attempts ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.041$ ) and YMRS ( $r = -0.36$ ,  $p = 0.035$ ); Digit Symbol-coding with age at onset ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.006$ ) and number of medications ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.028$ ); Matrix Reasoning with HARS ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.015$ ); Information with age at onset ( $r = -0.47$ ,  $p = 0.008$ ) and HARS ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.030$ ); Picture Arrangement with age at onset ( $r = -0.44$ ,  $p = 0.014$ ); Comprehension with number of (hypo)manic episodes ( $r = 0.45$ ,  $p = 0.013$ ). In order to investigate the unexpected results of negative correlation of subtests with age at onset, partial correlations were conducted controlling for duration of illness and years undiagnosed. The correlations remained significant for Picture Completion ( $r = -0.39$ ,  $p =$

0.045), Digit Symbol-Coding ( $r = -0.61$ ,  $p = 0.001$ ), Information ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.033$ ) and Picture Arrangement ( $r = -0.53$ ,  $p = 0.004$ ).

Afterwards, the stepwise regressions for the WAIS-III subtests within each group were calculated. The results are shown in tables 3 and 4. In the group of euthymic patients, the best predictors for performance in Picture Completion were number of suicide attempts and use of antidepressants. The best predictor for performance in the Vocabulary subtest was HARS score. For Digit Symbol-coding performance, HARS score was also the best predictor. Arithmetics performance was predicted by number of years undiagnosed, and Digit Span Forward by atypical antipsychotics. Comprehension performance was predicted by HDRS score, and Symbol Search by number of hospitalizations. Letter-number Sequencing was predicted by HARS.

In the depressed patient group, the best predictor for performance in Picture Completion was age at onset. The best predictors for performance in the Vocabulary subtest were use of benzodiazepines and antidepressants. For Digit Symbol-coding performance, age at onset, other medications and number of psychiatric medications were the best predictors. Block Design performance was predicted by typical anti-psychotic, and Matrix Reasoning was predicted by HARS score. Information performance was predicted by age at onset, as well as Picture Arrangement. Comprehension was predicted by number of (hypo)manic episodes, and Symbol Search by use of other clinical medications.

In addition possible differences between cognitive deficits related to occupational activity (working or studying *versus* retired and unemployed patients) have been addressed using t-tests, within each group. In the euthymic group, the patients performing better in Digit Symbol-Coding test also had a active occupational status [ $t(29) -2.48$ ,  $p = 0.019$ , Cohen's  $d = 0.88$ ]. In the depressed group, patients that performed better in Picture Completion [ $t(32) -2.35$ ,  $p = 0.025$ , Cohen's  $d = 0.84$ ], Similarities [ $t(32) -2.24$ ,  $p = 0.032$ , Cohen's  $d = 1.29$ ], Block Design [ $t(32) -2.85$ ,  $p = 0.008$ , Cohen's  $d = 0.98$ ], Matrix



Reasoning [t (32) -1.42, p = 0.000, Cohen's d = 1.77], Picture Arrangement [t (32) -2.87, p = 0.007, Cohen's d = 1.02], Symbol Search [t (32) -2.08, p = 0.046, Cohen's d = 0.80] and Letter-Number Sequencing [t (32) -2.34, p = 0.026, Cohen's d = 0.77] also had an active occupational status.

## DISCUSSION

### **Cognitive performance among groups**

In this study, depressed bipolar patients had significant lower differences compared to healthy controls and medium to large effect sizes deficits in 9 out of 14 comparisons when controlling for premorbid intelligence, with the exception of Similarities, Matrix Reasoning, Information, Comprehension and Symbol Search. The euthymic patients differed significantly from the healthy controls in the Matrix Reasoning subtest, the Similarities subtest, the Digit Span and its components (Digit Span Forward and Backward) and the Comprehension subtest. There was no significant difference in the subtests between the two groups of patients, and no significant difference in the Information and Symbol Search subtests for the three groups.

The results presented on Digit Span Backward, Arithmetic and Letter-Number Sequencing corroborate previous findings of lower scores of bipolar patients on working memory tasks (5-6, 8, 10, 31, 48). Both euthymics and depressed patients differed significantly from healthy controls in the Digit Span scores, what implicates in lower levels of attention and working memory. Several authors had found that bipolar patients in euthymic, depressed and manic or hypomanic states scored significantly lower than healthy controls only on the Digit Span Backward task, and not on Digit Span Forward (1, 8, 31, 48-49). However, Martinez-Aran et al. (49) had found significant differences in the scores from Digit Span Forward and Backward between euthymic bipolar patients and healthy controls, as well as in this study. Sapin et al. (51) and Zubieta et al. (11) did not find differences between bipolar euthymic patients and healthy controls on the whole Digit Span subtest, while Gruzelier et al. (52) found impairment in depressed bipolar patients when compared to healthy controls.

Previous findings are not conclusive about the existence of attention impairment and its quality on bipolar patients. Quraishi and Frangou (18) reported several studies which did not demonstrate selected and sustained attention impairment in euthymic patients, and others that showed impairment of the executive control of attention. The authors stressed that some tests might be better suitable than others in this domain and for this population. Recently, results of studies from Clark et al. (19-20) suggested impairment in bipolar patients regarding sustained attention, based on a rapid visual information processing task. Robinson et al. (6) also reported only small effect sizes for immediate memory, which was measured by Digit Span Forward, in a meta-analysis of cognitive deficits in euthymic bipolar patients. The results of our sample on Digit Span Forward might be partially explained, at least on the euthymic group, by the fact that the performance on this task between the euthymic patients was predicted by the use of atypical antipsychotics, indicating an influence from the medication. Another possible hypothesis is that the controls had a superior performance than the normal limits in the Digit Span Forward, which ranges from  $6 \pm 1$ , but not as much in the Digit Span Backward, which is  $4 \pm 1$  (34).

The similar performance in the Symbol Search subtest in the three groups might call attention to the differences between this test and the Digit Symbol-Coding subtest. Although both tests compose the Processing Speed Index Score of the WAIS-III (44), the Digit Symbol-Coding requires complex attention and more manual agility than the Symbol Search, what might explain why the depressed patients differed significantly from the controls in the Digit Symbol-Coding but not in the Symbol Search. It is also relevant that Digit Symbol-Coding was the subtest that best differed the euthymic and depressed bipolar groups, with a medium effect size of 0.68 (Cohen's *d*). In line with this hypothesis, Hawkins et al. (53) found that a sample of bipolar patients exhibiting mild levels of

depression had the weakest performance in tests of attention and speeded visual-motor sequencing (Digit Symbol-Coding and Trail Making Test).

