

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



**ESTUDO DE NEUROIMAGEM E FUNCIONALIDADE NA
PROGRESSÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR**

Juliana Mastella Sartori

Orientador: Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2018.

Juliana Mastella Sartori

**ESTUDO DE NEUROIMAGEM E FUNCIONALIDADE NA
PROGRESSÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR**

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2018.

CIP - Catalogação na Publicação

Mastella Sartori , Juliana
ESTUDO DE NEUROIMAGEM E FUNCIONALIDADE NA
PROGRESSÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR / Juliana Mastella
Sartori . -- 2018.
121 f.
Orientador: Clarissa Severino Gama.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Transtorno Bipolar. 2. Neuroimagem. 3.
Funcionalidade. 4. Estadiamento Clínico. 5. Marcadores
biológicos. I. Severino Gama, Clarissa, orient. II.
Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primordialmente, aos pacientes.

À professora Clarissa Gama, pela oportunidade, pelos muitos ensinamentos e pelo exemplo.

À Letícia Czepielewski, pelo aprendizado e pela valiosa ajuda.

Ao professor Ives Passos, pela cooperação, ensinamentos e estímulo.

Aos professores Márcia Sant'anna e Maurício Kunz, pela confiança, pelos muitos ensinamentos e pelos exemplos. Ao professor Flávio Kapczinski, pelo exemplo.

Aos professores que compõem a banca David Freitas de Lucena, Juliana Fernandes Tramontina e Pedro Vieira da Silva Magalhães pela disponibilidade e interesse.

Aos demais professores do PPG e todos os colegas do laboratório, pelo aprendizado, apoio e cooperação.

À UFRGS, ao PPG - Psiquiatria e Ciências do Comportamento e ao HCPA pela construção da excelência acadêmica e esforço diário por mantê-la.

Ao CAPES, CNPq e FIPE/HCPA pelo valoroso financiamento científico.

Aos meu colegas e amigos, Marina Londero e Diego Rebouças, pelo companheirismo e amizade.

Aos meus familiares e amigos, obrigada pelo incentivo. Aos meus pais, Lizia e Ricardo, por sempre terem sido estímulo e apoio, e pela contribuição, desde sempre, em prol das minhas possibilidades de aprimoramento acadêmico. Aos meus irmãos, Rodrigo e Aline, por todo o companheirismo e amizade. Ao meu amor, Ivan, pela compreensão, incentivo e apoio imprescindíveis. Obrigada pelo amor de todos vocês.

SUMÁRIO

RESUMO 6

ABSTRACT 7

INTRODUÇÃO 8

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 12

1. *Hipótese da Neuroprogressão no Transtorno Bipolar* 12
 - 1.1. *Sensitização ao estresse, kindling e carga alostática* 12
 - 1.2. *Marcadores neurobiológicos* 14
2. *Estadiamento clínico no Transtorno Bipolar* 18
3. *Neuroimagem no Transtorno Bipolar* 27
 - 3.1. *Desenvolvimento do Sistema Nervoso Central* 27
 - 3.2. *Neuroanatomia funcional no Transtorno Bipolar* 28
 - 3.3. *Neuroimagem em indivíduos de alto risco de desenvolver Transtorno Bipolar* 31
 - 3.4. *Neuroimagem em crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar* 32
 - 3.5. *Neuroimagem em adultos com Transtorno Bipolar: substância cinzenta* 33
 - 3.6. *Neuroimagem em adultos com Transtorno Bipolar: ventrículos* 35
 - 3.7. *Neuroimagem em adultos com Transtorno Bipolar: substância branca* 36
 - 3.8. *Neuroimagem funcional no Transtorno Bipolar* 38
4. *Funcionalidade* 40
 - 4.1. *Definição* 40
 - 4.2. *Escalas de avaliação de Funcionalidade* 41
 - 4.3. *Avaliação do prejuízo relacionado à Funcionalidade* 42
 - 4.4. *Funcionalidade do Transtorno Bipolar* 43
5. *Análise estatística de dados por Machine learning* 47

OBJETIVOS 50

MÉTODOS 51

RESULTADOS 54

ARTIGO 1 54

ARTIGO 2 8

CONSIDERAÇÕES FINAIS 26

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 29

ANEXOS 48

1. *Escala Breve de Funcionamento (FAST)* 48

RESUMO

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica grave e crônica que pode apresentar um padrão de progressão ao longo do tempo, com prejuízos neurobiológico, cognitivo e funcional associados (13,15–19). Essas observações motivaram a elaboração de modelos de estadiamento clínico articulados com o conceito de neuroprogressão. Contudo, há divergências acerca do entendimento da trajetória progressiva do transtorno bipolar, por existirem evidências de que as disfunções podem estar presentes desde o início do curso do transtorno (9,11,22,23). Nesse sentido, este trabalho buscou compreender os mecanismos associados à progressão do transtorno bipolar, através do estudo de ressonância magnética estrutural e da funcionalidade dos pacientes bipolares, a fim de demonstrar o papel relevante dessas variáveis como marcadores de estadiamento clínico. O primeiro artigo demonstrou, através de um algoritmo de *machine learning*, que alterações cerebrais volumétricas em regiões de córtex pré-frontal esquerdo, em volume de substância branca em hemisfério direito e em ventrículo lateral direito foram capazes de prever a funcionalidade em pacientes bipolares, mas não em controles saudáveis. Os resultados mais consistentes foram para giro frontal médio rostral esquerdo e giro frontal superior esquerdo. O segundo artigo avaliou pacientes bipolares em estágio precoce e controles saudáveis em um seguimento de, pelo menos, um ano. Os resultados demonstraram progressão da redução volumétrica em giro frontal médio rostral esquerdo nos pacientes, mas não nos controles, e não foram encontradas alterações nas outras regiões cerebrais estudadas em ambos os grupos. Foi encontrada associação entre a diferença de volume entre baseline e follow-up no giro frontal médio rostral esquerdo e história de sintomas psicóticos no primeiro episódio e mania como primeiro episódio de humor, mas não houve associação com funcionalidade ou estadiamento. Os resultados apresentados dão sustentação à hipótese de neuroprogressão, em virtude de confirmarem a trajetória progressiva do transtorno bipolar e fornecem dados clínicos relevantes para os modelos de estadiamento.

Palavras-chave: transtorno bipolar, estadiamento clínico, neuroimagem, funcionalidade, neuroprogressão.

ABSTRACT

Bipolar disorder is a chronic and severe psychiatric condition that may present a pattern of progression over time, with associated neurobiological, cognitive and functional impairment (13,15-19). These observations motivated the construction of clinical staging models articulated with the neuroprogression concept. However, there are controversies about the understanding of the progressive trajectory of bipolar disorder, because there is also evidence that dysfunctions may be present from the beginning of the course of the disorder (9,11,22,23). In this sense, this study sought to understand the mechanisms associated with the progression of bipolar disorder, through the study of structural magnetic resonance and bipolar patients' functioning, in order to demonstrate the relevant role of these variables as markers of clinical staging. The first article demonstrated, through a machine learning algorithm, that volumetric brain alterations in left prefrontal cortex, right hemisphere white matter volume and right lateral ventricle were able to predict the functioning in bipolar patients, but not in healthy controls. The most consistent results were found for left rostral middle frontal cortex and left superior frontal cortex. The second paper evaluated early-stage bipolar patients and healthy controls for 14.5 months of follow-up. The results showed progression of volumetric reduction in the left rostral middle frontal cortex in bipolar patients, but not in controls, and no alteration was found in the other brain regions studied in both groups. There was association between the difference in rostral middle cortex baseline-follow-up volume and history of psychotic symptoms in the first episode and with mania as the first episode of humor, but not with functioning or staging. The results presented support the hypothesis of neuroprogression, as they demonstrate the progressive trajectory of bipolar disorder and provide clinical data relevant to the staging models.

Key words: bipolar disorder, neuroimaging, functioning, clinical staging neuroprogression.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica grave e crônica. Caracteriza-se por episódios agudos bem definidos de humor elevado (maníaco ou hipomaníaco), depressivo ou com características mistas (4,5).

Estima-se em 2,4% prevalência do transtorno bipolar na população mundial (6). O *Global Burden of Disease Study 2013* avaliou em, aproximadamente, 48.8 milhões o número de casos de bipolares globalmente, com uma proporção homem:mulher = 0.8 (0.5-1.1), e com um aumento de 49% em relação a 1990 (32.7 milhões) (7,8). As taxas de suicídio efetivo em pacientes com o transtorno situam-se em torno de 7.8% em homens e 4.9% em mulheres (9).

Desde tempos remotos da história da humanidade, podemos encontrar descrições compatíveis com o transtorno bipolar, tanto na literatura médica como na não-científica. O psiquiatra Emil Kraepelin, em 1899, com base em suas observações e no conhecimento de psiquiatras franceses e alemães, descreveu a síndrome que chamou de psicose maníaco-depressiva, através de critérios que fazem parte do diagnóstico de transtorno bipolar I atualmente (10).

O manual *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition* (DSM 5) (4) separa o transtorno bipolar dos transtornos depressivos e o coloca entre esse e o capítulo que descreve os transtornos do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, em virtude do reconhecimento de seu lugar como uma ponte entre as duas classes diagnósticas em termos de sintomatologia, história familiar e genética. Em relação ao transtorno bipolar I, os critérios diferem da descrição clássica de *transtorno maníaco-depressivo* ou *psicose afetiva* somente no que se refere ao fato de não haver exigência de psicose ou de experiência na vida de um episódio depressivo maior (4). No entanto, a maioria dos indivíduos cujos sintomas atendem aos critérios para um episódio maníaco também tem episódios depressivos maiores durante o curso de suas vidas (4).

Atualmente, existe uma ampla gama de tratamentos farmacológicos e psicossociais eficazes para o transtorno bipolar, porém é comum os erros e atrasos diagnósticos (5,8,11), além dos tratamentos serem mais efetivos para controle de

sintomas, menos efetivos para a recuperação funcional e , até o momento, não serem capazes de prevenir completamente recorrências (12). Dessa forma, as taxas de tratamento do transtorno se mantêm baixas, principalmente em populações economicamente desfavorecidas (13).

É importante destacar que o transtorno bipolar causa morbidade psicossocial relevante, uma vez que atinge autonomia, atividades ocupacionais e sociais do indivíduo (2,7,14). O transtorno costuma iniciar na adolescência ou começo da idade adulta, o que contribui muito para o comprometimento funcional pervasivo e para o prejuízo socioeconômico (2,7).

Assim, o funcionamento psicossocial tem sido um dos principais marcadores de progressão do transtorno bipolar ao longo do tempo (15). Em relação a isso, o próprio Kraepelin já valorizava as influências genéticas e biológicas, além da importância da observação do curso da doença mental, e esteve entre os primeiros a dividir implicitamente em estágios o desenvolvimento e evolução do transtorno bipolar. Kraepelin observou que a recorrência de episódios apresentava a tendência a acelerar com o decorrer do tempo e que, conforme o aumento de ocorrência de episódios, deixavam de ser precipitados por estressores e poderiam acontecer apenas com a expectativa ou até sem a presença de estressor (16).

Nesse sentido, uma vasta quantidade de estudos tem avaliado a o curso do transtorno bipolar nas últimas década e, conseqüentemente, comprovado que o transtorno pode apresentar um padrão de progressão ao longo do tempo de doença (15,17–21). Além disso, para uma proporção de pacientes, sintomas residuais, subsindrômicos, persistem entre os episódios, e estudos de acompanhamentos por mais de dez anos demonstram que muitos indivíduos se mantêm sintomáticos por até 50% do tempo (21). Outrossim, tem-se observado que a repetição de episódios, a diminuição do intervalo de eutímia entre episódios e o aumento de comorbidades médicas e psiquiátricas estão associados à disfunção cognitiva e funcional (14,22,23). Por outro lado, há também evidência de que existem disfunções presentes desde o início do curso do transtorno (1–3).

Tendo em vista esse padrão evolutivo predominantemente observado, abriu-se espaço para a elaboração de modelos de estadiamento clínico, com a finalidade de refinar a avaliação de casos iniciais (e mesmo prodrômicos), intermediários e tardios, de conhecer a evolução do transtorno e de poder definir as terapêuticas mais efetivas para cada estágio (24–29). Tais modelos estão, de modo geral, articulados

com o conceito de neuroprogressão, que tenta explicar as mudanças que ocorrem na trajetória de pacientes bipolares em termos de mecanismos neurobiológicos, ou seja, em relação a eventos celulares, respostas inflamatórias e hormonais, entre outros fatores (17,30). Do ponto de vista clínico, a neuroprogressão pode também ser evidenciada nas alterações neuropsicológicas, funcionais e de neuroimagem (15,17,18,29). Esses déficits, tradicionalmente reconhecidos como relacionados ao episódio de humor, têm sido consistentemente descritos em indivíduos mesmo durante a eutímia e o declínio progressivo do funcionamento em pacientes dos estágios avançados em relação a estágios iniciais também vem sendo destacado na literatura (15). Nessa perspectiva, estudos de neuroimagem estrutural demonstram reduções de volume de substância cinzenta, de forma mais consistente em córtex pré-frontal e cíngulo, alterações em substância branca, aumento do volume de ventrículos (31–36). Por sua vez, as investigações em ressonância nuclear magnética funcional revelaram contribuições importantes para a compreensão da disfunção entre as conexões de amígdala e sistema límbico, de importância central no transtorno bipolar (37,38).

Por fim, deve-se levar em conta que os pacientes com transtorno bipolar I exibem uma ampla variedade de apresentações clínicas, cognitivas e funcionais; de história mórbida pregressa (que inclui eventos de vida traumáticos, abuso de substâncias psicoativas, transtorno de personalidade e outras comorbidades associadas); de tratamentos, com diferentes respostas a esquemas farmacológicos; e de história familiar, condições genéticas e epigenéticas. Devido à complexidade da interação entre todos esses fatores (*Figura 1*), há divergências acerca do entendimento trajetória do transtorno bipolar, principalmente no que se refere ao desenvolvimento de prejuízos neurobiológicos e psicossociais progressivos. Dessa forma, considerando as controvérsias em relação aos modelos de estadiamento e neuroprogressão (12), análises estatísticas mais apuradas e poderosas e, principalmente, estudos longitudinais, possuem papel central na investigação da doença. Assim, o estudo da relação entre a funcionalidade, através de um instrumento clínico útil e de fácil aplicação, e da estrutura cerebral, por meio da neuroimagem, poderá contribuir para a elucidação dos mecanismos associados a progressão do transtorno bipolar e demonstrar o papel relevante dessas variáveis como marcadores de estadiamento clínico.

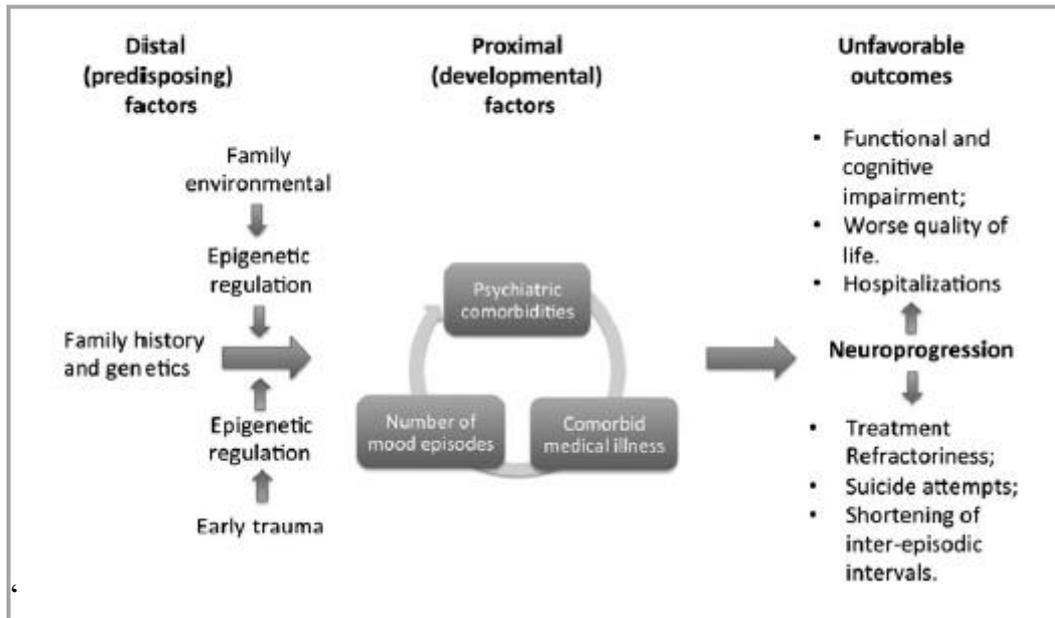


Figura 1. Adaptado de Passos et al., 2016. **Fatores de risco e desfechos associados à hipótese de neuroprogressão.** O modelo proposto considera os riscos genéticos e psicossociais e integra achados relacionados à sensitização para explicar repercussões desfavoráveis relacionadas à neuroprogressão. *Distal factors* refere-se a fatores que levam a efeitos em expressão e regulação gênica a longo prazo (história familiar, ambiente familiar, trauma precoce) e podem não levar diretamente à neuroprogressão, mas estariam ligados a desfechos ruins (prejuízo cognitivo e funcional, piora de qualidade de vida, hospitalizações, refratariedade de tratamento, tentativas de suicídio, intervalos interepisódio reduzidos) por consequência dos efeitos de *Proximal factors* (episódios de humor, comorbidades médicas e psiquiátricas).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Hipótese da Neuroprogressão no Transtorno Bipolar

1.1. Sensitização ao estresse, *kindling* e carga alostática

A tentativa de compreender a evolução do paciente bipolar ao longo dos anos de doença levou diversos pesquisadores a se dedicarem ao estudo de mecanismos moleculares relacionados ao desenvolvimento e ao curso do transtorno após o diagnóstico estabelecido. Nesse sentido, Post et al. (39) propôs que há, no transtorno bipolar, um mecanismo de sensitização ao estresse, também documentado na depressão unipolar (40–42): os primeiros episódios de humor seriam comumente desencadeados por estresse psicossocial e, após uma quantidade suficiente de repetições, seriam desencadeados de forma autônoma. (39). Nessa perspectiva, descreve-se também a hipótese de trajetórias de sensitização cruzada entre episódios de humor, estresse e abuso de substâncias psicoativas (43). A repetição de cada um desses três fatores aumentaria a resposta de sensitização para o próprio elemento e para os demais, em um ciclo vicioso de retroalimentação positiva. A sensitização aos estressores e a sensitização aos episódios ocorreriam e se tornariam codificadas a nível de expressão gênica (39). Esse processo demonstra que alterações em neuroplasticidade constituiriam a base biológica para a progressão da doença, pela relação com recorrências, agravamento de episódios, piores desfechos e, conseqüentemente, apresentações clínicas mais complexas e refratárias (43).