An interesting result was the performance of Matrix Reasoning, Similarities and Comprehension in the patient groups, in which euthymics had a significant worse performance than the controls, but depressed ones did not. The three subtests involve reasoning, with the Matrix Reasoning more related to fluid intelligence and visual abstraction, the Comprehension subtest tapping verbal reasoning, the ability to think with a conscious intent to reach a conclusion and the Similarities evaluating verbal abstract concept formation. Although Matrix Reasoning is a non-verbal task, Dugbartey et al. (54) found significant associations of verbal abstract reasoning and verbal fluency with performance on the Matrix Reasoning subtest. Correlational analyses therefore suggest a strong verbal mediation element in the Matrix Reasoning, and advert that labelling it a nonverbal task may be misleading. A posterior analysis not controlling for the Vocabulary subtest showed that there were also significant differences between the depressed group and the control group on the three subtests. These results suggest that the verbal capacity was the main influence explaining the results on Matrix Reasoning, Similarities and Comprehension subtests.

The results for Information were expected, as this subtest is considered, together with Vocabulary, the best measure of premorbid in the Wechsler Scales (34) and has been used in some studies for estimation of premorbid intelligence as well (29).

The performance on Block Design, Picture Completion and Picture Arrangement was significantly worse for the depressed patients than the healthy controls. Van Gorp et al. (24) and Alsthuler et al. (30) also did not find significant differences between euthymic bipolar patients and healthy controls on Block Design. Picture Arrangement and Picture Completion subtests also have a visual component, and impairment in this aspect in symptomatic patients is variable, and seems to be dependent of the tests used (18).

### **Relationship between clinical variables and cognitive performance**

In the group of euthymic patients, significant associations were found among several subtests and clinical variables. The influence of variables that indicate the severity of the disorder (age at onset, number of years undiagnosed, number of (hypo)manic episodes, number of hospitalizations, number of suicide attempts) and variables related to pharmacological treatment were grouped in order to facilitate the discussion.

Tests from the domains of working memory, attention and psychomotor speed, visual processing, reasoning and premorbid ability were found to be associated to the severity of the disorder in both patient groups. Arithmetic performance on euthymic patients was predicted negatively by years undiagnosed. Our results are in line with the finding that that number of years undiagnosed may be an important predictor of the current clinical status of bipolar patients (57), not only in the physical and psychological domain of quality of life, but also in the working memory capacity.

In the subtests related to attention and psychomotor speed, the performance from the euthymic patients was correlated negatively with number of psychiatric hospitalizations in both Digit Symbol-Coding and Symbol Search subtests. Hoff et al. (55) verified that number of psychiatric hospitalizations predicted lower Performance IQ in a mixed sample of manic bipolar and schizophrenic patients.

Number of (hypo)manic episodes had a significant negative correlation with Digit Symbol-Coding in euthymic patients. Several studies had reported the impact of number of previous manic and hypomanic episodes in cognitive function, which usually were associated with executive functions and verbal memory tasks (11, 20, 24, 57).

In the subtests involving reasoning, Comprehension had significant negative correlations in euthymic patients with duration of illness. Other studies have found that longer duration of illness may have negative implications in tasks of executive functions, visual information processing, immediate and delayed verbal recall (1, 13, 20, 59), while

others found no associations (56). Denicoff et al. (57) found that Comprehension subtest from WAIS-R was predicted by number of hospitalizations, another measure of disorder severity, in a sample of euthymic bipolar patients.

The fact that the cognitive performance from both groups of patients seems to be impaired by the severity of the disease is consistent with the concept of allostatic load related to bipolar disorder (58). The fact that the cognitive impairment from the euthymic and depressed bipolar patients was worsened or was negatively related to the number of (hypo)manic episodes, duration of illness, number of hospitalizations and number of years undiagnosed converges to the idea of allostatic load as a continuous stress condition, which has cumulative disruptive health effects.

The use of psychiatric and non-psychiatric medication was found to be related with performance on cognitive subtests, mostly among depressed bipolar patients. The decreased scores associated to the use of medication were from performance subtests limited by time (Digit Symbol-Coding, Symbol Search and Block Design) among the depressed patients. Haldane & Frangou (59), Abrams, Redfield e Taylor (60) and Zubieta et al. (11), also had found that lower performance on tests of general intellectual ability, working memory and executive function was associated to the use of antipsychotics. Possibly the slowing of processing speed by antipsychotics might be responsible for these results and for our findings that Block Design performance was negatively predicted by typical antipsychotics. Digit Span Forward was predicted positively by use of atypical antipsychotics in euthymic patients. These results might suggest that the slowing of the cognitive performance are related to the use of typical antipsychotics, mainly, and that atypical antipsychotics might be protective for processing speed. Further specific researches on this subject are suggested.

The analyses of cognitive deficits related to active occupational status within each group stressed that there are not as many correspondences between occupational activity

and cognitive performance among the euthymics as there are in the depressed patients. The results suggest that, among the euthymics, only a complex task requiring attention and speed (Digit Symbol-Coding) is able to differentiate the working and non-working patients – the performance on the other subtests are rather similar between both groups. On the other hand, among the depressed patients, several subtests (Picture Completion, Similarities, Block Design, Matrix Reasoning, Picture Arrangement, Symbol Search and Letter-Number Sequencing) could distinguish between the working and non-working participants, always favoring the first group. This suggests that the depressed patients which have an active occupational status also have a better performance on different cognitive tasks – however, it is not possible to address the direction of this relationship, what would be a limitation from this study, and a important line for future investigation.

Table 1. Demographic and clinical variables of the depressed and euthymic BD patients and the healthy control group

Variable	Depressed Bipolar I Patients (n = 34) - A	Euthymic Bipolar I Patients (n = 31) - B	Healthy Controls (n = 34) - C	t, F or $\chi^2$	p value
Gender (female)	85.3%	61.3%	76.5%	5.03	.081 <sup>a</sup>
Ethnicity (caucasian)	84.4%	82.1%	91.2%	1.18	.554 <sup>a</sup>
Age (S.D.), years	43.62 (10.48)	40.45 (10.74)	40.91 (12.08)	0.78	.459 <sup>b</sup>
Years of education (S.D.)	11.09 (2.86)	12.14 (2.62)	12.04 (3.77)	1.35	.267 <sup>b</sup>
Co-morbid physical illness	44.1%	35.5%	26.5%	3.71	.446 <sup>a</sup>
Occupational activity	32.4%	41.9%	82.4%	19.07	.000 <sup>a***1</sup>
HDRS score (S.D.)	14.29 (5.80)	2.97 (2.54)	1.93 (0.33)	71.09	.000 <sup>b***1</sup>
YMRS score (S.D.)	3.71 (1.98)	1.13 (1.69)	0.32 (0.64)	45.58	.000 <sup>b***1</sup>
HARS (S.D.)	16.15 (7.42)	3.67 (3.19)	1.94 (2.07)	56.11	.000 <sup>b***1</sup>
Depressive episodes (S.D.)	11.07 (7.42)	6.92 (6.00)	-	4.93	.027 <sup>c*</sup>
(Hypo)manic episodes (S.D.)	9.77 (6.81)	5.64 (3.84)	-	7.87	.007 <sup>c**</sup>
Age at onset (S.D.)	26.00 (12.75)	26.32 (11.07)	-	2.60	.919 <sup>c</sup>
Duration of illness (S.D.)	18.27 (12.26)	13.61 (9.96)	-	1.24	.119 <sup>c</sup>
Years undiagnosed	9.75 (11.32)	6.44 (8.02)	-	-1.25	.215 <sup>c</sup>
Psychotic symptoms	63.3%	48.1%	-	1.33	.438 <sup>a</sup>
Hospitalizations (S.D.)	3.77 (3.79)	3.44 (3.26)	-	0.34	.734 <sup>c</sup>
Suicide attempts	1.59 (2.14)	1.11 (2.50)	-	0.76	.448 <sup>c</sup>
Current treatment					
Mood stabilizers	88.2%	93.5%	-	0.55	.674 <sup>a</sup>
Antidepressants	20.6%	29.0%	-	0.62	.583 <sup>a</sup>
Typical anti-psychotics	22.6%	29.4%	-	0.39	.583 <sup>a</sup>
Atypical anti-psychotics	41.2%	29.0%	-	1.05	.436 <sup>a</sup>
Benzodiazepines	17.6%	29.0%	-	1.18	.379 <sup>a</sup>
Other medications	41.9%	41.2%	-	0.00	.951 <sup>a</sup>