Nesse perspectiva, há também a descrição do mecanismo de *kindling* como um modelo indireto ou não homólogo para a progressão da doença (44). No *kindling* experimental, a amígdala é estimulada diariamente, o que gera um aumento na resposta comportamental até que, após certo número de convulsões induzidas pelo estímulo elétrico, as convulsões começam a acontecer espontaneamente (16,44). No estágio intermediário do *kindling* experimental da amígdala, observa-se alterações progressivas em processos neurobiológicos e comportamentais e é observada uma dissociação da resposta farmacológica (44,45). Esses dados e conceitos sugerem que os substratos bioquímicos e anatômicos subjacentes aos transtornos afetivos evoluem ao longo do tempo em função das recidivas, assim como a própria responsividade farmacológica ao transtorno (39,43,46).

Há, ainda, evidências sobre amplificação ou acúmulo de estresse entre indivíduos com adversidades na infância, de modo que pacientes com adversidades precoces e maior número de eventos estressores de vida, tiveram episódios posteriores desencadeados por estressores mais leves do que pacientes sem adversidades na infância, assim como tiveram início de doença mais precoce e o impacto do trauma parece ser evidente desde o início do curso da doença, com piores desfechos funcionais e maior gravidade de sintomas desde o primeiro episódio (42,47–49).

Na evolução dessa linha teórica, Kapczinski (2008) sugere o uso do conceito de carga alostática, referindo-se a um desgaste dos sistemas corporais e do tecido cerebral que acontece no transtorno bipolar (29,50). De acordo com McEwen (2005), a carga alostática representa a presença de estresse demasiado ou a ineficiência do sistema de resposta hormonal ao estresse (51). Quando a carga adicional cresce drasticamente com maior frequência, devido a eventos imprevisíveis, pode-se dizer que se torna sobrecarga alostática, a qual não detém mais um propósito útil e predispõe o indivíduo a doenças. Por exemplo, o aumento fisiológico agudo de glucocorticóides promoveria alostase por meio da regulação da disponibilidade de energia, contudo, níveis cronicamente elevados de glucocorticóides, resultantes da superativação do eixo HHA, podem induzir resistência periférica à insulina, diabetes mellitus, obesidade, aterosclerose e hipertensão (16). Descreve-se que pacientes com carga alostática elevada apresentam maior risco cardiovascular, declínio físico e cognitivo e mortalidade por todas as causas (52–54). Nesse sentido, por exemplo, o seguimento de oitos anos de um ensaio clínico randomizado que avaliou o tratamento de episódio depressivo após síndrome coronariana aguda, demonstrou que os pacientes que receberam escitalopram por vinte e quatro semanas apresentaram menor incidência do desfecho “eventos adversos cardíacos maiores” (composto por mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio e intervenção coronária percutânea) em comparação ao grupo placebo (55). Esses resultados vão ao encontro da teoria de que quadros de humor estão associados a estresse e, conseqüentemente, a elevada carga alostática. Ainda, experimentos que avaliaram os mecanismos de recuperação da homeostase em quadros depressivos, sugerem que, através dos antidepressivos, há um restabelecimento da plasticidade neuronal em

hipocampo e córtex pré-frontal, pelo remodelamento dendrítico e de conexão sináptica (56).

Além disso, a carga alostática modelaria o desgaste cumulativo por estressores, pelo transtorno mental em si e por outros elementos agravantes, como o uso de substâncias psicoativas, e sugere que esses fatores seriam convertidos através da modulação dos circuitos cerebrais (17,50,51), além de que poderia haver a falha dos mecanismos compensatórios endógenos ao longo do tempo (44,57). Berk (2009) explica os mecanismos subjacentes à neuroprogressão referindo-se ao modelo de neurosensitização e ao conceito da carga alostática –hipóteses que potencialmente elucidam as mudanças estruturais observadas no TB, o declínio cognitivo associado e os relatos de diminuição da resposta às terapias (57). Acrescenta que, neste modelo, os estabilizadores de humor, exerceriam um efeito sobre os neurônios que se opõe ao impacto do estresse crônico, como a ação dos antidepressivos supracitada. (44,57).

Finalmente, alterações na função cerebral devido ao estresse crônico podem ter efeitos diretos e indiretos sobre a carga alostática, por induzir remodelação neural, atrofia ou hipertrofia, em nível sináptico ou dendrítico (56,58–62).

1.2. Marcadores neurobiológicos

Em relação aos marcadores neurobiológicos, o cortisol é considerado um dos principais mediadores da carga alostática (50,63). Diversos estudos em transtorno bipolar – e no transtorno depressivo maior - demonstram uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com manutenção de níveis elevados de cortisol mesmo em fases de remissão da doença, devido a possível retroalimentação negativa prejudicada no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (HHA) (16,50). Além disso, anormalidades na regulação eixo podem predizer recaídas depressivas (64) e maníacas (65). Pode-se considerar que a redução da resiliência com a repetição de episódios e o aumento da reatividade aos estressores na progressão da doença, possam ter relação com a desregulação do eixo HHA (16).

Ademais, o transtorno bipolar também tem sido associado a prejuízo em resiliência celular. Alterações nas vias de sinalização celular, ou seja, na capacidade da célula em lidar com determinado estímulo e a resposta a ele podem estar

associados à maior vulnerabilidade a eventos estressores e isso inclui alterações em neurotransmissores, cascata trófica, cálcio, fatores antiapoptóticos e vias de sobrevivência (16).

Nessa perspectiva, as neurotrofinas são proteínas responsáveis pela mediação da sobrevivência e diferenciação neuronal, modulação de transmissão e plasticidade sinápticas (16). O BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) é o fator neurotrófico mais abundante no sistema nervoso central de humanos adultos e é altamente expressado em áreas cerebrais conhecidamente reguladoras de funções cognitivas complexas (66,67). Sabe-se que há evidências de alterações de BDNF em doenças neuropsiquiátricas como esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson (68).

No transtorno bipolar há resultados conflitantes cerca dos níveis séricos de BDNF: há estudos que demonstraram níveis menores durante episódios maníacos e depressivos (69), normalizados durante a remissão (70) e correlacionados negativamente à gravidade dos sintomas de humor (71) e com estágios finais da doença em comparação com estágios iniciais (68). Porém, uma metanálise (72) não encontrou evidência significativa de alteração com relação ao tempo de doença, o que, portanto, não o qualifica como um marcador de estadiamento, mas também pode significar que as alterações estejam associadas a tratamentos e populações diferentes (16). Nesse contexto, o mecanismo que poderia explicar o impacto da redução de BDNF na progressão da doença seria a atrofia e apoptose neuronal com consequente alteração cerebral estrutural (16).

Associado a alteração de neurotrofinas, outros fatores ligados à homeostase do sistema nervoso central podem se alterar durante episódios, como o aumento de radicais livres (estresse oxidativo). O desequilíbrio na produção e controle das espécies reativas de oxigênio, demonstrado, entre outros resultados, pelo aumento da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) foi observado durante episódios de humor, ao contrário da eutimia (73,74). Além disso, o tratamento de pacientes com N-acetilcisteína, precursor da glutatona capaz de se ligar a radicais livres, mostrou-se eficaz em reduzir sintomas depressivos em pacientes bipolares (75). Há evidências de que alterações em dopamina, que em excesso pode ser oxidada e forma moléculas tóxicas, pode causar disfunções celulares e, portanto, aumento do estresse oxidativo em episódios de humor (76,77).

Outro pilar importante do estudo da fisiopatologia do transtorno bipolar se refere aos mecanismos de inflamação. Postula-se que alterações imunológicas presentes estariam associadas à gravidade dos sintomas, à progressão da doença, a alterações metabólicas e auto-imunes, além de aumento de comorbidades e aos efeitos dos fármacos. Observou-se que episódios agudos sejam estados pró-inflamatórios, em virtude de achados de aumento periférico de citocinas, como interleucina (IL) -2, IL-4, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa e fatores do complemento (78–80). Ainda, níveis séricos de eotaxina (CCL-11) estavam aumentados em pacientes bipolares eutímicos, em estágio avançado da doença (3 e 4) mas não em estágios precoces (1 e 2) e independentemente da idade (19,81). Em um estudo pré-clínico, a infusão de plasma de um rato idoso em um rato jovem levou ao aumento dos níveis plasmáticos de eotaxina nas cobaias mais jovens e que elevados níveis de eotaxina (CCL-11) podem estar associados com redução da neurogênese no hipocampo, com consequente prejuízo na memória e aprendizado em ratos (82). Assim, as quimiocinas tem sido sugerida como potenciais biomarcadores para transtornos psiquiátricos associados com envelhecimento precoce.

Além disso, eventos no início da vida, como trauma e abuso na infância, podem induzir marcadores epigenéticos – como a metilação do DNA – sobre genes específicos, que podem interagir com alterações genéticas (polimorfismos) e, por fim, levar a um fenótipo patológico (46,83). A modulação da expressão de genes, dessa forma, pode desempenhar papel fundamental no transtorno bipolar, em termos de desenvolvimento da doença e também de progressão. Pode-se conjecturar que múltiplos episódios, agindo como estressores cumulativos, induzem alterações epigenéticas que, ao final, do ponto de vista clínico, irão se apresentar como uma alteração na capacidade do paciente em lidar com novo estressor e isso poderia ser uma explicação para diferenças individuais na resiliência dos pacientes. (16,46).

Por fim, podemos considerar que os mecanismos biológicos associados à neuroprogressão do transtorno bipolar são complexos e envolvem várias estruturas do sistema nervoso central e periférico. O estresse crônico a nível celular, representado pela inflamação, estresse oxidativo e status das atividades de fatores de crescimento causa prejuízos na resiliência celular e, conseqüentemente, torna as células mais vulneráveis a estímulos estressores, o que fica evidenciado clinicamente,

na recorrência de episódios e nos prejuízos psicossociais interepisódio, possivelmente relacionados à progressão da doença (17,27). Nessa lógica, considerando as alterações em sistemas biológicos subjacentes e as evidências que apontam para o curso progressivo do transtorno, desenvolveram-se modelos de estadiamento clínico, que são fundamentais no estudo e na avaliação dos pacientes longitudinalmente, uma vez que permitem uma caracterização objetiva e consistente da evolução da doença (18,25,28,29).

2. Estadiamento clínico no Transtorno Bipolar

Conhecemos diversos tipos de sistema de estadiamento em medicina, sendo o protótipo o sistema TNM da oncologia, que apresentava o propósito de a as características das neoplasias do ponto de vista do tumor primário, acometimento linfonodal e metástases a distância. Dessa forma, pode-se ter uma noção muito clara do grau de acometimento da doença. A partir disso, e de todos os estudos observacionais e de intervenção que se utilizaram do modelo, pode-se entender o comportamento da doença, estimar prognóstico e definir terapêutica adequada, conforme o estadiamento do paciente (84).

Na psiquiatria, os sistemas de estadiamento são mais complexos de se criar, uma vez que a fisiopatologia dos transtornos é ainda pouco conhecida e, portanto, marcadores biológicos são difíceis de serem validados para fins diagnósticos e prognósticos. Além disso, avalia-se sintomas clínicos por critérios muitas vezes subjetivos e com sobreposição fenomenológica entre categorias diagnósticas. Apesar disso, há importantes justificativas para se aplicar e estudar tais modelos, pois existe evidência de que a divisão mais simples do curso da doença entre estágios iniciais e tardios já parece ter implicações em prognóstico e tratamento, além de vários marcadores neurobiológicos diferirem entre estas fases (85). Os primeiros sistemas em psiquiatria datam de aproximadamente 1993, incluindo propostas para esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão e transtorno do pânico (86).

2.1. *Modelos de estadiamento*

McGorry (2009) postula a construção de um modelo clínico de estadiamento que mapeie o desenvolvimento, a progressão e a extensão de um transtorno ao longo do tempo, sendo útil do ponto de vista heurístico e prático nos cenários clínicos e de pesquisa. O autor destaca que o sistema diagnóstico psiquiátrico vigente carece de validação de terapêuticas, principalmente para estágios iniciais dos transtornos, quando os sintomas ainda não são suficientes para se estabelecer um diagnóstico sindrômico, até por dificuldade em distinguirmos mudanças transitórias de desenvolvimento de primeiros sintomas de doença mental persistente (24). Nesse sentido, o modelo de estadiamento clínico pode ajudar a definir em que ponto um

indivíduo se encontra ao longo do *continuum* do curso de uma doença, diferenciando fenômenos clínicos precoces e mais leves daqueles relacionados à progressão e cronicidade do transtorno. Assim, o estadiamento permite que se selecione tratamentos particularmente relevantes conforme o estágio da doença e facilita a integração entre conhecimentos sobre a relação entre vulnerabilidades biológicas e psicossociais envolvidas no desenvolvimento do transtorno (25).

O modelo proposto por McGorry (2006) para psicose e transtornos graves do humor abrange um estágio assintomático, em risco de desenvolver psicopatologia, até uma doença grave e persistente, com um viés transdiagnóstico (24). Uma evolução importante desse modelo em relação aos mais antigos é começar antes do início da doença, na fase de risco, típica dos modelos médicos e o momento no qual se pode realizar prevenção primária (16).

Atualmente, dois modelos de estadiamento do transtorno bipolar descritos são considerados complementares, sendo um deles voltado principalmente para número de episódios da doença (28) e o outro para o funcionamento do paciente entre episódios (29).

O modelo de Berk (2007) baseia-se no de McGorry (2006) e define a progressão da doença pela ocorrência, remissão e recorrência de episódios de humor (24,28). Nesse caso, o modelo de estadiamento deve permitir o exame longitudinal do curso da doença e o impacto do tempo, de eventos de vida e de intervenções. Um dos objetivos também é definir algoritmos adaptados às necessidades individuais dos pacientes. Além disso, enfatiza a detecção precoce e também atenta para a operacionalização de estágios em que se atinge resistência ao tratamento (28).

Berk (2007) caracteriza o estágio 0 como pessoas em risco de desenvolver o transtorno, que seriam aquelas com história familiar de TB, mas também a presença de fatores de risco psicossociais, como abuso físico ou sexual na infância, morte de parente próximo na infância e abuso de substâncias psicoativas. No estágio 1a, considerado prodrômico, há sintomas leves e inespecíficos, como labilidade de humor, ansiedade, irritabilidade, perturbações de sono, agressividade e hiperatividade. A partir desse estágio, pode haver evolução para transtorno de humor subsindrômicos, como distímia ou ciclotímia (1b), caracterizando risco ultraelevado ou podem não avançar nessa trajetória de progressão. O estágio 2 é caracterizado pelo primeiro episódio de humor que, caso seja de humor maníaco, tem-se o diagnóstico de

transtorno bipolar estabelecido. O estágio 3 abrange a recorrência de sintomas de humor ou episódios de humor. Já no estágio 4, há a cronificação dos sintomas, tendo como manifestação frequente a depressão persistente ou a ciclagem rápida (28). Aproximadamente 25% os pacientes bipolares em uma coorte naturalística encontravam-se em estágio 4 (87).

Kapczinski (2009) e Fries (2012) propuseram um modelo que implica a apreciação de variáveis clínicas no período interepisódio, como o funcionamento psicossocial e a cognição – os prejuízos cognitivo e funcional seriam medidas mais consistentes de neuroprogressão e, por conseguinte, do curso da doença (Figura 3). Nesse modelo, no estágio latente, há a presença de sintomas de humor subsindrômicos e sintomas de ansiedade em pessoas de risco do transtorno (com história familiar positiva, sem prejuízo cognitivo). No estágio 1, o paciente apresenta episódios característicos de humor, com diagnóstico de transtorno bipolar, e se recupera por completo dos episódios, sem morbidade psiquiátrica ou prejuízo cognitivo interepisódio. Ressalta-se que, contudo, a recuperação funcional incompleta pode ocorrer, especialmente após episódios como mania psicótica (88). No estágio 2, os sintomas psiquiátricos persistem no período entre os episódios, sejam por ciclagem rápida ou por transtornos de personalidade, porém o prejuízo cognitivo é apenas transitório. O estágio 3 caracteriza-se por sintomas subsindrômicos do transtorno bipolar e/ou déficit cognitivo acentuado associado a prejuízo funcional, o que leva à desempenho laboral muito prejudicado ou mesmo incapacidade de trabalhar. O estágio 4 é definido pela incapacidade do paciente de viver de forma autônoma em razão da incapacidade cognitiva e funcional graves (18,29).

Estágio	Características Clínicas
Latente	Em risco de desenvolver TB, história familiar positiva; sintomas de humor ou ansiedade, sem critérios que ultrapassem o limiar do transtorno bipolar.
I	Períodos bem definidos de eutimia, sem sintomas psiquiátricos manifestos.
II	Sintomas em períodos interepisódios relacionados a comorbidades.
III	Prejuízo acentuado na cognição e no funcionamento.
IV	Incapacidade de viver de forma autônoma.

Figura 2. Adaptado de Adaptado de Kapczinski et al., 2009. **Modelo de estadiamento do Transtorno Bipolar.**

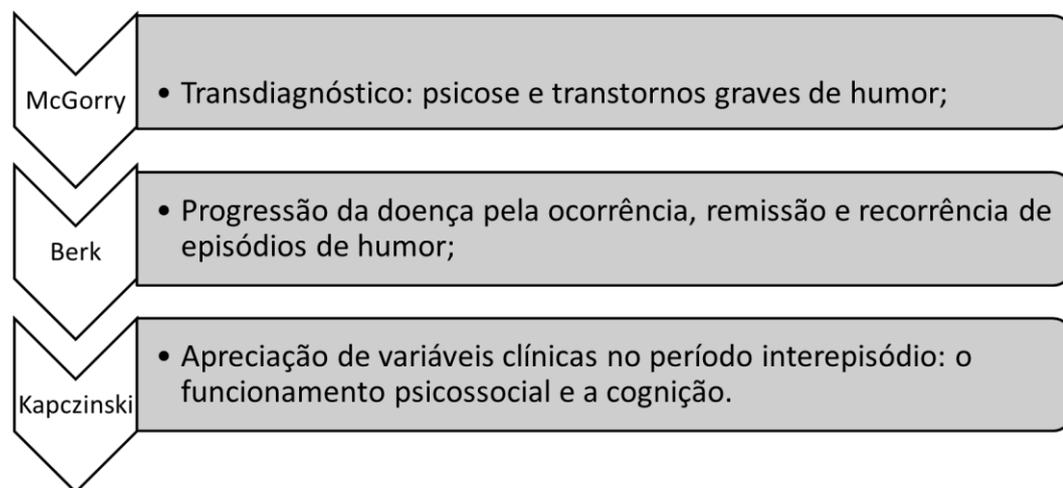


Figura 3. **Modelos de estadiamento para o Transtorno Bipolar – evolução** conforme McGorry et al., 2006; Berk et al., 2007; Kapczinski et al., 2009.

2.2. *Estadiamento clínico e progressão do transtorno bipolar*

As evidências que validam o uso de modelos de estadiamento clínico no transtorno bipolar estão relacionadas a uma série de variáveis clínicas observadas, algumas supracitadas e outras a serem mais amplamente discutidas no seguimento da tese:

- A. *Impacto dos episódios repetidos de humor e, conseqüente, intervalos interepisódio reduzidos: em escalas de depressão, mania, funcionalidade e qualidade de vida, o escore dos pacientes com menor número de episódios é mais favorável (89); em amostras com classificação de estadiamento, viu-se que o grupo com estadiamento precoce apresentava melhor funcionalidade, menor número de episódios, maior idade de início dos sintomas e menor tempo de doença (Figura 4) (19).*

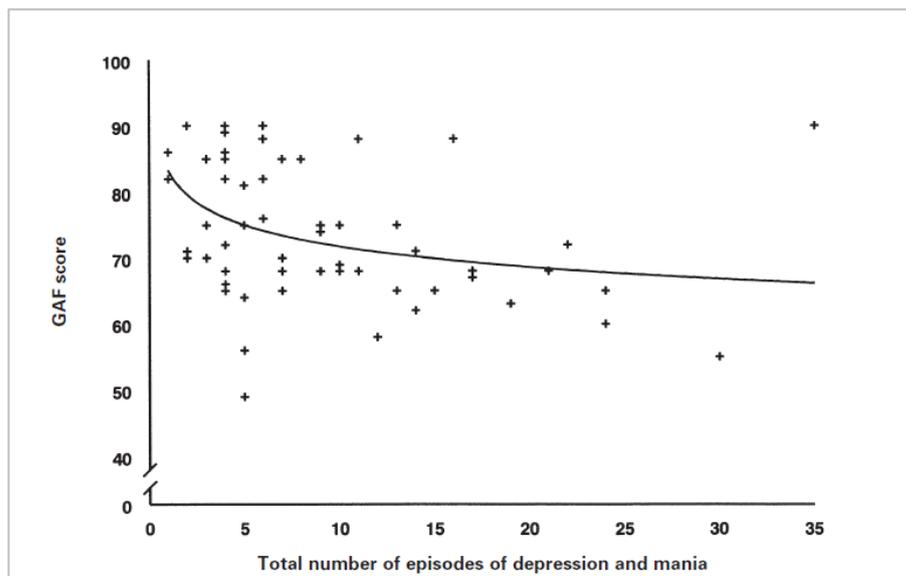


Figura 4. Adaptado de MacQueen et al., 2000. **Relação entre o número total de episódios de doença e o desfecho medido pela pontuação GAF (Global Assessment of Functioning) avaliada pelo observador para pacientes bipolares eutímicos.**

B. *Menor resposta aos tratamentos farmacológicos e psicoterápicos*: a psicoeducação de pacientes e cuidadores de pacientes TB em estágio precoce foi capaz de diminuir recorrências de episódios de humor em comparação com pacientes em estágio avançado (90–92); um estudo observou que o maior número de episódios de humor prévios foi associado a menor resposta ao lítio e aparente maior resposta ao ácido valpróico nos episódios de mania (Figura 5) (93); estudo que avaliou tratamento de episódio de humor agudo e de manutenção com olanzapina encontrou melhores taxas de resposta e menores de recaídas para pacientes com 1-5 episódios e resultados piores para pacientes com mais de 10 episódios de humor (94).

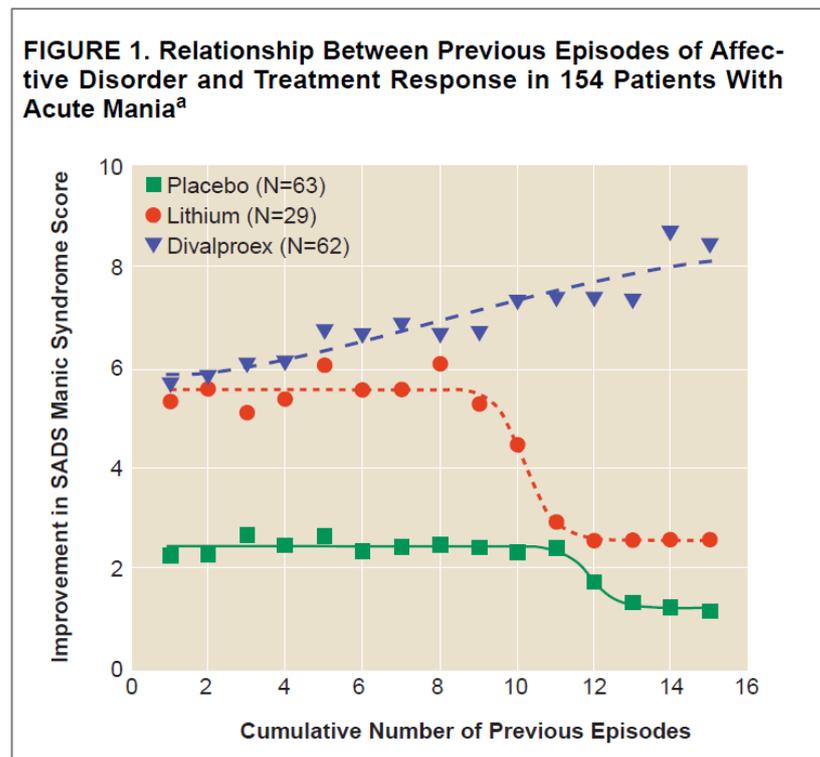


Figura 5. Adaptado de Swann et al., 1999. **Relação entre número de episódios prévios de humor e resposta ao tratamento em episódio maníaco.**

C. *Comorbidades médicas e psiquiátricas*: um estudo encontrou cinco fatores clínicos associados com comorbidades médicas. Segundo a avaliação, quanto maior o número de fatores independentes associados, mais comorbidades (neurológica, cardiovascular ou diabetes mellitus, úlcera péptica, câncer ou doença de tireóide) (Figura 6). Os resultados revelam fortes associações entre variáveis relacionadas à cronicidade da doença e ao prejuízo no transtorno bipolar (23).

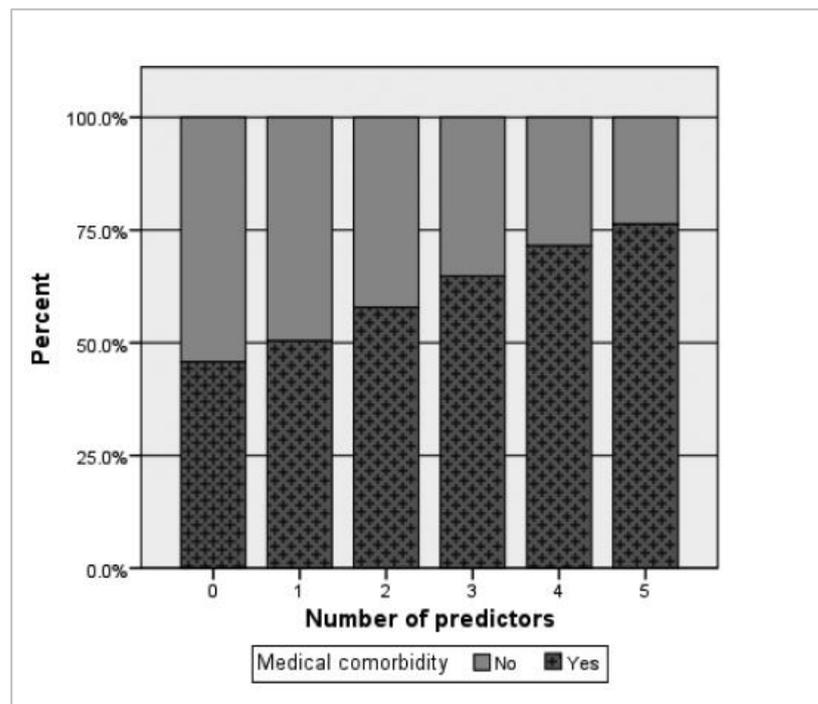


Figura 6. Adaptado de Magalhães et al., 2012. **Número de fatores cumulativos associados à carga de doença** (mais de 10 episódios anteriores, início na infância, ansiedade comórbida, uso de substâncias ou tabagismo) e a **prevalência de qualquer comorbidade médica no transtorno bipolar**.* $X^2 = 97.89$, $P < 0,001$ para tendência linear.

D. *Alterações cognitivas e funcionais*: Pacientes em estágio precoce do transtorno bipolar apresentaram melhor performance em testes de memória verbal em comparação a pacientes em estágio avançado e esquizofrênicos em estágio precoce e avançado (Figura 7) (22). Uma revisão de 39 estudos que avaliavam cognição e curso do transtorno bipolar, encontrou que a função cognitiva está associada negativamente com número de episódios de humor, tempo de doença e hospitalizações (95). Prejuízo em memória verbal e função executiva

foram preditores de funcionalidade em bipolares em um estudo prospectivo com 4 anos de seguimento (96). Pacientes bipolares em estágios tardios apresentaram prejuízo em funcionalidade e em memória verbal e de trabalho, função executiva e atenção em comparação a pacientes de estágio precoce, que tiveram desempenho semelhante a controles saudáveis (15).

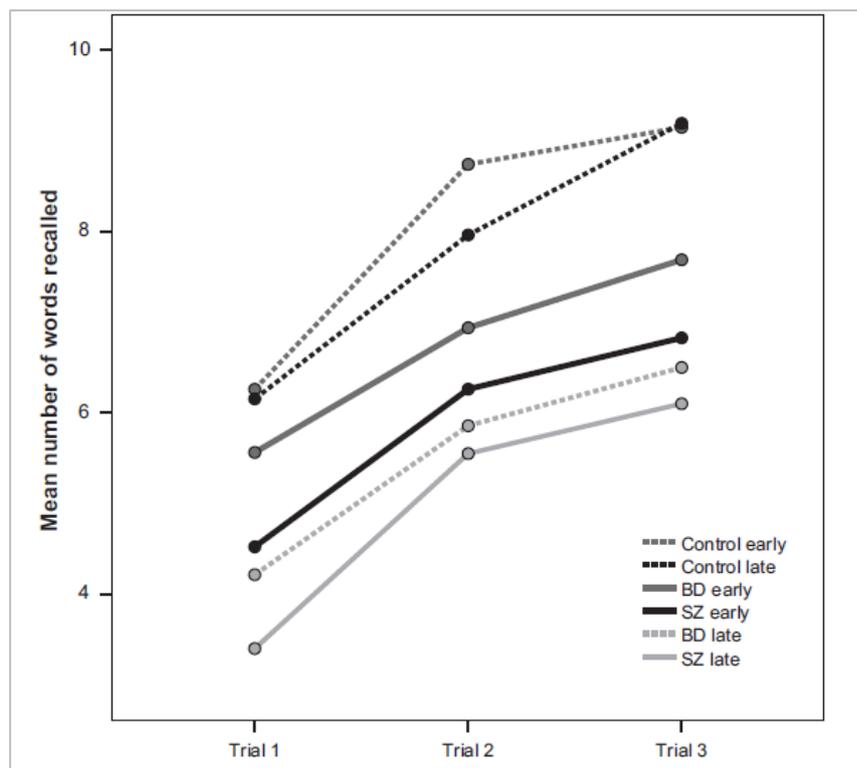


Figura 7. Adaptado de Czepielewski et al., 2015. **A variação de aprendizagem ao longo dos 3 ensaios de recordação livre imediata entre grupos nota de rodapé: linear geral modelo para medidas repetidas** ($p = 0,497$, $F = 0,879$).

E. *Alterações em neuroimagem*: estudos transversais e alguns estudos longitudinais mostram alterações em substância cinzenta, branca e ressonância magnética funcional associados à progressão da doença a serem descritos a seguir.

Em relação ao uso de biomarcadores para o estadiamento clínico de base biológica dos pacientes, ainda não se dispõe de evidências mais contundentes (18), necessitando-se de estudos longitudinais e que tenham como objeto de pesquisa o comportamento dos biomarcadores na progressão da doença.

3. Neuroimagem no Transtorno Bipolar

3.1. *Desenvolvimento do Sistema Nervoso Central*

O sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico originam-se de um precursor comum, o tubo neural, o qual é formado a partir das dobras da placa neural, uma especialização do ectoderma. As diversas funções do SNC maduro surgem de subdivisões regionais distintas do tubo neural. Entende-se que a adequada formação dessas estruturas depende da comunicação molecular e neuroquímica entre células e sinais. Assim, possíveis falhas nas interações entre mediadores neuroquímicos podem ser a base das alterações de desenvolvimento morfológico cerebral e podem causar psicopatologia futuramente (97)(10).

Em relação a migração e conexões neuronais, sabe-se que os neurônios nascem em zonas de proliferação ao longo da superfície interior do tubo neuronal e a migração para localizações adultas no córtex cerebral acontece guiada por fibras gliais de astrócitos – processos que ocorrem muito precocemente, nos primeiros seis meses de gestação. A árvore dendrítica ramificada característica é elaborada quando o neurônio completa a migração. Já a sinaptogênese acontece a partir do segundo trimestre até os primeiros dez anos de vida, sendo o seu auge nos primeiros dois anos de vida. No que diz respeito ao envolvimento dos axônios pela bainha de mielina, entende-se que se inicia no período pré-natal e se completa na infância, mas somente atinge sua extensão total na terceira década de vida (10,97). As falhas na migração são chamadas de heterotopias e sabe-se que estão relacionadas a epilepsia, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e, possivelmente, a alguns casos de esquizofrenia (10). Nesse sentido, acredita-se que, entre os processos que ocorrem no desenvolvimento de padrões precisos de conexões neuronais, é primordial a orientação dos axônios de seus pontos de origem aos seus alvos apropriados (97). Ainda, a formação das sinapses completa o que se chama de fiação do SNC e, para formarem uma rede funcional, as conexões sinápticas devem ser extraordinariamente específicas (97).

Dessa forma, considera-se dois estágios sobrepostos no desenvolvimento e manutenção das sinapses: o primeiro, no início do crescimento, e sobre controle de processos genéticos e do desenvolvimento, utilizando sinais de difusão, interações

célula-matriz extracelular e célula-célula; e o segundo, quando se dá o ajuste fino das sinapses pela experiência, diariamente ao longo da vida (97). Assim, há o impacto das primeiras experiências sensoriais sobre as ligações das áreas corticais de processamento sensorial. Isso determina que circuitos emocionais reforçados nos primeiros anos de vida, que incluem o sistema límbico (em particular a amígdala), possam servir como um portal para circuitos de memória do hipocampo (10). Isso posto, de acordo com o modelo epigenético, o fracasso em completar um estágio inicial determina desajustes físicos, cognitivos e emocionais subsequentes (97).

Ademais, estudos com modelos animais demonstram que a micróglia tem um papel ativo no desenvolvimento do cérebro e na homeostase: dirige o desenvolvimento de sinapses maduras durante a embriogênese, desbasta sinapses após o nascimento regula a neurogênese e induz apoptose quando necessário (98). Portanto, estudos sobre ativação da micróglia no SNC e em células periféricas, reforçam a hipótese de que processos inflamatórios estão subjacentes a anormalidades estruturais e funcionais no transtorno bipolar (99).

O desenvolvimento do SNC é, em suma, um processo que provavelmente ocorre por toda a vida e que requer uma ordem precisa de eventos e que devem ocorrer em momentos apropriados. Quando uma influência genética ou ambiental elimina, altera ou adia (durante um período crítico) um passo específico do desenvolvimento, é provável que o ótimo funcionamento do SNC seja prejudicado permanentemente, podendo levar à psicopatologia manifesta ou a predisposição à psicopatologia futura (100). Da mesma forma, após o estabelecimento de diagnóstico psiquiátrico, tais mecanismos também continuam interagindo entre si. Assim, admite-se que organização clara pela qual anormalidades no desenvolvimento neuronal ao longo da vida leva a transtornos psiquiátricos e modifica seu curso continua sendo enigmática, também devido à complexidade das estruturas e conexões (100).

3.2. Neuroanatomia funcional no Transtorno Bipolar

Nas últimas décadas, houve grande ampliação dos estudos de neuroimagem no transtorno bipolar. Há evidências convincentes de que o transtorno bipolar esteja associado a alterações estruturais e funcionais em áreas encefálicas envolvidas na

expressão e regulação de emoções, memória e função executiva e de que, pelo menos em uma parcela dos pacientes, estas estruturas cerebrais demonstram alterações relacionadas com a progressão da doença.

Apesar do entendimento a respeito do controle da função emocional não estar completamente definido, postula-se que conexões entre amígdala e estruturas paralímbicas, como córtex pré-frontal ventral, córtex insular e córtex têmporo-lateral, desempenham papel central no sistema de estruturas interconectadas para a regulação das emoções e, de forma mais ampla, incluem conexões para córtex pré-frontal ventral dorsal, hipocampo, estriado, tálamo, cerebelo e hipotálamo (38). Essa compreensão é oriunda de estudos de neuroanatomia e neurocognição, além de relatos de lesões em córtex para-límbico e de focos de epilepsia mesial temporal em pacientes com sintomas similares aos de indivíduos com transtornos de humor.

Nessa perspectiva, o córtex pré-frontal constitui o mais alto nível, filogenético e ontogenético, de hierarquia cortical dedicada à representação e execução de ações, e pode ser dividido, de modo geral, em três regiões principais: orbital, medial e lateral. As funções do córtex pré-frontal dependem intimamente de suas conexões com tronco cerebral, tálamo, núcleos da base e sistema límbico e nenhuma das suas funções cognitivas pode ser entendida à parte do contexto dessas interconexões (Figura 2) (101,102).

Dessa forma, as redes de conexão pré-frontais ventrais (orbitais e mediais) parecem modular o comportamento emocional, através de ciclos de feedback interativo para estriado, globo pálido e tálamo – processando informação e modulando a amígdala e outras áreas do sistema límbico e a região lateral, mais dorsal, fornece o suporte cognitivo à organização do comportamento, da fala e do raciocínio (38). A amígdala configura-se como estrutura central nessa rede, sendo fortemente inervada por pelo córtex pré-frontal, o qual provavelmente fornece as nuances da resposta de luta-fuga relacionadas ao comportamento emocional das interações humanas (37). Alterações precoces em amígdala demonstram ser potentes em contribuir para as anormalidades de processamento emocional em jovens e adultos com transtorno bipolar. Nesse sentido, modelos animais relacionaram lesões precoces em amígdala

com alterações no desenvolvimento de projeções sobre córtex pré-frontal e estriado, podendo também influenciar o desenvolvimento de outras regiões, portanto (37).