Significant differences (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

<sup>a</sup>Chi-square test; <sup>b</sup>One-way ANOVA test; <sup>c</sup>T-test;

<sup>1</sup> Bon Ferroni post hoc correction: A > B, C

Abbreviations: HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, HARS = Hamilton

Anxiety Rating Scale.



Table 2. Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III) results in depressed and euthymic bipolar patients and healthy controls

WAIS - III	Depressed Bipolar I patients (n = 34) – A	Euthymic Bipolar I patients (n = 31) - B	Healthy controls (n = 34) - C	MANCOVA		Post-hoc (Bonferroni)	Cohen's <i>d</i>		
				F (2,96)	<i>p</i>		A vs. B	B vs. C	A vs. C
<b>Subtests in raw scores</b>									
Mean (S.D.)									
Picture Completion	12.78 (0.87)	14.36 (0.89)	17.07 (0.86)	6.00	.004**	A < C B = A, C	-0.36	-0.58	-0.99
Block Design	25.63 (1.94)	28.05 (1.97)	32.56 (1.92)	3.20	.045*	A < C B = A, C	-0.45	-0.44	-0.90
Picture Arrangement	7.61 (0.83)	8.62 (0.85)	11.26 (0.82)	4.98	.009**	A < C B = A, C	-0.41	-0.57	-0.96
Digit Symbol-coding	44.53 (2.82)	52.08 (2.87)	59.62 (2.79)	6.91	.002**	A < C B = A, C	-0.68	-0.48	-1.15
Arithmetics	9.98 (0.48)	10.11 (0.49)	11.74 (0.48)	3.99	.022*	A < C B = A, C	-0.28	-0.62	-0.83
Letter-Number Sequencing	7.35 (0.51)	8.03 (0.52)	9.59 (0.50)	4.97	.009**	A < C B = A, C	-0.40	-0.60	-0.95
Digit Span	10.79 (0.50)	11.42 (0.51)	13.91 (0.50)	10.62	.000***	A, B < C	-0.46	-0.82	-1.33
Digit Span Forward	6.56 (0.31)	6.87 (0.32)	8.18 (0.31)	7.34	.001**	A, B < C	-0.39	-0.72	-1.13
Digit Span Backward	4.21 (0.29)	4.55 (0.30)	5.73 (0.29)	7.33	.001**	A, B < C	-0.40	-0.74	-1.12
Similarities	20.79 (0.80)	19.67 (0.81)	22.62 (0.79)	3.48	.035*	B < C A = B, C	-0.20	-0.61	-0.86
Matrix Reasoning	12.68 (0.81)	11.69 (0.82)	14.83 (0.80)	3.94	.023*	B < C A = B, C	-0.06	-0.73	-0.78
Comprehension	17.11 (0.93)	16.27 (0.95)	19.93 (0.92)	4.21	.018*	B < C A = B, C	-0.07	-0.76	-0.82
Symbol Search	21.34 (1.39)	22.94 (1.41)	26.00 (1.37)	2.83	.064	NS	-0.34	-0.44	-0.78
Information	12.34 (0.79)	11.32 (0.80)	13.63 (0.78)	2.16	.121	NS	-0.10	-0.53	-0.67

\**p* < 0.05; \*\**p* < 0.01, \*\*\**p* < 0.001

Table 3. Multiple Regression Coefficients of the linear stepwise regression analyses of euthymic bipolar I patients (n = 31)

<b>Cognitive</b>	<b>Predictors</b>	<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	<b>Standardized Beta</b>	<b>p</b>
<b>Picture Completion</b>	Number of suicide attempts	.312	-.47	.009**
	Antidepressants		-.45	.011*
<b>Symbol Search</b>	Number of hospitalizations	.129	-.40	.037*
<b>Arithmetics</b>	Number of years undiagnosed	.178	-.46	.023*
<b>Vocabulary</b>	HARS	.150	-.42	.020*
<b>Digit Symbol-coding</b>	HARS	.170	-.45	.026*
<b>Letter-number Sequencing</b>	HARS	.230	-.51	.005**
<b>Comprehension</b>	HDRS	.133	-.41	.032*
<b>Digit Span Forward</b>	Atypical anti-psychotic	.171	.44	.012*

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001

Table 4. Multiple Regression Coefficients of the linear stepwise regression analyses of depressed bipolar I patients (n = 34)

Subtests	Predictors	Adjusted R <sup>2</sup>	Standardized Beta	p
<b>Picture Completion</b>	Age at onset	.139	-.42	.037*
<b>Information</b>	Age at onset	.194	-.47	.011**
<b>Picture Arrangement</b>	Age at onset	.168	-.44	.014*
<b>Digit Symbol-coding</b>	Age at onset	.456	-.57	.001**
	Other clinical medications			*
	Number of psychiatric medications		-.38	.015*
			-.36	.018*
<b>Block Design</b>	Typical anti-psychotic	.207	-.48	.004**
<b>Matrix Reasoning</b>	HARS	.148	-.42	.019*
<b>Symbol Search</b>	Other medications	.165	-.44	.010*
<b>Vocabulary</b>	Benzodiazepines	.221	.41	.012*
	Antidepressants		.34	.036*
<b>Comprehension</b>	Number of (hypo)manic episodes	.173	.45	.013**

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001

## REFERENCES

1. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262–270.
2. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000; 30: 1025–1036.
3. Savitz J, Solms M, Ramesara R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7: 216-235.
4. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first degree relatives. *Psychol Med* 2007; ahead of print.
5. Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 (Suppl. 434): 17–26.
6. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006; 93(1-3) :105-115.
7. Malhi, GS, Ivanovski, B, Szekeres, V, Olley, A. Bipolar Disorder: It's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry* 2004; 49(12): 813-819.
8. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 246–251.
9. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 293–295.

10. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.
11. Zubietta JK, Huguelet P, O’Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 9–20.
12. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van Gorp W, Mintz J. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res.* 2008; 157(1-3): 289-93.
13. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry.* 2002 Apr; 180:293-5.
14. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. *Neuropsychology.* Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. 2002 Jan;16(1):84-91.
15. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106–150.
16. Lebowitz BK, Shear PK, Steed MA, Strakowski SM. Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001 Jul-Sep;14(3):177-82.
17. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000;69(1):2-18.
18. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord.* 2002 Dec; 72(3):209-26.

19. Clark L, Kempton MJ, Scarnà A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57(2):183-7.
20. Clark L, Iverson SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-319.
21. Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia* 2002; 40(9):1586-90.
22. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Kaur S, Sanches M, Villarreal V, Bowden C, Soares JC. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features. *J Psychiatr Res.* 2006 Feb;40(1):47-58.
23. van Gorp W, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 525–531.
24. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41–46.
25. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, Ergis AM, Jouvent R, Allilaire JF. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res* 2004; 38(2):137-44.
26. Rocca CC, Lafer B. Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28(3):226-37.
27. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med* 2006; 36(8):1119-29.

28. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Eerola M, Partonen T, Lönnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med* 2007; 37(5):679-87.
29. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006;194(4): 255-60.
30. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56(8):560-9.
31. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Monkul ES, Maples N, Velligan DI, Soares JC. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 2006; 8: 117–123.
32. Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11(3):120-6.
33. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*; 94(2): 87-93.
34. Lezak MD, Howieson, DB, Loring, DW. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press, 2004.
35. Schneider, JJ, Candiago, RH, Rosa, AR, Ceréser, KM & Kapczinski, F. Cognitive impairment in a Brazilian sample of bipolar disorder patients. Manuscript submitted for publication, 2007.

36. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders--Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1996.
37. Tavares M. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV. Transtornos do Eixo I (Versão 2.0). Brasília: Projeto Brasil/Instituto de Psicologia/Universidade de Brasília, 1996.
38. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders: Non-patient edition (SCID-I/NP, version 2.0). New York: New York State Psychiatric Institute, 1995.
39. Del Ben CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS. Entrevista estruturada para o diagnóstico de transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID-I/Versão Clínica). Tradução e adaptação: Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 1998.
40. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
41. Vilela J, Loureiro S. Escala de Avaliação de Mania de Young - Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. In: Gorentsein, C., Andrade, L.H.S.G. and Zuardi, A. W. (Eds), de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo: Lemos-Editorial, 113-119, 2000.
42. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-61.
43. Hamilton M. The assessment of anxiety state by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-55.
44. Wechsler, D. WAIS-III: Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997



45. Nascimento, E. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.
46. Yates, AJ. The validity of some psychological tests of brain damage. *Psychol Bull.* 1954; 51(4):359-79.
47. Grober E, Sliwinski M. Development and validation of a model for estimating premorbid verbal intelligence in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 19: 933-949.
48. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 32-40.
49. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007; 9: 478–489.
50. 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; 9: 103–113.
51. Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Rothblat LA. Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry*, 1987; 22: 979-986.
52. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch, S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(7):623-9

53. Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9 (1): 81–89.
54. Dugbartey AT, Sanchez PN, Rosenbaum JG, Mahurin RK, Davis JM, Townes BD. WAIS-III Matrix Reasoning test performance in a mixed clinical sample. *Clin Neuropsychol*. 1999 Nov;13(4):396-404.
55. Hoff AL, Shukla S, Aronson T, Cook B, Ollo C, Baruch S, Jandorf L, Schwartz J. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res*. 1990; 3(4): 253-60.
56. Gazzale FK, Andreazza AC, Cereser KM, Hallal PC, Santana A, Kapczinski F. Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder. *Journal of Aff Disorders* 2005; 86: 313–316.
57. Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC, Connell EG, Post R. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *Journal of Aff Disorders* 1999; 56: 67 –73.
58. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant’Anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Behav Physiol* 2008; 32: 675-692.
59. Haldane M, Frangou S. Maudsley Bipolar Disorder Project: insights sobre o papel do córtex préfrontal em pacientes com transtorno de humor bipolar tipo I. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2005; 27(3), 241-250.
60. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 190-194.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo teve como objetivo principal verificar a inter-relação entre algumas variáveis clínicas e as habilidades cognitivas apresentadas por dois grupos de pacientes com transtorno bipolar tipo I, sendo um composto por pacientes eutímicos e o outro por pacientes deprimidos. A comparação da performance cognitiva de cada um desses grupos com o desempenho de um grupo de participantes saudáveis permitiu identificar também quais funções cognitivas se mostravam mais prejudicadas entre os pacientes.

Vários estudos apontam para a presença de prejuízos cognitivos durante episódios de humor depressivo ou maníaco em pacientes com transtorno do humor bipolar (Basso, Lowery, Neel, Purdie & Bornstein, 2002). Meta-análises recentes (Robinson et al., 2006; Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2007; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007) demonstram a existência de déficits cognitivos também em pacientes eutímicos quando comparados a controles. Tais achados sugerem a existência de déficits neuropsicológicos relacionados ao traço da doença. Não há ainda um consenso na literatura sobre quais déficits seriam característicos da doença em todos os seus estados e quais seriam mais vinculados aos episódios ativos. No entanto, desempenhos inferiores aos controles são encontrados consistentemente em nas áreas de funções executivas, aprendizado e memória verbal, e em níveis menores nas áreas de atenção e velocidade psicomotora (Malhi, Ivanovski, Szekeres, & Olley, 2004, Robinson et al., 2006; Arts et al., 2007; Torreset al., 2007).

O presente estudo encontrou prejuízos do grupo de pacientes bipolares deprimidos em relação aos controles saudáveis nas tarefas executivas que envolviam estímulos visuais e memória de trabalho. Em três subtestes envolvendo raciocínio abstrato, associados a um componente verbal, os pacientes eutímicos tiveram um desempenho inferior aos controles, enquanto os pacientes deprimidos não apresentaram diferenças significativas em relação aos outros grupos. Tal resultado ocorreu em função das comparações terem sido controladas para o QI pré-mórbido por um teste de capacidade verbal. Ambos os grupos de pacientes tiveram um resultado inferior aos controles em um subteste envolvendo atenção e memória de trabalho. Em nenhuma das comparações foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes.