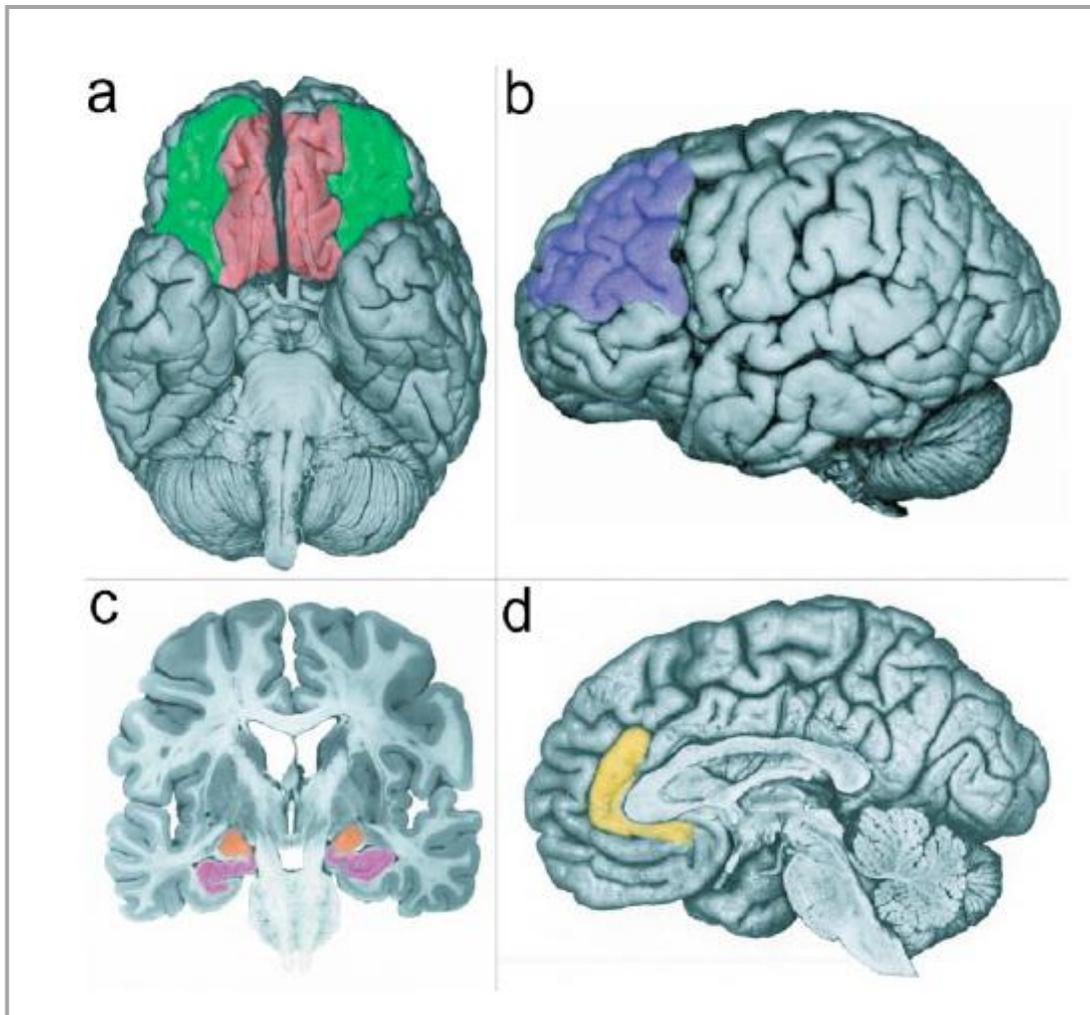


Figura 8. Adaptada de Davidson et al., 2002. Regiões cerebrais límbicas, envolvidas em emoções e humor. (a) Córtex pré-frontal orbital (*verde*) e córtex pré-frontal ventro-medial (*vermelho*). (b) Córtex pré-frontal dorso-lateral (*azul*). (c) Hipocampo (*roxo*) e amígdala (*laranja*). (d) Córtex cingulado anterior (*amarelo*).

Por sua vez, o córtex cingulado anterior situa-se entre as regiões pré-frontais ventral e dorsal e parece contribuir para a integração do processamento das informações (37).

Além disso, há evidências de que o hemisfério esquerdo estaria mais envolvido no processamento de estados emocionais positivos e de comportamentos ativos, enquanto que o hemisfério direito estaria mais envolvido em estados emocionais negativos. A lesão frontal em um hemisfério parece levar a uma relativa

desinibição da atividade do outro, de forma que as lesões frontais esquerdas foram associadas mais com sintomas depressivos, enquanto que os sintomas maníacos, embora relativamente menos comuns, foram relatados mais em associação com lesões frontais direitas (38). Em relação à memória, também poderia haver uma assimetria entre os hemisférios, sendo que a codificação de nova memória ativaria mais o córtex pré-frontal esquerdo do que o direito e, inversamente, a recuperação de uma memória armazenada ativaria mais o córtex pré-frontal direito (101).

Ainda, podemos considerar as descobertas de estudos genéticos sugerindo associação de transtorno bipolar com genes que regulam o desenvolvimento e a plasticidade das conexões neuronais, bem como estudos *post-mortem* que demonstram reduções frontais na glia e, especialmente, oligodendrócitos em pacientes bipolares (103)(38).

Assim, a interconexão entre as estruturas cerebrais contribui para as amplas funções no transtorno bipolar, desde ritmo biológico e processos neurovegetativos, como sono e apetite, até comportamentos motivados e o processo de pensamento. Portanto, essas considerações sugerem que o prejuízo no funcionamento paralímbico-amígdala poderia contribuir não apenas para a desregulação emocional do transtorno bipolar, mas também para uma ampla gama de sintomas característicos do episódio de humor agudo devido a uma ruptura do sistema neural de forma mais global (37,38,103).

3.3. Neuroimagem em indivíduos de alto risco de desenvolver Transtorno Bipolar

Há um número considerável de trabalhos que avaliam indivíduos em risco de desenvolver transtorno bipolar a fim de identificar possíveis alterações morfológicas anteriores ao diagnóstico ou que caracterizem. Esses estudos não apresentam resultados precisos, mas em geral mostram diferença entre prole de pais com diagnóstico de transtorno bipolar e prole de pais saudáveis (38).

Um estudo de pequena amostra, avaliou jovens *ultra-high risk (UHR)* para desenvolvimento de síndrome psicótica e controles saudáveis. Demonstrou que aqueles que desenvolveram transtorno bipolar no ano seguinte de acompanhamento, apresentavam redução de volume de amígdala e ínsula em relação aos UHR que não

tiveram diagnóstico posterior e aos controles. Ventrículos laterais, hipocampo e volume cerebral total não foram diferentes entre os grupos (104).

Há dados que sugerem que alteração do desenvolvimento de substância branca (fração de anisotropia, que mede integridade da bainha de mielina) em corpo caloso e tratos associativos temporais na prole sem diagnóstico de transtorno bipolar de pais bipolares, em comparação com a prole de pais saudáveis. Sugere-se que essas alterações podem representar um marcador de vulnerabilidade para futuro diagnóstico de transtorno bipolar ou mesmo de outros transtornos psiquiátricos (105).

Ainda, em estudo de ressonância magnética funcional, em jovens entre 8 e 18 anos, houve ativação reduzida de córtex frontal e aumento de ativação de amígdala aumentada durante processamento facial (em tarefa de exposição a faces assustadoras) tanto em indivíduos em risco e com diagnóstico de transtorno bipolar, em comparação a controles saudáveis (106).

Finalmente, duas revisões sistemáticas de estudos que avaliaram pacientes em alto risco de transtorno bipolar e controles encontraram pequena diferença ou ausência de diferenças no volume de substância cinzenta em córtex pré-frontal, cíngulo anterior e estruturas subcorticais. Os resultados mais consistentes foram aumento do volume córtex insular em adultos de alto risco de transtorno bipolar e o aumento do volume do giro frontal inferior direito na prole de crianças ou adolescentes de pais bipolares (107,108). Sugere-se que o aumento de volume cortical pode representar falha na poda neuronal ou outro processo de neurodesenvolvimento anterior ao início da doença (37,38).

As conclusões sobre as trajetórias específicas do neurodesenvolvimento que levam ao transtorno bipolar permanecem inadequadamente estudadas e pouco compreendidas. Em particular, existe uma necessidade distinta de estudos longitudinais prospectivos de indivíduos em risco de transtorno bipolar identificar desvios do neurodesenvolvimento saudável e as manifestações comportamentais associadas a essas mudanças (109).

3.4. Neuroimagem em crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar

Em relação a crianças e adolescentes com diagnóstico de transtorno bipolar, a tendência é encontrarmos algumas alterações em neuroimagem semelhantes a de

adultos bipolares, como a disfunção fronto-límbico-estriatal com hiperativação de amígdalas (38,110–112). Alguns estudos, incluindo duas metanálises, encontraram que crianças e adolescentes bipolares apresentam redução do volume das amígdalas em relação a controles saudáveis (113–115). Uma avaliação aponta que, pelo menos, não haveria o aumento esperado do volume para a fase de desenvolvimento (116), além da redução ter sido associada a eventos estressores de vida no transtorno bipolar (117). Parece haver uma correlação inversa entre o funcionamento e o volume das amígdalas (112), o que sugere que uma possível perda de neurônios inibidores, que portanto, explicaria tanto seu volume progressivamente menor quanto o aumento da ativação após estímulos emocionais (109).

Além disso, algumas anormalidades, como redução do volume da amígdala e do córtex orbitofrontal (orbifrontal, temporal e insular) podem estar presentes desde a adolescência e alterações em córtex frontal rostral parecem progredir durante a adolescência e início da idade adulta, tornando-se mais proeminentes em pacientes adultos (112,118).

Em conjunto, estas observações sugerem que a neurofisiologia do transtorno bipolar é progressiva, com importantes modificações nos estágios iniciais do transtorno, o que justifica que estudos que avaliem indivíduos em risco e em estágios iniciais são particularmente informativos, pois permitem que se clareie a neurofisiologia antes da existência de fatores confundidores, como a exposição a medicações (37).

3.5. Neuroimagem em adultos com Transtorno Bipolar: substância cinzenta

Em relação a redução de volume de substância cinzenta em pacientes bipolares adultos, existem resultados bastante consistentes de estudos das últimas décadas, principalmente transversais, mas também de acompanhamento longitudinal. Diversos trabalhos demonstram a associação entre redução de volume de regiões corticais e variáveis clínicas importantes, que caracterizam o curso do transtorno, como tempo de doença, número de episódios, resposta a tratamento e que, portanto, vão ao encontro dos modelos de estadiamento clínico.

Os achados mais consistentes em substância cinzenta são de redução de volume de córtex pré-frontal medial e orbital, córtex mesotemporal e estriado (33–35,119–121).

Um estudo longitudinal, que acompanhou pacientes bipolares tipo I por seis anos, encontrou redução de volume em córtex dorsolateral, pré-frontal e frontal inferior no grupo de pacientes que tiveram pelo menos um episódio de mania, em comparação ao grupo que não teve episódios de mania durante o período de seguimento (119). Um seguimento de quatro anos, observou que pacientes bipolares apresentaram maior redução em volume de substância cinzenta em hipocampo, giro fusiforme e cerebelo do que controles saudáveis. Também identificou que redução de volume temporal esteve associada a declínio cognitivo e número de episódios de humor durante o follow-up (122).

Apesar das evidências anteriormente expostas de redução volumétrica no acompanhamento longitudinal, alguns estudos demonstram resultados conflitantes, principalmente em relação a estruturas límbicas (123). Alguns estudos encontraram redução de volume de hipocampo em pacientes bipolares apesar do uso de lítio (35,122,124). Em algumas amostras, não houve replicação dos achados de redução de volume de hipocampo e há evidências de que o uso de lítio poderia estar associado a aumento do volume de hipocampo (36,125,126) ou a sua não redução em relação a controles (35). Nesse sentido, um estudo longitudinal de resposta a tratamento com estabilizadores de humor, evidenciou aumento de substância cinzenta nos pacientes em uso de lítio, mas não de ácido valpróico ou de controles saudáveis, com um pico na 10-12ª semana de tratamento e esse aumento foi associado à resposta clínica favorável. Da mesma forma, Esse resultado sugere que o efeito terapêutico do lítio pode estar envolvido no processo (127). Em relação à amígdala, esse resultado foi replicado em alguns estudos, nos quais houve relação entre tratamento com lítio e aumento do volume da amígdala em relação a pacientes que não faziam uso de lítio e a controles saudáveis (36,126,128) . Por outro lado, há estudos em que se encontrou redução de volume de amígdala em pacientes em primeiro episódio de transtorno bipolar, além de uma tendência a redução de volume cerebral de substância branca e correlação entre volume de amígdala e substância branca (129), estudos em que não se encontrou alteração de volume(115,122,130), além de uma metanálise recente que

incluiu 1710 pacientes bipolares e que demonstrou volume reduzido de amígdala, sem efeito significativo do uso de lítio (35).

Outras estruturas subcorticais que também demonstram evidência de alteração: tálamo (35,131) accumbens (131).

Um estudo de gêmeos que avaliou a contribuição genética para alterações de estruturas subcorticais no transtorno bipolar, encontrou redução de volume em tálamo, putamen e núcleo accumbens em *baseline*, associadas com genes examinados, porém não observou alteração de volume no seguimento. Considerou que a herdabilidade de volumes subcorticais no *baseline* pode ser considerada alta, mas a herdabilidade para alteração de volume não (131). Há evidências de redução de volume em tálamo (35) e putamen (36) além de um estudo post-mortem ter identificado alterações morfológicas com reduções volumétricas em accumbens esquerdo, globo pálido direito e esquerdo e putamen direito (132).

Entre estudos que avaliaram alterações em substância cinzenta e variáveis relacionadas à progressão da doença, uma investigação de volume de hipocampo conforme modelo de estadiamento clínico, identificou que pacientes classificados em estágio tardio (*BD late*) apresentaram hipocampo menor do que controles, e não houve diferença entre tamanho de hipocampo entre os grupos precoce e intermediário (*BD early* e *BD intermmediate*) em comparação com controles saudáveis e com *BD late*. Além disso, os grupos *BD Intermmediate* e *BD Late* apresentaram pior performance em teste de memória verbal do que os controles, mas o *BD early* não (120). Ainda, demonstrou-se pior performance em testes cognitivos e volume de córtex cingulado anterior em bipolares em comparação com controles (133); redução de espessura cortical em lobo frontal e estruturas límbicas correlacionou-se com severidade de sintomas, idade de início da doença e prejuízo cognitivo (72) e redução de volume de lobo parietal em bipolares, com associação a prejuízo funcional em comparação com controles, sem detectar progressão da alteração volumétrica no seguimento de aproximadamente dois anos (134).

3.6. Neuroimagem em adultos com Transtorno Bipolar: ventrículos

Diversos estudos de neuroimagem encontram como achado o aumento do volume dos ventrículos, que é uma medida indireta de atrofia cerebral, embora os

mecanismos específicos nos transtornos psiquiátricos permaneçam elusivos (33,36). De modo geral, a ventriculomegalia costuma apresentar duas causas comuns, que são a hidrocefalia e a atrofia de parênquima cerebral. O aumento dos espaços de líquido céfalo-raquidiano compensatório, é comumente observado em idosos como o resultado do envelhecimento cerebral assim como em condições patológicas. A perda de volume pode ser focal (doenças cerebrovasculares, esclerose múltipla, abuso de álcool e drogas, pós-traumática) ou generalizada (doenças neurodegenerativas, pós-isquêmica, pós-traumática) (135). A redução de volume cerebral observada em regiões corticais, por exemplo, pode ser considerada resultado da redução de processos dendríticos, axonais e sinápticos. Como consequência, a densidade das células no córtex cerebral aumenta, ou seja, mais células por unidade de volume e menos substância cinzenta total contribui para o alargamento dos espaços ventriculares (97). Um estudo que comparou pacientes com múltiplos episódios de humor com pacientes com um episódio e encontrou que pacientes com múltiplos episódios apresentaram volume ventricular médio 122% maior do que o grupo em primeiro episódio, com uma diferença de duração de doença de oito anos. Quando se controlou para variáveis de curso da doença, a variável com associação mais forte foi o número de episódios prévios de mania (33).

3.7. *Neuroimagem em adultos com Transtorno Bipolar: substância branca*

Nas avaliações de substância branca cerebral, encontramos diversos estudos que mostram associação entre alteração por hiperintensidade em substância branca e transtorno bipolar. Hiperintensidade em substância branca é uma área de alta intensidade no encéfalo observada em imagem de ressonância magnética enfatizada em T2. Essas alterações costumam ser classificadas em profundas ou periventriculares e estão associadas com anormalidades vasculares, como áreas isquêmicas, infartos, espaços perivascularares aumentados e processos neurodegenerativos, como desmielinização, perda de axônios e necrose (16). Há também estudos que encontraram associação entre hiperintensidade em substância branca e déficits cognitivos relacionados ao envelhecimento normal.

Vários estudos avaliaram a probabilidade de se encontrar hiperintensidade em substância branca (profunda, perivascular ou subcortical) como alteração em neuroimagem nos pacientes bipolares e os achados são positivos, mas heterogêneos,

com razões de probabilidade entre 2,5 e 3,29 (16,136–138). Embora alguns estudos tenham encontrado associação entre hiperintensidade em substância branca e número de hospitalizações (137,139,140) e os resultados são conflitantes em relação à associação entre hiperintensidade em substância branca e envelhecimento nos pacientes bipolares (136,141), ainda não se considera clara a associação entre HSB e progressão da doença. Uma possível explicação para o achado de hiperintensidade em pacientes bipolares mais velhos, seria a associação entre risco mais elevado para eventos cardiovasculares dos bipolares e a associação sabida entre doença cardiovascular e hiperintensidade em substância branca (142).

Outra técnica de estudo de substância branca é a imagem por tensor de difusão (DTI) ou tractografia. Trata-se de uma técnica de geração de imagens que mapeia a dispersão de moléculas de água em tecidos biológicos (135). A técnica nos fornece a fração de anisotropia (FA), que exprime a direção da difusão das moléculas de água – quando as moléculas de água se movem igualmente em todas as direções, a difusão é dita isotrópica, com valor igual a 0 (zero); quando as moléculas de água são restritas por uma barreira física, como nos limites do axônio, elas se movem mais na extensão do eixo longo da fibra do que na direção perpendicular, temos a difusão anisotrópica, com valores próximos a 1 (um). A fração de anisotropia nos fornece, portanto, uma medida de integridade da fibra e, conseqüentemente, da substância branca. Reduções de FA são descritas em tecidos com inflamação, edema, gliose e desmielinização (135).

A DTI tem sido objeto de estudo de várias pesquisas em neuroimagem no transtorno bipolar. Uma metanálise encontrou duas regiões de baixa FA, envolvidas em identificação de emoções faciais e processamento emocional: próximo ao giro para-hipocampal direito e ao córtex cingulado anterior e subgenuar direito (143). Outra metanálise encontrou três regiões de baixa FA envolvidas em regulação emocional: temporoparietal posterior direita, giro cingulado esquerdo e cingulado anterior esquerdo, demonstrando também que as alterações em substância branca não estão limitadas somente a vias fronto-límbicas anteriores (144).

Ainda, variáveis associadas à progressão do transtorno bipolar, como duração mais prolongada da doença relacionou-se à baixa FA em várias regiões encefálicas (145,146). Pior performance cognitiva em fluência verbal correlacionou-se positivamente com aumento da FA no fascículo fronto-occipital inferior esquerdo e

fórceps minor (corpo caloso) em pacientes bipolares (147). Alterações de difusão em fórnice, radiações talâmicas, esplênio e tronco do corpo caloso foram associadas a pior resultado em função executiva em pacientes bipolares (148) um estudo encontrou que redução de volume no corpo caloso posterior esteve associado a estágios mais avançados em mulheres com diagnóstico de transtorno bipolar (149). Por fim, a duração do tratamento com lítio foi associada a maior integridade de substância branca, controlando-se para idade e doença vascular (150).

Além disso, uma FA menor foi encontrada em pacientes deprimidos em comparação com eutímicos (146) e em pacientes com história de abuso de substâncias psicoativas (145). Considera-se que a inflamação e processos neurotóxicos podem afetar a bainha de mielina da substância branca do SNC no transtorno bipolar (16).

3.8. Neuroimagem funcional no Transtorno Bipolar

Estudos de ressonância magnética funcional é uma técnica usada para obter informação funcional através da visualização da atividade cortical. Detecta alterações sutis no fluxo sanguíneo (e, por isso, oxigenação tecidual) através da técnica típica chamada BOLD (*Blood oxygenation level dependent imaging*). O exame pode ser realizado em resposta a estímulos ou ações ou na ausência de tarefas (repouso ou *default*). É uma técnica desafiadora, uma vez que as técnicas usadas para visualizar a atividade cortical (BOLD) dependem de pequenas alterações em um ambiente de baixa relação sinal-ruído, de um aparelho de ressonância de, pelo menos, 1.5 Tesla, além de capacidade de fornecer estímulos visuais e auditivos e registrar a resposta motora, e de pacientes cooperativos (151).

No modo *default*, houve redução da conectividade córtico-límbica, redução de conectividade em córtex pré-frontal medial e recrutamento anormal em córtex parietal (152). Encontrou-se também correlação positiva entre idade de início do transtorno bipolar e conectividade em córtex pré-frontal medial e dorso-lateral. Outro achado interessante é a redução de conectividade entre amígdala e córtex PFDL em pacientes eutímicos, com história de psicose *versus* sem história de psicose e controles saudáveis (153).

É interessante mencionar os achados de ressonância funcional baseada em tarefas, uma vez que nos ajuda a entender a ativação de determinadas regiões cerebrais e a relação com funções cognitivas e funcionalidade.

Nas avaliações de memória de trabalho, tarefa mais estudada, os pacientes bipolares eutímicos apresentaram menor ativação em córtex pré-frontal dorso-lateral direito (154–157) cíngulado (154,155) e hipocampo-para-hipocampo (155,156), e maior ativação em região temporal (155,157). Durante episódios de mania e de depressão, encontrou-se redução em ativação de córtex pré-frontal dorsolateral e parietal direito, em comparação com controles saudáveis (157).

Em tarefas de atenção sustentada, o grupo bipolar eutímico apresentou menor ativação de giro fronto-medial esquerdo, maior ativação em córtex pré-frontal, amígdala esquerda e região para-hipocampal do que o grupo controle (158). Na mania, houve menos ativação de giro estriado esquerdo, tálamo esquerdo e giro frontal esquerdo, além de ativação embotada em córtex pré-frontal ventrolateral e dorso-lateral (159,160).

Nos estudos para *interferência cognitiva (Stroop)* houve ativação robusta em núcleo accumbens e córtex pré-frontal dorsolateral em pessoas saudáveis. Na eutímia, houve redução da ativação córtex pré-frontal dorsolateral (161,162) e córtex pré-frontal ventral (161–164). Durante a mania, encontrou-se menor ativação em córtex pré-frontal ventral bilateral e na depressão houve redução de atividade no córtex pré-frontal ventral esquerdo (163) e em cíngulado posterior e córtex occipital (165).

Nas tarefas de *inibição de resposta* os controles apresentam córtex frontal inferior ativado (166). Os pacientes bipolares eutímicos tiveram menor ativação em estriado bilateral e córtex frontal esquerdo (167). Durante a mania, houve redução em córtex inferior, putâmen bilateral e tálamo bilateral (167–169). Na depressão, encontrou-se aumento de ativação em córtex motor-sensorial e aumento em núcleo accumbens e estriado bilateral (165).

4. Funcionalidade

4.1. Definição

O conceito de funcionalidade se refere à capacidade do sujeito desempenhar tarefas cotidianas e desenvolver relacionamentos com outras pessoas de maneira gratificante para o mesmo e a comunidade em que está inserido (170).

Considerando o contexto de doença e funcionalidade, tem-se considerado que tão importante quanto o diagnóstico da doença em si é sabermos se o paciente pode realizar as atividades ocupacionais de rotina, exercer seu papel em sua casa, no trabalho e em outras áreas sociais. Inclusive, levando isso em conta, a OMS desenvolve um projeto de colaboração internacional, que reúne representantes de mais de cem países, para produzir um modelo de classificação de funcionalidade, incapacidades e saúde, nomeado *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)* (171).

De acordo com a OMS, a avaliação das incapacidades relacionadas a uma doença apresenta a mesma relevância da avaliação de mortalidade, uma vez que o aumento na longevidade levou a um aumento correspondente em doenças crônicas que precisam ser gerenciadas por toda a vida. Sendo assim, informações sobre funcionamento, ou seja, o desempenho objetivo em um dado domínio de vida, devem ser levadas em conta pelos profissionais nos serviços de atenção à saúde e ao contexto social. Quando as avaliações globais de saúde são feitas para o ônus da doença, mais de metade da carga de mortalidade prematura é devida à incapacidade geral (172). A OMS considera que as pessoas geralmente procuram serviços de saúde porque a doença torna difícil fazer o que costumavam fazer anteriormente (ou seja, porque estão deficientes) e não somente porque estão doentes. Em relação à saúde pública, considera-se que as instituições devem conceber avaliações além da mortalidade e levar em conta a deficiência, para estabelecer prioridades, medir os resultados e avaliar a eficácia e desempenho dos sistemas de saúde (171).

A avaliação do funcionamento psicossocial, portanto, deve envolver a análise de domínios comportamentais, como a capacidade do indivíduo funcionar nos âmbitos ocupacional, social ou de viver de forma autônoma. A recuperação funcional pode ser

definida como a restauração do funcionamento normal do indivíduo nos diversos domínios (173).

4.2. Escalas de avaliação de Funcionalidade

Existem várias escalas de medida de funcionalidade no âmbito da pesquisa. A maior crítica em relação a algumas das medidas usadas, é o fato de não levarem em consideração todos os aspectos necessários para o funcionamento do indivíduo, enfatizando somente um ou outro domínio, como seria o caso da Escala de Avaliação Global de Funcionamento (GAF – *Global Assessment of Functioning*). Além disso, a GAF avalia sintomatologia e não somente funcionalidade (90,174).

Além da GAF, podemos citar outros instrumentos de avaliação do funcionamento social em transtornos psiquiátricos: Escala de Ajustamento Social (SAS, *Social Adjustment Scale*), Questionário de Funcionamento da Vida (LFQ, *Life Functioning Questionnaire*), Formulário Breve-36 (SF-36, *Short-Form-36*), Escala de Avaliação da Incapacitação Psiquiátrica da Organização Mundial da Saúde (WHO-DAS, *World Health Organization – Disability Assessment Scale*), Escala Multidimensional de Funcionamento Independente (MSIF, *Multidimensional Scale of Independent Functioning*) e o Teste Breve de Avaliação do Funcionamento (FAST, *Functioning Assessment Short Test*) (16,85,171).

O FAST (175,176) é um instrumento confiável desenvolvido para a avaliação clínica do comprometimento funcional apresentado por pacientes com transtornos psiquiátricos, incluindo o transtorno bipolar (90). O FAST conta com fortes propriedades psicométricas e tem se mostrado sensível para detectar mudanças mínimas no funcionamento em curto e longo prazo (90,177). Além disso, já foi validado para uso na população brasileira (178). É composto por uma entrevista de vinte e quatro itens que abrange seis áreas específicas de funcionamento: autonomia, funcionamento ocupacional, funcionamento cognitivo, questões financeiras, relações interpessoais e tempo de lazer. As pontuações são determinadas pela soma dos itens, que variam de 0 (sem dificuldade) a 3 (limitação séria) em cada área. Os escores gerais do FAST podem variar de 0 a 72, com valores mais altos significando pior incapacidade. A avaliação inclui o funcionamento do paciente nos 15 dias anteriores à avaliação (15,90,179).

4.3. Avaliação do prejuízo relacionado à Funcionalidade

Baseado em uma abordagem introduzida pelo Relatório de Desenvolvimento para o Banco Mundial de 1993, o *Global Burden of Disease Study 2013* (GBD – 2013) faz uso do *Disability-adjusted life years* – DALYS (Anos de vida ajustados por incapacidade) para quantificar o ônus dos agravos a saúde (7,8). Considera-se o DALY a primeira métrica que incorpora tanto dados de mortalidade quanto de morbidade associados a um doença ou lesão. Assim, a mortalidade é quantificada como os anos de vida perdidos (*Years of life lost*, YLLs) e a morbidade como os anos vividos com deficiência ou incapacidade (*Years lived with disability*, YLDs). YLLs e YLDs são somados para estimar os DALYs de modo que um DALY é equivalente à perda de um ano de vida saudável devido a uma doença ou lesão em particular (7,8).

No que se refere ao transtorno bipolar, a quantificação do prejuízo foi estimada pelo peso da incapacidade durante episódios depressivos, maníacos e sintomas residuais, através da medida de YLDs, que determinou os DALYs, pois não houve avaliação de YLL para o transtorno bipolar. De acordo com o GBD - 2013, o transtorno bipolar representou 9,9 milhões de DALYs em 2013, explicando 0,4% do total de DALYs (54^a causa de DALYs) e 1,3% do total de YLDs (16^a causa), sendo a 54^a causa de DALYs e 16^a causa de YLDs, entre 308 agravos de saúde avaliados em 188 países (7,8).

Vale a pena mencionar que, apesar da prevalência do transtorno bipolar ser relativamente baixa em comparação com a prevalência de outras doenças e agravos, o peso da incapacidade associada à doença é comparável (YLDs = 138.3 por 100.000) ao de condições prevalentes, como asma (147.9 por 100.000) e doença de Alzheimer (108.5 por 100.000) (8).

Entre os transtornos mentais avaliados, apesar da menor prevalência, o transtorno bipolar foi comparável à distímia em relação, devido aos maiores pesos de incapacidade associados ao transtorno. Ainda, foi a quinta causa principal de DALYs (após transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, esquizofrenia e álcool transtornos de uso, respectivamente), sendo responsável por 5,7% do prejuízo devido a transtornos mentais e uso de substâncias (8). Também é importante observar que os pesos de incapacidade do GBD - 2013 foram projetados para capturar a perda de saúde “*within-the-skin*”, ou seja, avaliações amplas de perdas psicossociais e de bem-

estar, embora importantes, não foram aferidas, conforme o autor registra como limitação do estudo (8). Como o transtorno bipolar é frequentemente acompanhado de perdas significativas para o funcionamento econômico, social e acadêmico, a exclusão da perda relacionada ao funcionamento psicossocial e ao bem-estar pode ter subestimado o verdadeiro ônus atribuível ao transtorno (180,181). De qualquer forma, houve um aumento de prevalência e do ônus global do transtorno, que pode ser explicado pelas mudanças demográficas causadas por taxas de mortalidade globais em declínio e pelo aumento da idade média da população (8).

4.4. Funcionalidade no Transtorno Bipolar

Pode-se considerar alguns cenários de avaliação da funcionalidade no transtorno bipolar, devido a diferentes influências a serem contempladas: a funcionalidade durante episódios de humor e na presença de sintomas residuais; a funcionalidade na eutímia; o impacto da progressão da doença na funcionalidade.

Sabe-se que há associação entre prejuízo funcional e sintomas depressivos após seis meses do primeiro episódio de mania, mesmo quando são sintomas depressivos subsindrômicos (85) e demonstrou-se que sintomas depressivos residuais possivelmente são os maiores preditores de prejuízo cognitivo e ocupacional (14), além de estarem fortemente associados a recaídas de episódios agudos de humor (182).

Nessa linha, uma coorte naturalística observou que indivíduos com transtorno bipolar chegam a passar até metade das semanas dos vinte anos de acompanhamento sintomáticos, sendo que proporção entre sintomas depressivos e maníacos/hipomaniaco é 3:1.(183). Em outras avaliações, houve associação entre gravidade de depressão e presença de sintomas mistos com desfechos como menor probabilidade de emprego, maior número de dias perdidos de trabalho pela doença, problemas de trabalho e de autonomia, maior dificuldade em desempenhos no trabalho e em relacionamentos interpessoais, mas associações menos consistentes entre mania/hipomania e o desempenho no trabalho (184–186). Por outro lado, pacientes maníacos demonstraram pior funcionamento em domínios como compreensão e planejamento, atividades recreativas, finanças, habilidades de comunicação, locomoção, atividades domésticas e, especialmente, em autonomia

para manejo adequado de medicamentos do que outros grupos de pacientes bipolares(187). Por fim, um trabalho mostrou que a melhora na gravidade da depressão, mas não de mania/hipomania, esteve associada com melhora de em escalas de prejuízo funcional e incapacidade (188).

Tendo em consideração os modelos de estadiamento, acredita-se que os sintomas depressivos residuais também possam explicar, pelo menos parcialmente, o grau de prejuízo funcional em pacientes nos estágios mais avançados (19,177,188). Esses fatores demonstram a grande relevância da presença de sintomas depressivos subsindrômicos no curso da doença, em termos de presença constante e de impacto clínico e psicossocial.

Nessa perspectiva, estudos têm demonstrado que a recuperação funcional não ocorre ao mesmo tempo em que a remissão do episódio de humor. Em avaliações de até dois anos do episódio, mesmo com remissão sintomática, apenas entre 20-40% dos pacientes atingem recuperação funcional (186,189). Em um seguimento de 10 anos, aproximadamente 50% dos pacientes tiveram remissão sustentada, enquanto 30-40% experimentavam algum grau de incapacidade social (182).

Mais importante, estudos recentes também demonstram que o prejuízo funcional está presente mesmo na eutimia (14,190) e pode persistir ou resultar em incapacidade contínua, o que contribui para sofrimento pessoal elevado, além de custos socioeconômicos (21,191).

Além disso, sabe-se que a disfunção funcional pode começar já no início do curso da doença e pode ser em domínios distintos (porém muitos estudos têm demonstrado prejuízo funcional pronunciado no domínio ocupacional (21,177,191–193). A recuperação funcional pode estar associada a status socioeconômico mais elevado, assim como a funcionamento pré-mórbido melhor (194). O pior desempenho no domínio ocupacional, com prejuízos de trabalho, foi associado também a idade entre 35 e 64 anos, ciclagem rápida, abuso de substâncias, sintomas depressivos e viver sem parceiro ou viver em lar para indivíduos dependentes (192).

Em relação à progressão da doença e a associação com a funcionalidade, estudos demonstram que o maior número de episódios de humor está associado a pior funcionalidade (91,177,195). Pacientes bipolares que foram acompanhados por um ano após o primeiro episódio, foram comparados com pacientes com múltiplos

episódios, mostrando recuperação sintomática e funcional melhor no primeiro grupo: pacientes no primeiro episódio apresentaram melhor desempenho em autonomia, trabalho, relacionamentos e lazer (177). Outro estudo avaliou pacientes bipolares eutímicos e encontrou dois grupos, definidos em “bom” e “pobre” do ponto de vista de desfecho funcional (atividade ocupacional) e revelou que densidade de episódio, sintomas depressivos residuais, inteligência verbal estimada e controle inibitório poderiam ser preditores do funcionamento (196). Tais dados fornecem respaldo aos modelos de estadiamento, uma vez que demonstram que o número de episódios está relacionado à progressão da doença, representada pela piora da funcionalidade. Além disso, ressalta-se que o escore FAST demonstrou bom poder em discriminar pacientes bipolares em estágios precoces de estágios tardios (15).

Há que se considerar também, que há grande impacto negativo entre a quantidade de episódios maníacos e o desempenho cognitivo e, conseqüentemente, funcionamento psicossocial (95,96). Somado a isso, há fortes evidências entre redução de substância cinzenta em córtex pré-frontal e número de episódios maníacos e que essas alterações podem contribuir para disfunções em função executiva (197). Ademais, déficits de memória verbal, atenção e função executiva, relatados de forma consistente em pacientes bipolares eutímicos, parecem estar diretamente associados ao prejuízo funcional (174,198) em estudos transversais e longitudinais (96), sendo mais acentuados em pacientes em estágios intermediários e finais do transtorno, com duração mais prolongada da doença e associados a prejuízo funcional medido pelo escore FAST(199).

Dessa forma, sugere-se que a disfunção em memória verbal, por dificuldades em codificação e resgate das informações, seja importante causador de piora do funcionamento, principalmente em atividades laborais e relacionamentos interpessoais (174).

O início mais precoce da doença esteve relacionado a pior funcionalidade em alguns estudos. Um estudo multicêntrico, que avaliou 1.665 bipolares mostrou melhores resultados funcionais em pacientes com início dos sintomas após 19 anos em comparação com pacientes com início de sintomas entre 12-18 anos e com menos de 12 anos. A aplicação de um modelo de regressão multivariada manteve o achado de que a história familiar e o pior funcionamento estavam associados ao início mais precoce, principalmente na infância (200). Outro estudo confirmou estes achados

(201) e uma revisão sobre pacientes bipolares de início precoce, aponta, além da diferença em relação a história familiar, a diferença em neurocognição e perfil neuroanatômico, com piores resultados para os de início mais precoce, que parecem estar associados a forma mais virulenta da doença (202).

Há evidências de que idade avançada (186), aumento de peso (203) , estigma da doença (204) e presença de estressores (205) também estão associados a piora de funcionalidade dos pacientes com transtorno bipolar.

Por fim, pode-se dizer que mesmo os pacientes responsivos a tratamentos e com remissão de sintomas podem apresentar prejuízo cognitivo e funcional, o que sugere que o deterioro ocorre e é duradouro. Contudo, ainda temos poucos estudos prospectivos que avaliam a funcionalidade, especialmente em pacientes em estágios precoces e com associação com outros marcadores biológicos, como a neuroimagem – o que permite observar melhor a evolução do transtorno os possíveis mecanismos neurobiológicos envolvidos, como já citado. Assim, com a integração desses conhecidos, há a chance de se desenvolver estratégias mais efetivas para prevenção da morbidade psicossocial (85,206).

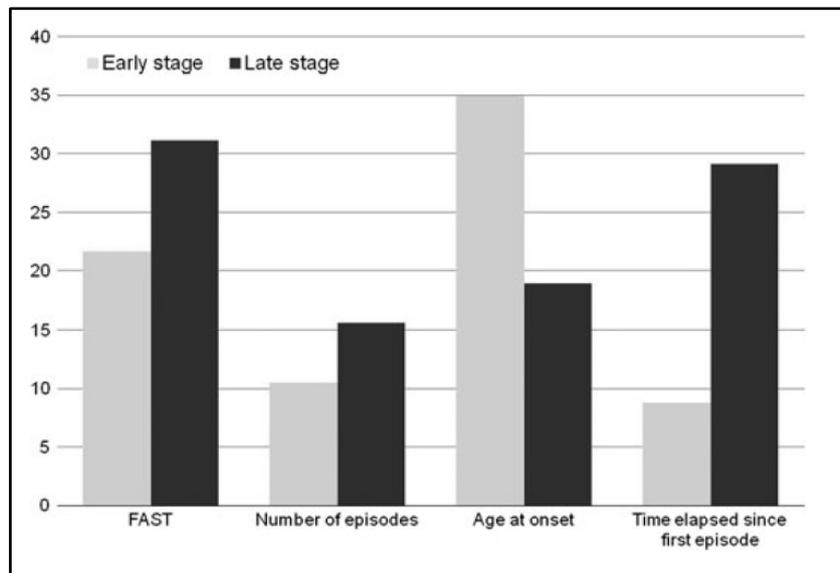


Figura 9. Adaptada de Grande et al., 2014. ***Amostra dividida em dois grupos de acordo com pontos de corte empíricos para as variáveis estudadas.***

5. Análise estatística de dados por *Machine learning*

O *machine learning*, também conhecido como reconhecimento de padrões, pode ser definido como o campo do conhecimento com interesse em desenvolver algoritmos computacionais para transformar dados em informações e ações inteligentes. Deve-se considerar esse campo no contexto de aumento exponencial da disponibilidade de dados, que gerou necessidade de maior poder computacional e o desenvolvimento de métodos estatísticos para analisar grandes conjuntos de dados complexos (*Big data*). Assim, definindo-se de forma simplificada, o *machine learning* foca em ensinar o computador a identificar padrões entre os dados, o que permite aos seres humanos resolverem problemas (207).