Com relação aos resultados referentes às correlações entre variáveis clínicas e desempenho cognitivo, é importante ressaltar a associação inversa nos testes que avaliam funções como memória, atenção, velocidade psicomotora, processamento visual e capacidade verbal e as variáveis que indicam a gravidade da doença. Tais achados sugerem

que parte dos prejuízos cognitivos dos pacientes estão relacionados à maior quantidade de episódios, anos de doença, hospitalizações e anos não diagnosticados.

O uso de medicações também se mostrou correlacionado negativamente à performance em testes cognitivos com limite de tempo entre os pacientes deprimidos. Tais resultados sugerem uma lentificação associada ao uso de anti-psicóticos típicos, ao número de psicofármacos ingeridos, e também ao uso de medicações não-psiquiátricas. Contudo, foram encontradas associações positivas entre o subteste Dígitos ordem direta e o uso de anti-psicóticos atípicos nos pacientes eutímicos, o que sugere uma influência deletéria pelo uso de anti-psicóticos típicos e protetora pelo uso de anti-psicóticos atípicos. Entretanto, tratam-se de resultados exploratórios, cabendo investigar mais detalhadamente quais medicações e dosagens se mostram associadas ao desempenho nos testes.

As comparações feitas entre o desempenho cognitivo dos pacientes envolvidos em alguma atividade ocupacional ou de estudo demonstrou um maior número de diferenças entre os pacientes deprimidos do que entre os pacientes eutímicos. Enquanto entre os eutímicos apenas uma tarefa que envolve atenção complexa e velocidade foi capaz de diferenciar entre os pacientes ativos e inativos, entre os deprimidos encontram-se vários subtestes que demonstram diferenças entre as duas categorias, especialmente aqueles relacionados a organização perceptual, raciocínio abstrato, atenção e memória de trabalho. Tais resultados indicam que os pacientes bipolares deprimidos que estavam ativos no trabalho apresentaram uma performance significativamente superior à daqueles que não trabalham, enquanto nos bipolares eutímicos as diferenças cognitivas entre os que trabalham e os que não trabalham restringiram-se apenas à capacidade atencional. No entanto, não é possível determinar nenhuma direção causal para essas diferenças. Seria interessante investigar no futuro se o desempenho cognitivo é um fator que influencia no fato dos pacientes estarem em atividade laboral ou se o fato de estarem em atividade laboral é o que faz com que eles apresentem um desempenho cognitivo superior.

## REFERÊNCIAS

- Abrams, R., Redfield, J., & Taylor, M. A. (1981). Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *British Journal of Psychiatry*, *139*, 190-194.
- Akiskal, H. S. (2001). Hacia una nueva clasificación de los trastornos bipolares. In E. Vieta (Org.), *Transtornos Bipolares - Avances Clínicos y Terapéuticos* (pp. 271-296). Madrid: Panamericana
- Angst, J. (1998) The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders*, *50*, 143-151.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J. (2007). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first degree relatives. *Psychological Medicine*, ahead of print.
- Associação Psiquiátrica Americana. (1987). DSM-III-R: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Associação Psiquiátrica Americana. (2002). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV-TR (4ª ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Basso, M.R., Lowery, N., Neel, J., Purdie, R. & Bornstein, R.A. (2002). Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*, *16*, 84-91.
- Bearden, C.E., Hoffman, K.M. & Cannon, T.D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorder*, *3*, 106-150.
- Cassidy, F., Ahearn, E. P., & Carroll, B. J. (2001). Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, *3*(4), 181-188.
- Cavanagh, J. T. O., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. R. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *British Journal of Psychiatry*, *180*, 320-326.
- Chen, Y. W., & Disalver, S. C. (1995). Comorbidity for obsessive compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Resident*, *1-2*, 57-64.
- Chengappa, K. N. R., Kupfer, D. J., Frank, E., Houck, P. R., Grochocinski, V. J., Cluss, P. A. & Stapf, D. A. (2003). Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1636-1642.
- Clark, L., Iverson, S.D., & Goodwin, G.M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, *180*, 313-319.

- Dias, R. S., Kerr-Corrêa, F., Torresan, R. C., & Santos, C. H. R. (2006). Transtorno bipolar do humor e gênero. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 33(2), 80-91.
- Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-828.
- Engelsmann, F., Katz, J., Ghadirian, A. M., & Schachter, D. (1988) Lithium and memory: a long-term follow-up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 207-212.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 175, 246-251.
- Ferrier, I. N., & Thompson, J. M. (2002). Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *British Journal of Psychiatry*, 180, 293-295.
- Ghaemi, S. N., Boiman, E. E., & Goodwin, F. K. (1999). Kindling and second messengers: An approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 137-144.
- Goldberg, J. F., & Burdick, K. E. (2001). Cognitive side effects of anticonvulsants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl 14), 27-33.
- Haldane, M., & Frangou, S. (2005). Maudsley Bipolar Disorder Project: insights sobre o papel do córtex préfrontal em pacientes com transtorno de humor bipolar tipo I. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 27(3), 241-250.
- Harmer, C. J., Clark, L., Grayson, L., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*, 40, 1586-1590.
- Hilty, D. M., Brady, K. T., & Hales, R. E. (1999). A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatry Services*, 50(2), 201-213.
- Honig, A., Arts, B. M., Ponds, R.W., & Riedel, W. J. (1999). Lithium induced cognitive side - effects in bipolar disorder: a qualitative analyses and implications for daily practice. *International Clinical Psychopharmacology*, 14(3), 167-171.
- Johnston-Wilson, N.L., Sims, C.D., Hofmann, J.P., Anderson, L., Shore, A.D., Torrey, E.F. & Yolken, R.H. (2000). Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 5, 142-149.
- Kapczinski, F., Gazalle, F. K., Frey, B. N., Kauer-Santanna, M., & Tramontina, J. (2005). Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: as evidências de ensaios clínicos randomizados. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32 (suplemento 1), 34-38.

- Kaplan, H., Sadock, B., & Grebb, J. (1997). *Compêndio de Psiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*, 28, 1027-1038.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U. & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8-19.
- Kessler, K. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M., & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological Medicine*, 27, 1079-1089.
- Lebowitz, B.K., Shear, P.K., Steed, M.A., & Strakowski, S.M. (2001). Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behaviour Neurology*, 14, 177-182.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lima, M. S., Tassi, J., Novo, I. P., & Mari, J. J. (2005). Epidemiologia do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(suplemento 1), 15-20.
- Machado-Vieira, R., Bressan, R. A., Frey, B., & Soares, J. C. (2005). As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(sup.1), 28-33.
- Malhi, G.S., Ivanovski, B., Szekeres, V., Olley, A. (2004). Bipolar Disorder: It's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(12), 813-819.
- Manji, H. K., & Lenox, R. H. (2000). Signaling: Cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48, 518-530.
- Manji, H. K., Moore, G. J., & Chen, G. (2000). Clinical and Preclinical Evidence for the Neurotrophic Effects of mood-stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry*, 48, 540-554.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gasto, C. & Salamero, M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69, 2-18.
- Martínez-Arán, A., Goodwin, G. M., & Vieta, E. (2001). El mito de la ausencia de disfunciones en el transtorno bipolar. In: E. Vieta (Org.), *Transtornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos*. Madrid: Panamericana.

- Martínez-Arán, A., Penadés, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Salamero, M. & Gastó, C. (2002). Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71, 39-46.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., & Salamero, M. (2004a). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic status in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 262-270.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Brugué, E., Daban, C., & Salamero, M. (2004b). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6, 224-232.
- Michelon, L., & Vallada, H. (2005). Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(sup.1), 21-27.
- Organização Mundial da Saúde. (1992). *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorder*, 72, 209-226.
- Rajkowska, G. (2002). Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 4, 105-116.
- Robinson L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 105-115.
- Rocca, C. C. A., & Lafer, B. (2006). Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(3), 226-237.
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 30, 1025-1036.
- Sanches, R. F., Assunção, S., & Hetem, L. A. B. (2005). Impacto da comorbidade no diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32 (suplemento 1), 71-77.
- Sapin, L. R., Berrettini, W. H., Nurnberger, J. I. Jr, & Rothblat, L. A. (1987). Meditational factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biological Psychiatry*, 22, 979-986.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesara, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disorders*, 7, 216-235.



- Seidman, L., Kremen, W., Koren, D., Faraone, S., Goldstein, J., & Tsuang, M. (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia Research*, *53*, 31-44.
- Stein, R. A., & Strickland, T. L. (1998). A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*(3), 295-284.
- Stipp, E., Dufresne, J., Lussier, I., & Yatham, L. (2000). A double-blind, placebocontrolled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *Journal of Affective Disorder*, *60*(3), 147-157.
- Stoll, A. L., Renshaw, P. F., Yurgelun-Todd, D. A. & Cohen, B. M. (2000). Neuroimaging in bipolar disorder: What have we learned? *Biological Psychiatry*, *48*, 505-517.
- Taborda, J. G. V., Pereira, M. D., Knapp, W. P., & Busnello, E. A. (1992). Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *41*, 507-512.
- Torres, I. J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116* (Suppl. 434), 17-26.
- Thompson, P.J. (1991). Antidepressants and memory. *Annual Revision of Human Psychopharmacology*, *6*, 79-90.
- Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C. M. Jr, Baldessarini, R. J., Strakowski, S. M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., & Cohen, B.M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 220-228.
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*, *5*, 231-242.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 41-46.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., & Mintz, J. (1999). Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *46*, 525-531.
- Vieta, E., Colom, F., & Martínez-Arán, A. (1999). *Transtorno bipolar*. In: M. Roca (ed). *Trastornos del Humor*. Madrid: Panamericana, pp.493-540.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lepine, J. P., Newman, S. C., Rubio-Stipec, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H., & Yeh, E. K.

- (1996). Cross-national Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *Journal of the American Medical Association*, 276(4), 293-299.
- Young, L. T., Warsh, J. J., Kish, S. J. Shannak, K., & Hornykeiwicz, O. (1994). Reduced brain 5HT and elevated NE turnover and metabolics in bipolar affective disorder. *Biological Psychiatry*, 35, 121-127.
- Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001) Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Research*, 102, 9-20.

## **Anexo A**

### **Aprovação pelo Comitê de Ética**



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
RELATÓRIO DE PESQUISA

Origem: LAB. DE PSIQUIATRIA EXPERIMENTAL

Realização: CENTRO DE PESQUISA

Participante(s):

ADRIANE RIBEIRO ROSA	ANA CRISTINA ANDREAZZA	FERNANDO KRATZ GAZALLE
JULIA JOCHIMS SCHNEIDER	FERNANDA WEYNE MAGNUS	SABRINA CORREA DA COSTA
DENISE BALEM YATES	KEILA MARIA MENDES CERESER	FLAVIO KAPCZINSKI
RITA GIGLIOLA GOMES PRIEB	AIDA MARIA PEREIRA SANTIN	

Projeto: 04-457 Situação: APROVADO

Título: DOSAGEM DE GFAP, BDNF EM PACIENTES BIPOLARES E AVALIAÇÃO DE MEMÓRIA E APRENDIZADO ATRAVÉS DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

Último Relatório:		22/09/2006	
Tema Livre Nacional: 6	Tema Livre Internacional: 0	Artigo Periódico Nacional: 0	
Tese Doutorado: 0	Dissertação Mestrado: 1	Artigo Periódico Internacional: 3	
Capítulo Livro: 0	Livro:	Vídeo/Filme: 0	
<b>1. SITUAÇÃO ATUAL DO PROJETO:</b> Não Iniciado: <input type="checkbox"/> Cancelado Data: Em Execução: <input checked="" type="checkbox"/> Data Início: 01/12/2004 Data Término: 01/12/2008 Interrompido Data: Encerrado Data:		<b>2. Nº DE PESSOAS PESQUISADAS:</b> Pessoas Previstas HCPA: 150 Pessoas Incluídas: no HCPA: 0 Pessoas no Brasil: 0 <b>3. Nº DE PARTICIPANTES EXCLUÍDOS:</b> 00 <b>4. EVENTOS ADVERSOS GRAVES (SAE):</b> no HCPA: <input type="checkbox"/> Em outros centros: <input type="checkbox"/> <b>CONSULTORIAS GPPG (Nº):</b> 00	
Prorrogar Data de Término para:		<input type="text"/>	
Justificativa da Prorrogação da Data de Término:		<input type="text"/>	
<b>5. RECURSOS FINANCEIROS NECESSÁRIOS:</b> <input type="checkbox"/> Ainda não disponíveis <input checked="" type="checkbox"/> Já disponíveis <input type="checkbox"/> Insuficientes			
Observações:		<input type="text"/>	

Informar dados gerais do Projeto  Confirmar término do Projeto  Conferir e atualizar os dados

Obs.: DEVOLVER ESTA MESMA FOLHA

Assinatura do Pesquisador

## ANEXO B

### Ficha de Dados para Pacientes

<b>Nome:</b>
<b>Prontuário:</b>
<b>Número na coorte:</b>
<b>Sexo:</b>
<b>Idade:</b>
<b>Escolaridade:</b>
<b>Endereço:</b>
<b>Telefone:</b>
<b>Anos de estudo (s/ repetência):</b>
<b>Mão de uso dominante:</b>
<b>Residente:</b>
<b>Outras doenças clínicas:</b>
<b>Medicação atual e dosagem:</b>

Está trabalhando atualmente? ( ) sim ( ) não

Caso não: Licença saúde ( )

Aposentado por tempo de serviço ( )

Aposentado por invalidez ( )

Desempregado ( )