A análise de *big data*, além da genômica e outros campos “omicos”, inclui informações clínicas, sociodemográficas, administrativas, moleculares, ambientais e sociais. Por meio do *machine learning* está ganhando força na pesquisa psiquiátrica e pode fornecer modelos preditivos tanto para a prática clínica quanto para os sistemas de saúde pública, uma vez que permite analisar de forma abrangente uma miríade de medidas ao mesmo tempo. Dessa forma, o *machine learning* representa uma série de técnicas usadas para analisar *big data*, identificando padrões de interação entre variáveis. Essa abordagem permite previsões em nível individual, em contraste com métodos estatísticos tradicionais, que fornecem, principalmente, resultados a nível de grupo (208).

Nos últimos anos, foram desenvolvidos modelos de *machine learning* em Psiquiatria com resultados clínicos em relação a preditores de risco de suicídio, avaliação de resposta a tratamentos farmacológicos e identificação de padrões fenotípicos, por exemplo (209–213).

Os algoritmos de *machine learning* são implantados da seguinte forma (207):

1. Coleta de dados: a etapa de coleta de dados envolve a coleta do aprendizado material que um algoritmo usará para gerar conhecimento acionável. Em alguns casos, os dados precisarão ser combinados em uma única fonte, como um arquivo de texto, planilha ou banco de dados para armazenamento.
2. Exploração e preparação de dados: a qualidade de qualquer projeto de *machine learning* baseia-se largamente na qualidade dos seus dados de

entrada, o que justifica a exploração para aprender mais sobre os dados a serem estudados e suas nuances. Pode ser necessário consertar ou limpar os chamados dados "bagunçados", eliminando dados, e recodificação dos dados para se adequar às entradas esperadas. Esse processo configura a abstração, que é a representação dos dados, por uma uma descrição explícita dos padrões dentro dos dados. Os modelos podem ser representados por equações matemáticas, diagramas relacionais (árvores e gráficos), agrupamentos de dados em *cluster*, regras lógicas *if/else*.

3. Treinamento de modelo: no momento em que os dados foram preparados para análise, é provável que já se tenha uma noção do que é capaz de aprender com os mesmos. Deverá haver a seleção de um algoritmo apropriado de *machine learning*, o qual representará os dados na forma de um modelo. O processo de ajustar um modelo a um conjunto de dados se chama treinamento. Quando o modelo é treinado, os dados são transformados em uma forma abstrata que resume a informação original. A generalização é o processo que consiste em limitar os padrões, em que se descobre apenas aqueles que serão mais relevantes para as tarefas. Nesse sentido, o algoritmo empregará heurísticas, que são suposições sobre onde encontrar as inferências mais úteis. A etapa final no processo de generalização é avaliar ou medir o sucesso do modelo, apesar de seus vieses, e usar essa informação para informar treinamento adicional, se necessário.
4. Avaliação: ocorre após um modelo ter sido treinado em um conjunto de dados de treinamento inicial. Em seguida, o modelo é avaliado em um novo conjunto de dados de teste, a fim de avaliar quão bem sua generalização dos dados de treinamento se generaliza para novos dados não vistos. Vale a pena notar que é extremamente raro um modelo generalizar perfeitamente a cada caso imprevisto. É medir o sucesso do modelo, apesar de seus vieses, e usar essa informação para informar treinamento adicional, se necessário.

Support vector machine (SVM)

As SVMs são um tipo de algoritmo e podem ser adaptadas para uso com quase qualquer tipo de tarefa de aprendizado, incluindo classificação e previsão numérica.

Costumam ser bem sucedidas para reconhecimento de padrões como: classificação de dados de expressão gênica de *microarray* no campo de bioinformática para identificar câncer ou outras doenças genéticas; categorização de texto, como identificação do idioma usado em um documento ou a classificação de documentos por assunto; detecção de eventos raros, porém importantes, como falha do motor de combustão, violações de segurança ou terremotos (207).

Segundo Passos (2016) , futuros estudos de análise de big data em pesquisa psiquiátrica devem se concentrar na validação destes algoritmos preditivos usando coortes novas e independentes; na proposta e implementação de novos modelos preditivos em importantes desfechos clínicos, como recaída de episódio de humor e comprometimento neurocognitivo; e no desenvolvimento de calculadoras e dispositivos médicos baseados em modelos validados a fim de permitir a tradução desses modelos preditivos em prática clínica. Dessa forma, modelos com alta precisão podem ser capaz de servir como apoio relevante para importantes decisões clínicas, tais como seleção de opções de tratamento, estratégias preventivas e orientações de prognóstico (208).

OBJETIVOS

- **Objetivo geral**

Estudar mecanismos relacionados à morfologia cerebral em neuroimagem e aspectos relacionados ao funcionamento psicossocial na progressão do transtorno bipolar.

- **Objetivos específicos**

1. Avaliar se possíveis alterações volumétricas cerebrais em ressonância nuclear magnética estrutural apresentam correlação com a funcionalidade de pacientes bipolares, através de um modelo de *machine learning*.
2. Avaliar se há alteração em estruturas cerebrais de interesse, funcionalidade e estadiamento clínico em acompanhamento longitudinal de pacientes bipolares classificados como de estágio precoce.
3. Explorar as contribuições de estruturas cerebrais relevantes e da funcionalidade como marcadores biológicos e psicossociais de estadiamento clínico no transtorno bipolar.

MÉTODOS

Este estudo é parte de um amplo projeto de avaliação longitudinal de pacientes com transtorno bipolar tipo I realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: “Estudo das alterações nos marcadores biológicos e mudanças neuroanatômicas como mediadores do declínio cognitivo e psicossocial em pacientes com transtorno bipolar” (Comissão Científica HCPA - Projeto: 120352 – 2012).

Foram recrutados pacientes em acompanhamento no ambulatório do Programa de Atendimento do Transtorno Bipolar (PROTAHBI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre-RS) e indivíduos saudáveis, recrutados no Hemocentro do mesmo hospital. A amostra estudada foi selecionada entre as idades de 18 e 70 anos e originada do mesmo contexto socioeconômico e educacional. Os pacientes tiveram seu diagnóstico de transtorno bipolar tipo I confirmado por psiquiatras treinados, através da Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV e a deveriam estar eutímicos há, pelo menos, um mês, confirmado por escore ≤ 7 nas escalas de depressão (HAM-D) e (214) e de mania (YMRS) (215). Todos os pacientes estavam recebendo tratamento farmacológico conforme protocolo do acompanhamento no ambulatório, através do seu psiquiatra assistente.

A investigação foi implementada de acordo com a Declaração de Helsinki (216). O Comitê de Ética da instituição aprovou o protocolo do estudo. Todos os participantes foram avisados sobre os procedimentos e assinaram protocolo de consentimento informado anteriormente à participação.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: dependência de substâncias psicoativas, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e síndrome demencial; doenças endocrinológicas, neurológicas e cardiológicas descompensadas, doença reumatológica ou autoimune, terapia imunossupressora atual, doença neurológica neurodegenerativa ou diagnóstico de outra doença sistêmica em atividade.

- **Avaliação:**

Os pacientes foram submetidos a entrevista estruturada para coleta de dados sociodemográficos, médicos e de tratamento farmacológico, incluindo coleta detalhada de dados de história médica pregressa. Além disso, os registros de prontuário hospitalar foram pesquisados para confirmação e reunião de possíveis dados complementares.

Todos os indivíduos da amostra foram submetidos a avaliação de funcionalidade pela FAST - *Escala Breve de Funcionalidade*; versão traduzida para o português (90,178) e estudo de neuroimagem através de Ressonância Magnética estrutural no Serviço de Radiologia do HCPA em um aparelho 1,5 Tesla (*Philips Achieva 1.5 T scanner*). Não foi utilizada nenhuma substância como contraste ou sedativos para os participantes. O procedimento seguiu as normas de aquisição de imagem do HCPA, sendo seguro por não ter exposição à radiação, com contra-indicação a pacientes que tenham implantes metálicos ou eletrônicos, quaisquer tipos de próteses permanentes, fragmentos metálicos no corpo, *stent*, *piercings*, tatuagens ou maquiagens permanentes recentes, aparelhos ortodônticos, cirurgias recentes e gravidez.

As variáveis de imagem consideradas para este estudo foram volumes de substância cinzenta e branca cerebrais, corticais e subcorticais e volumes de ventrículos cerebrais. As imagens de RNM foram processadas com a plataforma *Statistical Parametric Mapping* (SPM). A técnica de pós-processamento de dados estruturais utilizada é a morfometria baseada em voxel ou VBM (*voxel-based morphometry*).

As segmentações volumétricas posteriores foram realizadas através do software de análise de imagens *Freesurfer* (*Freesurfer image analysis suite software v.5.1.0*; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Todas as imagens foram processadas e analisadas pelo mesmo pesquisador.

As medidas volumétricas foram controladas para o volume do crânio, através da *Intracranial Volume (ICV) scale* que é um modelo padronizado de correção de regiões cerebrais para volume craniano. (217,218). Além disso, os volumes foram controlados, por regressão linear, para a idade em baseline e follow-up e para sexo.

Na análise estatística do baseline, foram considerados todos os volumes cerebrais disponíveis. Foi desenvolvido um algoritmo de *machine learning*, especificamente o *support vector regression* (SVR), que seria capaz de estimar o escore da escala FAST individual baseado nas características neuroanatômicas (volumes cerebrais). (219).

- **Follow-up:**

Entre a amostra dos pacientes bipolares, foram selecionados os que se classificaram como estágio precoce para seguimento longitudinal e os controles saudáveis pareados por sexo e idade. A classificação de estadiamento foi realizada conforme o modelo de estadiamento clínico proposto por Kapczinski (2009) (18,29).

Toda a amostra de pacientes e controles selecionados realizou a mesma coleta de dados clínicos e de neuroimagem no *baseline* e *follow up*. O tempo de seguimento planejado foi de um ano a partir da coleta dos dados clínicos e de neuroimagem. Os registros de prontuário hospitalar foram pesquisados para confirmação e reunião de possíveis dados complementares.

A análise de follow-up foi realizada a partir dos volumes cerebrais relevantes para o modelo desenvolvido no *baseline*.

RESULTADOS

ARTIGO 1

Publicado no *Journal of Psychiatric Research*. Fator de Impacto (2017): 4.000.
Apresento o manuscrito enviado para publicação em 17/01/2018.

Volumetric Brain Magnetic Resonance Imaging Predicts Functioning in Bipolar Disorder: A Machine Learning Approach

Authors: Juliana M Sartori, MD^{a,1}; Ramiro Reckziegel, MD^{a,1}; Ives Cavalcante Passos, MD, PhD^a; Leticia S Czepielewski, PhD^a; Adam Fijtman, MD^a, Leonardo A Sodré, MD, PhD^a, Raffael Massuda, MD, PhD^b; Pedro D Goi, MD, PhD^a; Miréia Vianna-Sulzbach, MD, PhD^a; Taiane de Azevedo Cardoso, PhD^a; Flávio Kapczinski, MD, PhD^{a,c}; Benson Mwangi, PhD^d; Clarissa S Gama, MD, PhD^{a*}

- a. Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Zip Code: 90035-903, Porto Alegre, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar. Zip Code: 90035-003, Porto Alegre, Brazil;
- b. Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Paraná, Rua Padre Camargo, 280 - 6º andar, Zip Code 80060-240, Curitiba, Brazil;
- c. Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, West 5th Campus, Administration - B3, 100 West 5th, Hamilton, ON L8N 3K7;
- d. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center, Houston, 1941 East Road, Houston, Texas 77054, USA.

¹ These authors provided equal contribution to this work.

Declarations of interest: none.

***Corresponding author:**

Clarissa S Gama, MD, PhD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE

Laboratório de Psiquiatria Molecular

Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Zip Code: 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil

Phone: +55 51 3359 8845

Email: cgama@hcpa.edu.br

ABSTRACT

Neuroimaging studies have been steadily explored in Bipolar Disorder (BD) in the last decades. Neuroanatomical changes tend to be more pronounced in patients with repeated episodes. Although the role of such changes in cognition and memory is well established, daily-life functioning impairments bulge among the consequences of the proposed progression. The objective of this study was to analyze MRI volumetric modifications in BD and healthy controls (HC) as possible predictors of daily-life functioning through a machine learning approach.

Ninety-four participants (35 DSM-IV BD type I and 59 HC) underwent clinical and functioning assessments, and structural MRI. Functioning was assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST). The machine learning analysis was used to identify possible candidates of regional brain volumes that could predict functioning status, through a support vector regression algorithm. Patients with BD and HC did not differ in age, education and marital status. There were significant differences between groups in gender, BMI, FAST score, and employment status. There was significant correlation between observed and predicted FAST score for patients with BD, but not for controls. According to the model, the brain structures volumes that could predict FAST scores were: left superior frontal cortex, left rostral medial frontal cortex, right white matter total volume and right lateral ventricle volume. The machine learning approach demonstrated that brain volume changes in MRI were predictors of FAST score in patients with BD and could identify specific brain areas related to functioning impairment.

Key Words: Staging, Biomarkers, Bipolar Disorder, Functioning, Brain Imaging, Machine Learning

Introduction

Bipolar disorder (BD) is associated with an episode-dependent pattern of neurobiological, cognitive and functioning impairment (Fries et al., 2012; Gama et al., 2013; Panizzutti et al., 2015; Sylvia et al., 2017). Although some dysfunctions may be present early in the course of illness (Jansen et al., 2012; Kauer-Sant'Anna et al., 2009), they generally tend to be aggravated by the progression of the disorder; due to repeated mood episodes, incomplete recovery in euthymia and increased prevalence of comorbidities (Czepielewski et al., 2015; Magalhães et al., 2012a; Rosa et al., 2008). This pattern of deterioration by time and severity have been corroborated by brain imaging studies, which report integrity disruption not only in structural (Benedetti et al., 2011; Wessa et al., 2009), but also functional (Mahon et al., 2009; Versace et al., 2008; Wang et al., 2009; Zanetti et al., 2009) magnetic resonance images (MRI).

Neuroimaging studies have been steadily explored in BD in the last decades. The most consistently alterations in brain structures reported in patients with BD are enlargement of the third and lateral ventricles and reduction in the gray matter volumes of the orbital and medial prefrontal cortex, striatum and mesotemporal cortex and reduced posterior corpus callosum volumes (Abé et al., 2015; Cao et al., 2016; Hibar et al., 2016; Konarski et al., 2008; Lavagnino et al., 2015; Lim et al., 2013; Strakowski et al., 2002). Such neuroanatomical changes tend to be more pronounced in patients with repeated episodes (Abé et al., 2015; Cao et al., 2016; Lavagnino et al., 2015; Strakowski et al., 2002), although the pathophysiology of such damage is not fully comprehended. However, the role of such structures in cognition and memory is well established (Cao et al., 2016; Hibar et al., 2016). Likewise, ventricle enlargement is an indirect measure of brain atrophy and therefore of severe cognitive deterioration (Strakowski et al., 2002).

Daily-life functioning impairments bulge among the consequences of the proposed progression, once it is associated with high direct medical costs (Simon and Unützer, 1999; Stender et al., 2002). BD stands out as one of the leading causes of disability adjusted life-years, a concept defined to quantify the economic burden of diseases (Vieta et al., 2013). Although traditionally recognized as mood-related deficits, such impairments have been consistently described in individuals with BD compared to the general population even during euthymia. Furthermore, a recent study showed a consistently identifiable progressive functioning decline from early to late stages in subjects with BD in remission of mood episodes (Rosa et al., 2014).

The clinical overlap of the criteria of disease progression itself and functioning impairment is an intrinsic and important limitation of the staging concept in BD. Moreover, no clues of the biological underpinnings towards this possible mechanism of progression were explored. It comes without saying that functioning impairment is of crucial importance in psychiatry, not only as a clinical outcome for personalized treatment design, but also justifying research efforts in unveiling its particular pathophysiology. Therefore, the assessment of functioning and its possible correlation with structural modifications on brain imaging could help to elucidate the mechanisms of progression of the disease. To the best of our knowledge, there are no studies verifying this association. Given the evidence outlined above, the current study was designed to: (1) analyze whole-brain MRI volumes as possible predictors of functioning status through a machine learning approach and; (2) explore specific structures contributions to the model to identify possible candidates of functioning impairment.

Methods

Participants

This is a cross-sectional study that includes 94 right handed participants: 35 individuals with BD type I and 59 healthy controls (HC). All subjects were enrolled at the same outpatient-clinic in a general public hospital in the south of Brazil. The patients with BD were recruited from the outpatient bipolar disorder clinic and the HC were mostly blood bank voluntary donors. The studied sample was between the ages of 18 and 70 years and was originated from the same socioeconomic and educational background. The investigation was implemented according to the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013). The Institutional Review Board approved the study protocol. All participants were advised about the procedures and signed informed consent prior to participation.

Clinical and Functioning Assessment

BD and HC groups underwent a clinical evaluation with trained psychiatrists to collect sociodemographic, clinical and pharmacological data through a structured interview. Furthermore, patient's hospital clinical records were searched to gather supplementary data.

Individuals with BD type I had their diagnoses confirmed by trained psychiatrists using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (Del-Ben et al., 2001). All subjects with BD were in euthymia for at least one month, confirmed by a score ≤ 7 on both the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) (Hamilton, 1960) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978). All patients were receiving pharmacologic treatment according to previously determined protocols.

Healthy controls (HC) were evaluated by the non-patient version of the SCID (Del-Ben et al., 2001) to exclude current or previous history of a major psychiatric

disorder, including dementia or intellectual disability, and also to rule out first-degree family history of mental illness.

Additional exclusion criteria for both groups were: substance abuse or dependence, uncontrolled endocrine and cardiac disease, rheumatological or autoimmune disease, chronic infection/inflammatory disease, immunosuppressive therapy, history or presence of neurological disease or having the diagnosis of any other severe systemic disease.

The functioning was assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Reisberg, 1988; Sclan and Reisberg, 1992). The FAST is a reliable instrument developed for the clinical evaluation of functional impairment presented by patients with psychiatric disorders, including BD (Rosa et al., 2007). The scale has been validated for use in the Brazilian population, with suitable psychometric properties (Cacilhas et al., 2009). It comprises a 24-item interview that covers 6 specific areas of functioning: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time. Scores are determined by the sum of items, which range from 0 (no difficulty) to 3 (serious limitation) in each area. Overall FAST score may range from 0 to 72, with higher values meaning worse disability. The assessment includes the patient's functioning in the 15 days before the evaluation (Rosa et al., 2014, 2011, 2007).

Neuroimaging

MRI Acquisition

We acquired high-resolution volumetric T1-weighted data on a 1.5 T Philips MRI scanner, model Achieva, software version 2.6.3, magnetic field gradient model Nova Dual, and 8 channel head coil using 1 mm³ isotropic volumetric with the following

parameters: repetition time (TR) = 8.7 ms, echo time (TE) = 4.0 ms, a flip angle = 8°, inversion time (TI) = 1000 ms, acquisition matrix = 224 mm x 221mm , totaling 170 slices. All scans were inspected for motions artifacts and experienced radiologist confirmed the absence of pathological findings.

MRI Analysis

Volumetric segmentations were performed using the Freesurfer image analysis suite software v.5.1.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Technical details are described elsewhere (Fischl, 2012; Fischl et al., 2002; Vianna-Sulzbach et al., 2015). Desikan-Killiany cortical atlas was selected for the cortical parcellation (220). All images were processed and checked by the same researcher. For the purpose of this study, the variables considered in the analysis were volumes of gray and white matter (cortical and subcortical) of brain parenchyma and ventricles volumes. Also, the volumetric measures were corrected for the volume of the cranium, using the Intracranial Volume (ICV) scale that refers to the standard measure used for head size correction of brain regions (Reite et al., 2010; Sanfilippo et al., 2004).

Statistical Analysis

Analysis was performed using SPSS Version 21.0. Demographic and clinical characteristics were analyzed using Chi-Square, Mann-Whitney or T-test. Descriptive analyses are presented as mean \pm SD or median (interquartile range) and p-values < 0.05 were considered significant. Appropriated tests for parametric or nonparametric distribution are indicated in Table 1.

Machine learning data analysis

In this study, a major goal was to develop and train a support vector regression (SVR) algorithm able to estimate individual patient's FAST scores based on their

neuroanatomical characteristics (Smola et al., 2004). The analysis was done separately for BD and HC group.

In order to develop the SVR algorithm to estimate individual patient's FAST scores based on their neuroanatomical characteristics, we assumed a regression problem which was represented using an input-target pair $\{x_n, t_n\}_{n=1}^N$, where x_n represents input data or neuroanatomical volumes and represents corresponding continuous target variables or FAST scores. Therefore, the objective here was to 'train' a SVR algorithm able to predict a target FAST score given previously 'unseen' neuroanatomical volumes which is represented by the following formulation (Smola et al., 2004): $t_n = \sum_{n=1}^N \omega_n K(x, x_n) + b$, where $W = (\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_N)^T$ represents a set of weighting factors to be estimated during algorithm training $(x, x_n) = x^T x$ and represents a kernel mapping function (e.g. linear or polynomial). Briefly, a kernel mapping procedure transforms a set of input variables (e.g. neuroanatomical volumes) into a kernel or similarity matrix, which is subsequently used in the algorithm 'learning' process. In this study, a linear kernel mapping function was used. Lastly, b represents a bias parameter. However, aside from these basic parameters there are other hyper-parameters associated with the SVR algorithm as explored in details elsewhere (Smola et al., 2004). These parameters include a model regularization parameter also known as the C-value and used to control model complexity as well as maximize prediction performance. Another parameter ε controls the width of "insensitivity tube" or epsilon-tube, with larger ε leading to fewer support vectors. Notably, support vectors are observations or samples identified as most relevant to the algorithm and with non-zero weighting factors.

The SVR algorithm that was used in this study was implemented using the Scikit-learn Python toolbox (Pedregosa et al., 2011). Optimal SVR regularization and

insensitivity tube parameters were identified using an objective 10-fold cross-validation process explored in details elsewhere (Johnston et al., 2013; Kohavi, 1995). Lastly, a leave-one-out cross-validation (LOOCV) approach was used to evaluate the algorithm's performance in predicting individual subject's FAST scores. LOOCV involves training a machine learning algorithm with all subjects of each group except one while the 'left out' subject is used for algorithm testing. This iterative process is repeated until all subjects are left out for algorithm testing at least once (Lantz, 2015). Cross-validation is used in machine learning to establish the generalization ability of an algorithm to new or previously 'unseen' subjects. The validity of the algorithms in predicting functional impairment was evaluated using the Pearson correlation coefficient correlation between actual and predicted FAST scores. Other parameters included the mean absolute error and the root mean square error between actual and predicted FAST scores (Mwangi et al., 2012b).

Feature Selection

As the number of predictor variables or features (e.g., neuroanatomical volumes) exceeded number of observations (subjects) - this leads to the well-known *small-n-large-p* or *curse-of-dimensionality* problem (Mwangi et al., 2014). Therefore, to mitigate this problem, we used the recursive feature elimination (RFE) feature reduction method to reduce number of predictors or features (Guyon et al., 2002; Guyon and Elisseeff, 2003; Mwangi et al., 2013; Wu et al., 2015). Notably, the RFE calculation was performed using training data only to avoid 'circularity' also known as 'double-dipping' (Mwangi et al., 2014, 2012a).

Results

Demographic and clinical characteristics of the sample

Patients with BD and HC did not differ in age, education and marital status. There were significant differences between the groups regarding gender, BMI, FAST score, and employment status. All the sociodemographic and clinical characteristics are listed in Table 1.

Functioning status and neuroimaging

The SVR algorithm with RFE predicted FAST score for BD subjects with a significant correlation (Pearson) between observed and predicted FAST score ($r=0.588$, $P = 0.0003$). The FAST score accounted for 33% of variance in brain gray and white matter volumes ($r^2=0.33$). Other regression parameters included: mean absolute error (MAE) = 12.82 and root mean square error (RMSE) =15.09. The scatters plot of observed and SVR predicted FAST score are shown in Figure 1. The model found some relevant neuroanatomical structures that could predict FAST score for patients with BD: left superior frontal cortex volume ($r= -0.66$, $p<0.05$), left rostral middle frontal cortex ($r= -0.66$, $p <0.05$), right white matter total volume ($r= -0.44$, $p<0.05$) and right lateral ventricle volume ($r= 0.27$, $p <0.05$), as shown in Figures 2 and 3. The two most relevant brain regions in predicting FAST score (left superior frontal cortex and left rostral middle frontal cortex) are highlighted in Figure 4. The algorithm did not find statistically significant correlation between observed and predicted FAST score for HC group.

Discussion

To our best knowledge, this is the first study to correlate functioning impairment and brain volume changes in BD progression. Moreover, this is the first study to predict functioning status from cerebral volumes by using a machine learning approach. Machine learning algorithms have been increasingly used in psychiatry due the appealing feasibility of comprehensively analyze a myriad of measurements at the same time. This approach allows predictions at the level of the individual subject, in contrast with traditional statistical methods that provide primarily average group-level results (Passos et al., 2016).

The main finding of the present study is that volumetric reduction of brain areas and enlargement of ventricles are suitable predictors of FAST score in patients with BD, but not HC. This corroborates the hypothesis that functioning impairment is not only a tautological finding of staging models in BD (Rosa et al., 2014), but a possible consequence of structural modifications in both grey and white matters. In particular, two grey matter structures were of relevance in our model, both in the left prefrontal cortex: superior frontal and rostral medial frontal volumes. The left hemisphere is known as central to the language and learning performance of individuals (Knecht et al., 2000), at least in right-handed populations, like the population of this study. Prefrontal structures are known to be involved in emotional regulation, attention, learning and memory, and the anticipation and interpretation of complex information (Bechara et al., 2000; Knudsen, 2007; Lim et al., 2013; Perlstein et al., 2002). Of note, a longitudinal study of BD patients, investigating manic episodes impact in frontal cortical volume, found the largest effect size in the rostral medial frontal region (Abé et al., 2015). It is known that the cognitive impairment is an important factor associated with neuroprogression in BD, and the grey matter structures importance in this model

were specifically related with language, learning, attention, and memory, what reinforces these findings about neuroprogression (Cardoso et al., 2015).

Besides that, increased right lateral ventricle volume and reduced right white matter total volume were also correlated with higher FAST score. Abnormalities on both structures have been previously reported in longitudinal BD studies (Oertel-Knöchel et al., 2014; Woods et al., 1990). Volumetric decrease in such structures has been associated with proinflammatory profile and oxidative stress damage in the course of BD (Barbosa et al., 2014). White matter is related with inter-hemisphere connectivity, crucial for information process and integration (Benedetti et al., 2011; Oertel-Knöchel et al., 2014; Wessa et al., 2009). On the contrary, volumetric enlargement of ventricles is an indirect marker of both grey and white matter loss, associated with brain atrophy in neuroprogressive disorders (Strakowski et al., 2002; Woods et al., 1990).

It is worth mentioning that in the present study we found a significant machine learning model for BD but not for HC. The possible explanations for these findings are 1) FAST score in HC were much lower, with little variance, corresponding to the expected preserved functional status in this population. This means that the model may not be able to identify possible regions associated with functioning when the individual does not present functional impairment and 2) pattern of volumetric reduction predicting functioning impairment could be a disorder specific trait in BD. In this sense, several studies showed a pattern of abnormal immune activation in patients with BD (and not in HC), which could be the cause of the brain volumetric changes in such population (12,78,221,222). This regional pattern of brain abnormalities takes place in a growing body of evidence of biological correlates of the functional impairment seen in late stages of the disease (Grande et al., 2012). Reduced hippocampal volumes

were reported in late stages adding to the notion that BD is a neuroprogressive disorder with brain changes and correlate cognitive impairment (Cao et al., 2016). This is in conformity with the concept of neuroprogression during the course of severe psychiatric disorder (Berk et al., 2011) and it has been hypothesized that this process can modify the patient's vulnerability to new episodes, reduce responsiveness to treatment and capacity of coping with stress (Berk et al., 2011; Grande et al., 2014, 2012).

There are also some limitations to consider. First, the FAST is an interviewer-administered instrument, leaving out the subjective evaluation made by the patient, which can differ significantly (Magalhães et al., 2012b). The present study has a cross-sectional design and reverse causality cannot be discarded. Moreover, we were not able to control for some confounders, such as medication in use. Although this data was collected and presented, statistical analyzes of multiple confounders in the regression model were not possible because of the reduced sample size. Future longitudinal studies should: 1) replicate these findings using larger samples from multiple centers; 2) clarify if the extent of functional impairment is part of the cause or a consequence of changes in brain volume; 3) assess whether functional impairment could also be predicted by cortical thickness, surface area and cortical gyrification; 4) pursue a fusion data approach and combine neuroimaging data with other biological measures, such as genetics, to build more accurate tools to predict functioning impairment in subjects with BD.

In conclusion, the present study correlates morphological changes in the brain with functioning impairment in BD. It means that although the assessment of functioning is cheap and easy in clinical practice, it mirrors a complex and progressive underlying process of neuroprogression. FAST score was previously reported not only

sensitive to detect functioning impairment, but also accurate to distinguish early from late stages of BD (Rosa et al., 2014). Therefore, it could conceivably integrate a clinical staging model of the disease as the clinical outcome of the neuroprogression of the disorder.

Declarations of interest

The authors report no financial or other relationship relevant to the subject of this article.

Contributors

JMS, RR, ICP and BM wrote the first draft of the manuscript and critically edited the draft of the manuscript. JMS, RR, LSC, AF, RM, PDG and MVS participated in the subject enrollment and data collection. RM processed the neuroimaging data. CSG, JMS and RR prepared the data and did the sociodemographic statistical analysis. ICP and BM performed the machine learning analysis. FK and TCA critically edited the drafted of the manuscript. CSG supervised all the phases of the study, coordinated the interpretation of results and critically edited the manuscript. All authors have approved the final article.

Acknowledgement

This study was supported by CNPq, CAPES, FAPERGS and FIPE/HCPA, Brazil. It received grants from CNPq (Universal 443526/2014-1, PQ 304443/2014-0) and FAPERGS (PqG 17/2551-0001).

References

- Abé, C. et al., Ekman, C.J., Sellgren, C., et al., 2015. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: A longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain* 138, 3440–3448.
- Barbosa, I.G., Bauer, M.E., Machado-Vieira, R., et al., 2014. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression. *Neural Plast.* 2014: 360481.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., 2000. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Brain* 10, 295–307.
- Benedetti, F., Yeh, P.H., Bellani, M., et al., 2011. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biol. Psychiatry* 69, 309–317.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, et al., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35(3):804-17
- Cacilhas, A.A., Da Silva Magalhães, P.V., Ceresér, K.M., et al., 2009. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value Heal.* 12, 624–627.
- Cao, B., Passos, I.C., Mwangi, B., et al., 2016. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 73, 102–107.
- Cao, B., Stanley, J.A., Selvaraj, S., et al., 2016. Evidence of altered membrane phospholipid metabolism in the anterior cingulate cortex and striatum of patients with bipolar disorder I: A multi-voxel ¹H MRS study. *J. Psychiatr. Res.* 81, 48-55.
- Cardoso, T., Bauer, I.E., Meyer, T.D., et al., 2015. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 17(9):75.
- Czepielewski, L.S., Massuda, R., Goi, P., et al., 2015. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 169–175.
- Del-Ben, C.M., Vilela, J.A., de S.Crippa, J.A., et al., 2001. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV-- Clinical Version translated into Portuguese. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 23, 156-9.
- Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., et al., 2002. Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 33, 341–355.
- Fischl, B., 2012. FreeSurfer. *Neuroimage* 62(2):774-8.
- Fries, G.R., Pfaffenseller, B., Stertz, L., et al., 2012. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 14(6):667-75.
- Gama, C.S., Kunz, M., Magalhães, P.V.S., et al., 2013. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 35, 70–74.
- Grande, I., Magalhães, P. V., Kunz, M., et al., 2012. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol. Behav.* 106, 46–50.

- Grande, I., Magalhães, P. V., Chendo, I., et al., 2014. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 437–444.
- Guyon, I., Elisseeff, A., 2003. An Introduction to Variable and Feature Selection. *J. Mach. Learn. Res.* 3, 1157–1182.
- Guyon, I., Weston, J., Barnhill, S., et al., 2002. Gene selection for cancer classification
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Van Erp, T.G.M., et al., 2016. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 21, 1710–1716.
- Jansen, K., Magalhães, P.V.S., Tavares Pinheiro, R., et al., 2012. Early functional impairment in bipolar youth: A nested population-based case-control study. *J. Affect. Disord.* 142, 208–212.
- Johnston, B.A., Mwangi, B., Matthews, K., et al., 2013. Predictive classification of individual magnetic resonance imaging scans from children and adolescents. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 22(12):733-44.
- Kauer-Sant’Anna, M., Bond, D.J., Lam, R.W., et al., 2009. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr. Psychiatry* 50, 1–8.
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., et al., 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123, 2512–2518.
- Knudsen, E.I., 2007. Fundamental Components of Attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 57–78.
- Kohavi, R., 1995. A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection, in: *Appears in the International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)* 2:1137-1143
- Konarski, J.Z., McIntyre, R.S., Kennedy, S.H., et al., 2008. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: Bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 10(1):1-37.
- Lantz, B., 2015. *Machine Learning with R - Second Edition*, Packt Publishing, Birmingham, UK.
- Lavagnino, L., Cao, B., Mwangi, B., et al., 2015. Changes in the corpus callosum in women with late-stage bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 458–464.
- Lim, C.S., Baldessarini, R.J., Vieta, E., et al., 2013. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(3):418-35.
- Magalhães, P.V.S., Dodd, S., Nierenberg, A.A., et al., 2012a. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 46, 1058–1067.
- Magalhães, P.V.S., Manzoli, P., Walz, J.C., et al., 2012b. A Bidimensional Solution for Outcomes in Bipolar Disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* 200, 180–182.

- Mahon, K., Wu, J., Malhotra, A.K., et al., 2009. A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 34, 1590–1600.
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., et al., 2013. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry* 74, 15–25.
- Mwangi, B., Ebmeier, K.P., Matthews, K., et al., 2012a. Multi-centre diagnostic classification of individual structural neuroimaging scans from patients with major depressive disorder. *Brain* 135, 1508–1521.
- Mwangi, B., Matthews, K., Steele, J.D., 2012b. Prediction of illness severity in patients with major depression using structural MR brain scans. *J. Magn. Reson. Imaging* 35, 64–71.
- Mwangi, B., Hasan, K.M., Soares, J.C., 2013. Prediction of individual subject's age across the human lifespan using diffusion tensor imaging: A machine learning approach. *Neuroimage* 75, 58–67.
- Mwangi, B., Tian, T.S., Soares, J.C., 2014. A review of feature reduction techniques in Neuroimaging. *Neuroinformatics* 12(2):229-44.
- Oertel-Knöchel, V., Reinke, B., Alves, G., et al., 2014. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 155, 223–233.
- Panizzutti, B., Gubert, C., Schuh, A.L., et al., 2015. Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? *J. Affect. Disord.* 182, 64–69.
- Passos, I.C., Mwangi, B., Kapczinski, F., 2016. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *The Lancet Psychiatry* 3(1):13-15.
- Passos, I.C., Mwangi, B., Vieta, E., et al., 2016. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 134(2):91-10.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., et al., 2011. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J. Mach. Learn. Res.* 12, 2825–2830.
- Perlstein, W.M., Elbert, T., Stenger, V.A., 2002. Dissociation in human prefrontal cortex of affective influences on working memory-related activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 1736–1741.
- Reisberg, B., 1988. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol. Bull.* 24, 653–659.
- Reite, M., Reite, E., Collins, D., et al., 2010. Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness. *BMC Psychiatry* 10:79.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., et al., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3:5.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martínez-Aran, A., et al., 2008. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother. Psychosom.* 77(6):390–392.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Amann, B., et al., 2011. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord.* 13, 679–

686.

- Rosa, A.R., Magalhães, P.V.S., Czepielewski, L., et al., 2014. Clinical staging in bipolar disorder: Focus on cognition and functioning. *J. Clin. Psychiatry* 75 (5): 450-6.
- Sanfilipo, M.P., Benedict, R.H.B., Zivadinov, R., et al., 2004. Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: The proportion vs. residual method. *Neuroimage* 22, 1732–1743.
- Scian, S.G., Reisberg, B., 1992. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int. Psychogeriatr.* 4 Suppl 1, 55–69.
- Simon, G.E., Unützer, J., 1999. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr. Serv.* 50, 1303–8.
- Smola, A.J., Sch, B., Schölkopf, B., 2004. A Tutorial on Support Vector Regression. *Stat. Comput.* 14, 199–222.
- Stender, M., Bryant-Comstock, L., Phillips, S., 2002. Medical resource use among patients treated for bipolar disorder: A retrospective, cross-sectional, descriptive analysis. *Clin. Ther.* 24, 1668–1676.
- Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Zimmerman, M.E., et al., 2002. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 1841–1847.
- Sylvia, L.G., Montana, R.E., Deckersbach, T., et al., 2017. Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. *Int. J. Bipolar Disord.* 5, 10.
- Versace, A., Almeida, J.R.C., Hassel, S., et al., 2008. Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults With Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 1041-52.
- Vianna-Sulzbach, M., Rocha, N.P., Teixeira, A.L., et al., 2015. Right hippocampus size is negatively correlated with leptin serum levels in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 230, 719–721.
- Vieta, E., Langosch, J.M., Figueira, M.L., et al., 2013. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 1719–1732.
- Wang, F., Kalmar, J.H., He, Y., et al., 2009. Functional and Structural Connectivity Between the Perigenual Anterior Cingulate and Amygdala in Bipolar Disorder. *Biol. Psychiatry* 66, 516–521.
- Wessa, M., Houenou, J., Leboyer, M., et al., 2009. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: A whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord.* 11, 504–514.
- Woods, B.T., Yurgelun-Todd, D., Benes, F.M., et al., 1990. Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: Comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course. *Biol. Psychiatry* 27, 341–352.
- World Medical Association, 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J. Am. Med. Assoc.* 310, 2191–2194.