História prévia de abuso de álcool e drogas? ( )sim ( ) não

Qual a droga? Desde quando está abstinente? \_\_\_\_\_

Realizou ECT nos últimos 6 meses? ( )sim ( ) não

História de doença neurológica? ( ) sim ( ) não

#### HAM - D

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Total

( ) 10 – 13 depressão leve

( ) 14 –17 depressão leve a moderada

( ) > 17 depressão moderada a grave

#### HAM – A

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total

#### YOUNG – MANIA

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total

( ) ≥ 12 episódio hipomaníaco

( ) ≥ 20 episódio maníaco

( ) ≥ 20 na Young Mania e ≥ na Hamilton Depressão → Episódio Misto

Avaliadora: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO C

### Ficha de Dados para Controles

<b>Nome:</b>
<b>Prontuário:</b>
<b>Número na coorte:</b>
<b>Sexo:</b>
<b>Idade:</b>
<b>Escolaridade:</b>
<b>Endereço:</b>
<b>Telefone:</b>
<b>Anos de estudo (s/ repetência):</b>
<b>Mão de uso dominante:</b>
<b>Residente:</b>
<b>Outras doenças clínicas:</b>
<b>Medicação atual e dosagem:</b>

Está trabalhando atualmente? ( ) sim ( ) não

Caso não: Licença saúde ( )

Aposentado por tempo de serviço ( )

Aposentado por invalidez ( )

Desempregado ( )

História prévia de abuso de álcool e drogas? ( )sim ( ) não

Qual a droga? Desde quando está abstinente? \_\_\_\_\_

Realizou ECT nos últimos 6 meses? ( )sim ( ) não

História de doença neurológica? ( ) sim ( ) não

#### HAM - D

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Total

( ) 10 – 13 depressão leve

( ) 14 –17 depressão leve a moderada

( ) > 17 depressão moderada a grave

#### HAM – A

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total

#### YOUNG – MANIA

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total

( ) ≥ 12 episódio hipomaníaco

( ) ≥ 20 episódio maníaco

( ) ≥ 20 na Young Mania e ≥ na Hamilton Depressão → Episódio Misto

Avaliadora: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

## **Anexo D**

### **Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton**

**Todos os ítems devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.**

#### **1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0. Ausente.
1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

#### **2. SENTIMENTOS DE CULPA**

0. Ausente
1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.
3. A doença atual é um castigo.
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

#### **3. SUICÍDIO**

0. Ausente.
1. Sente que a vida não vale a pena.
2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
3. Idéias ou gestos suicidas.
4. Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

#### **4. INSÔNIA INICIAL**

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.
1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

#### **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

## **6. INSÔNIA TARDIA**

0. Sem dificuldades.
1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

## **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

0. Sem dificuldades.
1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

## **8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

0. Pensamento e fala normais.
1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

## **9. AGITAÇÃO**

0. Nenhuma.
1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos,etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.



## **10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

- 0. Sem dificuldade.
- 1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2. Preocupação com trivialidades.
- 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4. Medos expressos sem serem inquiridos.

## **11. ANSIEDADE SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

- 0. Ausente :
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

## **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS**

- 0. Nenhum
- 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
- 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

## **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

- 0. Nenhum
- 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.  
Perda de energia e cansaço.
- 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

## **14. SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves

2. Intensos

### **15. HIPOCONDRIA**

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4. Idéias delirantes hipocondríacas.

### **16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2. Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)

3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2. Mais de 1 Kg de perda por semana.

3. Não avaliada.

### **17. CONSCIÊNCIA**

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. Nega estar doente.

### **18. VARIAÇÃO DIURNA**

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

- 0. Nenhuma
- 1. Pior de manhã.
- 2. Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

- 0. Nenhuma.
- 1. Leve
- 2. Grave

**NOTA:** Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

### **19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE**

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

- 0. Ausente
- 1. Leve.
- 2. Moderadas..
- 3. Graves.
- 4. Incapacitantes.

### **20. SINTOMAS PARANÓIDES**

- 0. Nenhum.
- 1. Desconfiança.
- 2. Idéias de referência.
- 3. Delírio de referência e perseguição.

### **21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS**

- 0. Nenhum.
- 1. Leves.
- 2. Graves.

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)**

**CONTAGEM TOTAL: \_\_\_\_\_(0-62)**

## Anexo E

### Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton

Escores:	0= ausência;	1= intensidade ligeira;	2= intensidade média;	3= intensidade forte;	4= intensidade máxima (incapacitante)
----------	--------------	-------------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------------

HUMOR ANSIOSO-inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade:	0	1	2	3	4
TENSÃO - sensação de tensão, fadigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto:	0	1	2	3	4
MEDO - de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito :	0	1	2	3	4
INSÔNIA - dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos:	0	1	2	3	4
DIFICULDADES INTELLECTUAIS - dificuldade de concentração, distúrbios de memória;	0	1	2	3	4
HUMOR DEPRESSIVO - perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão;	0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura:	0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos:	0	1	2	3	4
SINTOMAS CARDIOVASCULARES - taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio:	0	1	2	3	4
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS -sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo:	0	1	2	3	4
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzimento, náuseas, vômitos, cólicas diarréias, constipação, perda de peso:	0	1	2	3	4
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - micções freqüentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência:	0	1	2	3	4
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão:	0	1	2	3	4
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral</u> : tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> : eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 rpm:	0	1	2	3	4
<b>TOTAL :</b>					

#### OBSERVAÇÕES:

## Anexo F

### Escala de Avaliação de Mania de Young

#### Item - definição

##### 01. Humor e afeto elevados

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado.
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando.
- (X) Não avaliado

##### 02. Atividade motora - energia aumentada

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
- (X) Não avaliado

##### 03. Interesse sexual

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

- (0) Normal; sem aumento.
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado.
- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.
- (X) Não avaliado

##### 04. Sono

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

- (0) Não relata diminuição do sono
- (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (3) Relata diminuição da necessidade de sono
- (4) Nega necessidade de sono
- (X) Não avaliado

#### 05. Irritabilidade

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

- (0) Ausente
- (2) Subjetivamente aumentada
- (4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria
- (6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.
- (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.
- (X) Não avaliado

#### 06. Fala (velocidade e quantidade)

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

- (0) Sem aumento
- (2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).
- (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).
- (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).
- (X) Não avaliado

#### 07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

*Circunstancialidade:* fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;

*Tangencialidade:* incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;

*Fuga de idéias:* verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;

*Ecolalia consonante:* repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;

*Incoerência:* fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

- (0) Sem alterações
- (1) Circunstancial; pensamentos rápidos.
- (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados
- (3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- (4) Incoerência; comunicação impossível.
- (X) Não avaliado

#### 08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e

antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maniaco, incluem:

*Idéias místicas*: de conteúdo religioso;

*Idéias paranóides*: crença de estar sendo molestado ou perseguido;

*Idéias de grandeza*: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades

incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;

*Idéias de referência*: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras

pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

(0) Normal

(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis.

(4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso.

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

#### 09. *Comportamento disruptivo agressivo*

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

(0) Ausente, cooperativo.

(2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado.

(4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada.

(6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

#### 10. *Aparência*

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

(0) Arrumado e vestido apropriadamente

(1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.

(2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.

(3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

(4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

(X) Não avaliado

#### 11. *Insight (discernimento)*

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

(0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento

(1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.

(2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.

(3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.

(4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

(X) Não avaliado

## ANEXO G

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pacientes

Estamos realizando um estudo com a finalidade de avaliar as funções cognitivas (atenção, memória, funções executivas, capacidade verbal) de pacientes bipolares e pessoas sem esta ou outra enfermidade. Serão utilizados instrumentos de avaliação psicológica (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - 3ª edição) por psicólogas treinadas para esse fim, em data e horário previamente combinados.

O outro objetivo é identificar uma característica genética chamada Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, que pode estar associada com a doença bipolar. Para isso será necessário uma coleta de uma amostra de sangue (05 mL), onde será dosada esse gene. Os benefícios da pesquisa são entender melhor as modificações que o Transtorno de Humor Bipolar causa ao paciente, e desta forma poder auxiliar no entendimento da doença bipolar e no tratamento.

Declaro ter sido informado(a), de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa do presente Projeto de Pesquisa. Estou consciente de que receberei resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos e outros assuntos relacionados com a pesquisa, bem como terei total liberdade para retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga qualquer prejuízo para mim ou para meu tratamento. Entendo que não serei identificado(a) e autorizo, para fins exclusivamente dessa pesquisa, a utilização das informações oferecidas por mim.

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são a professora Dra. Clarissa Marceli Trentini e a mestrandia Denise Balem Yates, do Instituto de Psicologia da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e o professor Dr. Flávio Kapczinski, da Faculdade de Medicina da UFRGS. A equipe estará a sua disposição para maiores esclarecimentos através dos telefones 3316.5352 ou 2110.8845.

Eu, \_\_\_\_\_, concordo com os termos acima e aceito participar da pesquisa. Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Participante do Projeto

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos realizando um estudo com a finalidade de avaliar as funções cognitivas (atenção, memória, funções executivas, capacidade verbal) de pacientes bipolares e pessoas sem esta ou outra enfermidade. Serão utilizados instrumentos de avaliação psicológica (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - 3ª edição) por psicólogas treinadas para esse fim, em data e horário previamente combinados.

O outro objetivo é identificar uma característica genética chamada Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, que pode estar associada com a doença bipolar. Para isso será necessário uma coleta de uma amostra de sangue (05 mL), onde será dosada esse gene. Os benefícios da pesquisa são entender melhor as modificações que o Transtorno de Humor Bipolar causa ao paciente, e desta forma poder auxiliar no entendimento da doença bipolar e no tratamento.

Declaro ter sido informado(a), de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa do presente Projeto de Pesquisa. Estou consciente de que receberei resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos e outros assuntos relacionados com a pesquisa, bem como terei total liberdade para retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga qualquer prejuízo para mim ou para meu tratamento. Entendo que não serei identificado(a) e autorizo, para fins exclusivamente dessa pesquisa, a utilização das informações oferecidas por mim.

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são a professora Dra. Clarissa Marceli Trentini e a mestrandia Denise Balem Yates do Instituto de Psicologia da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e o professor Dr. Flávio Kapczinski, da Faculdade de Medicina da UFRGS. A equipe estará a sua disposição para maiores esclarecimentos através dos telefones 3316.5352 ou 2110.8845.

Eu, \_\_\_\_\_, concordo com os termos acima e aceito participar da pesquisa. Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Participante do Projeto

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável



## ANEXO H

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Controles

Estamos realizando um estudo com a finalidade de avaliar as funções cognitivas (atenção, memória, funções executivas, capacidade verbal) de pacientes bipolares e pessoas sem esta ou outra enfermidade. Serão utilizados instrumentos de avaliação psicológica (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - 3ª edição) por psicólogas treinadas para esse fim, em data e horário previamente combinados.

O outro objetivo é identificar uma característica genética chamada Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, que pode estar associada com a doença bipolar. Para isso será necessário uma coleta de uma amostra de sangue (05 mL), onde será dosada esse gene. Os benefícios da pesquisa são entender melhor as modificações que o Transtorno de Humor Bipolar causa ao paciente, e desta forma poder auxiliar no entendimento da doença bipolar e no tratamento.

---

Declaro ter sido informado(a), de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa do presente Projeto de Pesquisa. Estou consciente de que receberei resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos e outros assuntos relacionados com a pesquisa, bem como terei total liberdade para retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga qualquer prejuízo para mim. Entendo que não serei identificado(a) e autorizo, para fins exclusivamente dessa pesquisa, a utilização das informações oferecidas por mim.

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são a professora Dra. Clarissa Marcell Trentini e a mestrandia Denise Balem Yates, do Instituto de Psicologia da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e o professor Dr. Flávio Kapczinski, da Faculdade de Medicina da UFRGS. A equipe estará a sua disposição para maiores esclarecimentos através dos telefones 3316.5352 ou 2110.8845.

Eu, \_\_\_\_\_, concordo com os termos acima e aceito participar da pesquisa. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Participante do Projeto

---

Pesquisador Responsável

---

Pesquisador responsável

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos realizando um estudo com a finalidade de avaliar as funções cognitivas (atenção, memória, funções executivas, capacidade verbal) de pacientes bipolares e pessoas sem esta ou outra enfermidade. Serão utilizados instrumentos de avaliação psicológica (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - 3ª edição) por psicólogas treinadas para esse fim, em data e horário previamente combinados.

O outro objetivo é identificar uma característica genética chamada Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, que pode estar associada com a doença bipolar. Para isso será necessário uma coleta de uma amostra de sangue (05 mL), onde será dosada esse gene. Os benefícios da pesquisa são entender melhor as modificações que o Transtorno de Humor Bipolar causa ao paciente, e desta forma poder auxiliar no entendimento da doença bipolar e no tratamento.

---

Declaro ter sido informado(a), de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa do presente Projeto de Pesquisa. Estou consciente de que receberei resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos e outros assuntos relacionados com a pesquisa, bem como terei total liberdade para retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga qualquer prejuízo para mim. Entendo que não serei identificado(a) e autorizo, para fins exclusivamente dessa pesquisa, a utilização das informações oferecidas por mim.

Os pesquisadores responsáveis por esse projeto são a professora Dra. Clarissa Marcell Trentini e a mestrandia Denise Balem Yates, do Instituto de Psicologia da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e o professor Dr. Flávio Kapczinski, da Faculdade de Medicina da UFRGS. A equipe estará a sua disposição para maiores esclarecimentos através dos telefones 3316.5352 ou 2110.8845.

Eu, \_\_\_\_\_, concordo com os termos acima e aceito participar da pesquisa. Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Participante do Projeto

---

Pesquisador Responsável

---

Pesquisador Responsável