- Wu, M.J., Wu, H.E., Mwangi, B., et al., 2015. Prediction of pediatric unipolar depression using multiple neuromorphometric measurements: A pattern classification approach. *J. Psychiatr. Res.* 62, 84–91.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., et al., 1978. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Zanetti, M. V., Jackowski, M.P., Versace, A., et al., 2009. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 316–328.

	BD n=34	HC n=59	Statistics	p-value
<i>Demographic variables</i>				
Sex (Male/Female)	10/24	33/26	$\chi^2 = 6.103, df=1$	0.013
Age, years (Mean, S.D.)	42.09 (15.43)	39.07 (14.07)	$t(91) = 0.962$	0.339
Number of years at school (Mean, S.D.)	9.97 (3.01)	10.47 (3.43)	$t(90) = -0.705$	0.482
BMI, kg/m ² (Mean, S.D.)	29.71 (6.64)	25.88 (4.23)	$t(47.3) = 2.976$	0.005
FAST Score (Mean, S.D.)	27.53 (18.75)	9.17 (7.33)	$t(38.9) = 5.473$	<0.0001
Marital status (n = 34/59) (%)			$\chi^2 = 1.205, df=3$	0.752
Single	12 (35.30%)	21 (35.60%)		
Married	17 (50%)	30 (50.85%)		
Divorced	3 (8.82%)	6 (10.17%)		
Widowed	2 (5.88%)	1 (1.69%)		
Not informed	0	1 (1.69%)		
Employment status (n=34/59) (%)			$\chi^2 = 31.213, df=6$	<0.0001
Student	3 (8.82%)	16 (27.11%)		
Employed	13 (38.23%)	34 (57.62%)		
Unpaid worker	4 (11.76%)	6 (10.16%)		
Unemployed	4 (11.76%)	0		
Receiving disability benefits	3 (8.82%)	0		
Early retiree due to disability	7 (20.58%)	0		
Retired	0	3 (5.08%)		
<i>Clinical variables</i>				
Illness duration, years (Median, I.R.)	10 (16)			
Number of hospitalizations (Median, I.R.)	2 (3)			
Number of mood episodes (Median, I.R.)	6.5 (12)			
History of suicide attempt (%)	39.3%			
HAMD-17 score (Median, I.R.)	2 (5)			
YMRS score (Median, I.R.)	1 (3)			
Number of psychotropic drugs per person (Median, I.R.)	2 (1.25)			
Current medication (%)				
Lithium	19 (55.8%)			
Anticonvulsants	17 (50%)			
Atypical antipsychotics	22 (64.7%)			
Typical antipsychotics	3 (8.8%)			
Antidepressants	7 (20.5%)			
Benzodiazepines	2 (5.8%)			
<i>Model significant Brain Volumes</i>				
Left Superior Frontal Cortex Residual Volume ^a	-267.77 (2090.43)	154.31 (2066.76)	$t(91) = 0.945$	0.347
Left Rostral Middle Frontal Residual Volume ^a	57.28(2201.46)	-33.01 (1412.02)	$t(48.9) = -0.215$	0.831
Right White Matter Residual Volume ^a	-5183.79 (15669.82)	2953.71 (14376.57)	$t(91) = 2.54$	0.013
Right Lateral Ventricle Residual Volume ^a	820.362 (4770.34)	-1584.62 (3210.65)	$t(50.5) = -2.618$	0.012

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects with bipolar disorder type I (BD) and healthy controls (HC).

Footnotes:

^a*Intracranial volume was regressed out.*

χ^2 : *Chi-square test*; t: Student's *t*-test; *df* = degrees of freedom

Abbreviations: BMI = Body Mass Index, FAST = Functioning Assessment Short Test, HAMD-17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale, I.R. = Interquartile Range, S.D. = Standard Deviation, YMRS = Young Mania Rating Scale.

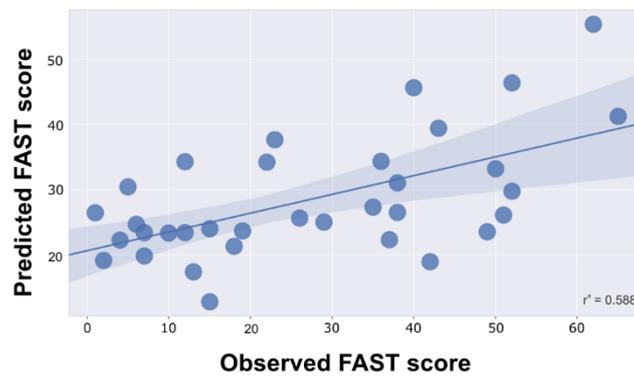


Figure 1. Correlation between Predicted Functioning Assessment Short Test (FAST) Score by Support Vector Regression (SVR) algorithm and Observed FAST score in patients with Bipolar Disorder (BD).

Footnotes:

^ar: *Pearson* correlation coefficient;

**P* = .0003.

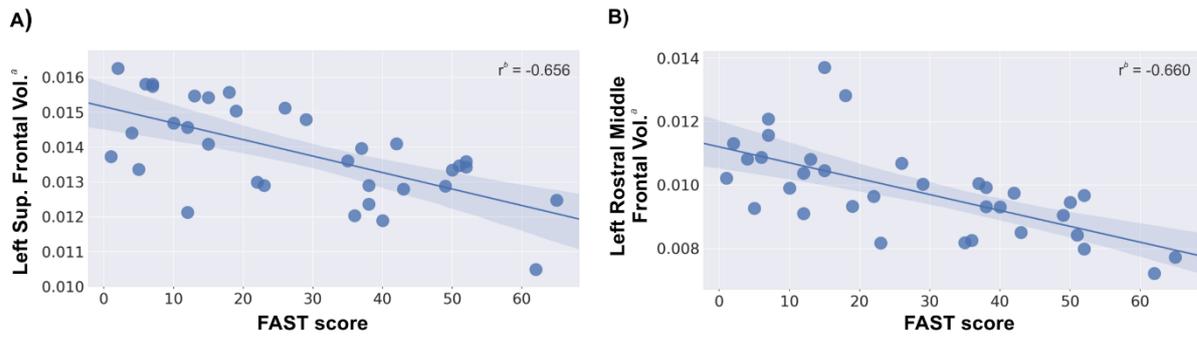


Figure 2. A) Correlation between left superior frontal cortex volume (Left Sup. Frontal Vol.) and assessed Functioning Assessment Short Test (FAST) Score in patients with Bipolar Disorder (BD). B) Correlation between left rostral middle frontal cortex volume (Left Rostral Middle Frontal Vol.) and assessed FAST score in patients with BD.

Footnotes:

^aIntracranial Volume (ICV)-Scaled: volumetric measures were corrected for cranium volume;

^br: *Pearson* correlation coefficient;

* $P < 0.05$ for both A and B correlations.

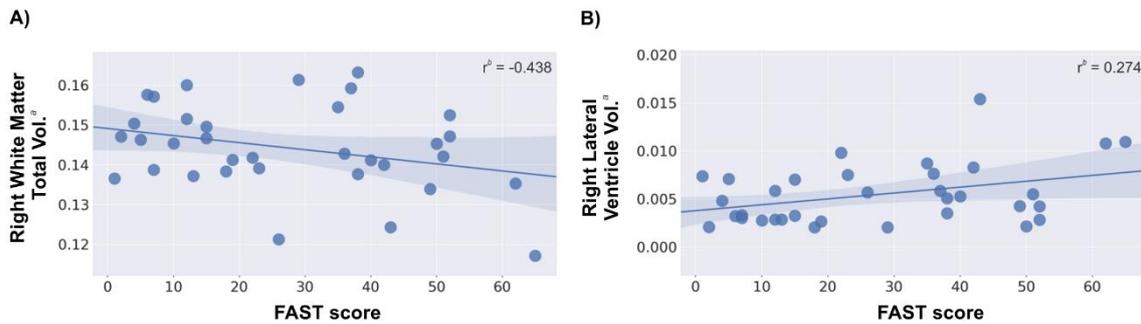


Figure 3. A) Correlation between right white matter total volume (Right White Matter Total Vol.) and assessed Functioning Assessment Short Test (FAST) Score in patients with bipolar disorder (BD).

B) Correlation between right lateral ventricle volume (Right Lateral Ventricle Vol.) and assessed FAST Score in patients with BD.

Footnotes:

^aIntracranial Volume (ICV)-Scaled: volumetric measures were corrected for cranium volume;

^br: *Pearson* correlation coefficient;

* $P < 0.05$ for both A and B correlations.

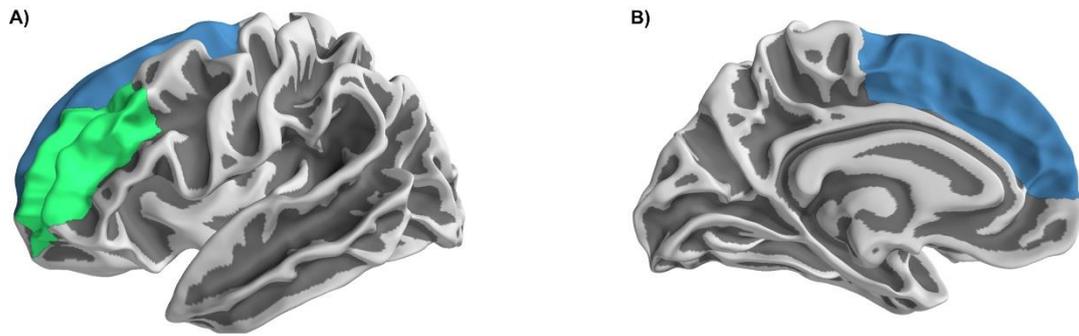


Figure 4. The most relevant brain regions in predicting Functioning Assessment Short Test (FAST) Score in patients with Bipolar Disorder (BD). A) External lateral plane of the left hemisphere: superior frontal gyrus (in blue); rostral middle frontal gyrus (in green); B) Sagittal plane of left hemisphere: left superior frontal gyrus (in blue).

ARTIGO 2

Submetido como *Short communication* no *Psychiatric Research: Neuroimaging* em 21/11/2018, conforme descrito.

Manuscript Details

Manuscript number	PSYN_2018_256
Title	Rostral Middle Frontal Cortex Volume Reduction in Follow-up of Early Stage Bipolar Disorder Patients
Article type	Short Communication

Abstract

Bipolar Disorder (BD) progressive pattern has been investigated through neurobiological and psychosocial studies. This study assessed possible brain volume variation and clinical features in the follow-up of early stage bipolar patients (EBD) and healthy controls (HC) from previous analysis. There was significant difference between baseline and follow-up left rostral middle frontal cortex volume for EBD and there was not for HC. This difference was associated with psychotic symptoms and mania at index episode; with follow-up number of mood episodes and staging, and it was not with functioning. These results bring preliminary evidence of neuroanatomical changes in BD advancement.

Keywords	Bipolar Disorder; Early Stage; Brain Imaging
Corresponding Author	Clarissa Gama
Corresponding Author's Institution	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Order of Authors	Juliana M Sartori, Diego Barreto Rebouças, Raffael Massuda, Leticia S. Czepielewski, Clarissa Gama
Suggested reviewers	Gabriel Fries, Jessica Kalmar, Christoph Abé, Adriane Rosa, María Reinares

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

cover_letter_.docx [Cover Letter]

Highlights.docx [Highlights]

Title_page_ Rostral Middle Frontal Cortex Volume Reduction in Follow.docx [Title Page (with Author Details)]

Rostral Middle Frontal Cortex Volume Reduction.docx [Manuscript File]

figure.pptx [Figure]

table1.docx [Table]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Research Data Related to this Submission

There are no linked research data sets for this submission. The following reason is given:
Data will be made available on request

Rostral Middle Frontal Cortex Volume Reduction in Follow-up of Early Stage Bipolar Disorder Patients

Authors: Juliana M Sartori, MD^{a,1}; Diego Barreto Rebouças, MD^a; Raffael Massuda, MD, PhD^b,
Leticia S Czepielewski, PhD^a; Clarissa S Gama, MD, PhD^{a*}

- a. Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Zip Code: 90035-903, Porto Alegre, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar. Zip Code: 90035-003, Porto Alegre, Brazil;
- b. Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Paraná, Rua Padre Camargo, 280 - 6º andar, Zip Code 80060-240, Curitiba, Brazil;

Declarations of interest: none.

***Corresponding author:**

Clarissa S Gama, MD, PhD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/CPE

Laboratório de Psiquiatria Molecular

Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Zip Code: 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil

Phone: +55 51 3359 8845

Email: cgama@hcpa.edu.br

ABSTRACT

Bipolar Disorder (BD) progressive pattern has been investigated through neurobiological and psychosocial studies. This study assessed possible brain volume variation and clinical features in the follow-up of early stage bipolar patients (EBD) and healthy controls (HC) from previous analysis. There was significant difference between baseline and follow-up left rostral middle frontal cortex volume for EBD and there was not for HC. This difference was associated with psychotic symptoms and mania at index episode; with follow-up number of mood episodes and staging, and it was not with functioning. These results bring preliminary evidence of neuroanatomical changes in BD advancement.

Key Words: Bipolar Disorder; Early Stage; Brain Imaging

Introduction

Bipolar disorder (BD) has been suggested as a progressive disease, regardless the dysfunctions possibly present since its onset (Passos et al., 2016; Strejilevich et al., 2015). This pattern of deterioration, translated into potential staging models, has been investigated through neuroimaging, neuropsychological and biomarker studies (Gama et al., 2013). Moreover, longitudinal studies may have a critical role describing the illness trajectory, especially in early stage bipolar disorder (EBD) patients (Brietzke et al., 2016).

There is substantial evidence indicating the association between BD and gray matter brain volumetric reduction in prefrontal (PFC) and cingulate cortex with less consistent findings in temporal and subcortical areas (Lim et al., 2013). These changes are more pronounced in individuals with repeated mood episodes (Cao et al., 2016; Strakowski et al., 2002), specially manic (Passos et al., 2016). Likewise, functional impairment is also associated with illness progression, (MacQueen et al., 2000; Rosa et al., 2012) cognitive alterations (Cardoso et al., 2015), and connected to the development of staging models (Grande et al., 2014; Rosa et al., 2014). Nevertheless, some neuroimaging studies present inconsistent results (Bootsman et al., 2016) and there is a lack of longitudinal studies investigating the relationship between functional outcome and neuroimaging. We previously showed, by a machine learning algorithm, that volumetric alterations in left superior frontal cortex (LSFC), left rostral middle frontal cortex (LRMFC), right white matter total volume (RWM) and right lateral ventricle volume (RLV) were associated with functioning in BD (Sartori et al., 2018). The present study aimed to expand investigation of neuroprogression in EBD and healthy controls (HC) from the previous sample. Thus, the group was accompanied by at least one year to assess whether there was a change in these relevant brain structures, staging and functioning; and whether there was a correlation between possible volumetric changes and relevant clinical features of EBD.

Methods

This study included *seventeen* EBD individuals and *fifteen* HC for 14.75 months (*median*) follow-up. The sample was recruited, enrolled and evaluated according to previously described methodology (Sartori et al., 2018). The follow-up included: sociodemographic, clinical and functional evaluation; brain magnetic resonance imaging (MRI) to estimate gray matter volumes of interest (LSFC, LRMFC and RLV). Patients were in euthymia for at least one month - scores ≤ 7 on Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) (Hamilton, 1960) and Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978). Functioning in the fifteen days before the interview was assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007). Staging was determined by subsequent criteria: Stage I = well-defined period of euthymia; Stage II = presence of interepisodic symptoms related to comorbidities; Stage III = cognitive and functional impairment; Stage IV = inability to live independently due to psychosocial impairment (Kapczinski et al., 2009). Patient's hospital clinical records were searched to gather supplementary data. Total intracranial volume was the measure used for head size correction of brain regions (Reite et al., 2010).

Statistical analysis was performed using SPSS Version 21.0. Data was analyzed using T-test (t), Chi-Square (χ^2), Mann-Whitney test (U), Wilcoxon signed-rank test (T), Point-biserial (r_{pb}) and Spearman correlation (r_s) properly. For r_{pb} correlation was used a logarithmic transformation of non-parametric data. Effect sizes were reported as r . Descriptive analyses were presented as mean (\bar{x}) and standard deviation (SD) or median (M) and interquartile range (IR). P -values < 0.05 were considered significant.

Results

EBD patients and HC did not differ in sex, age, education, intracranial volume and time to follow-up. All EBD patients were classified as Stage I at baseline and 35.2% of the patients presented staging progression. The results are listed in Table 1.

There was not a significant difference between baseline and follow-up FAST scores for EBD. There was statistically significant difference for baseline and follow-up FAST scores for HC group and between groups in follow-up.

Considering the brain volumetric comparisons within the groups (baseline to follow-up), there was significant difference in LRMFC for EBD group ($p=0.007$). The other volumes are mentioned on Table 1. Among the groups, no significant difference was found in studied brain volumes, but the LRMFC volume variation over time was statistically different ($U=61.5$, $r=-0.44$, $p=0.011$) between EBD ($M=371$ (491)) and HC ($M=235$ (788)).

The LRMFC volume difference was associated with characteristics of first EBD episode: positively with presence of psychotic symptoms ($r_{pb}=0.501$, $p=0.041$), mania ($r_p=0.529$, $p=0.029$) and negatively with depression ($r_{pb}=-0.529$, $p=0.029$); and of follow-up: number of mood episodes ($r_s=0.479$, $p=0.052$) and staging ($r_s=0.583$, $p=0.014$). There was no association with follow-up ($r_s=-0.081$, $p=0.775$) and baseline ($r_s=0.152$, $p=0.560$) FAST scores, age in first episode ($r_s=0.183$, $p=0.497$), illness duration ($r_s=-0.059$, $p=0.823$), total number of mood episodes ($r_s=-0.136$, $p=0.602$) and months of euthymia ($r_s=-0.271$, $p=0.370$).

Discussion

The main finding of this study was that LRMFC volume decreased in a small EBD sample after approximately one year. Additionally, the difference between LRMFC baseline and follow-up volume was moderately correlated with psychotic and mania onset of EBD and with follow-up mood episodes and staging progression. Although there was not a significant correlation between LRMFC volume reduction and FAST scores, there was significant difference between group's FAST scores in follow-up.

The PFC structures are known to be involved in emotional regulation, attention, learning and memory (Bechara et al., 2000; Knudsen, 2007). Evidence suggest that rostral PFC supports cognitive control, possibly by connections toward the parietal and temporal cortices (Minamoto et al., 2015). In this sense, most previous findings are related to ventral PFC and, to the best of our knowledge, only two other prospective studies showed volume variation in PFC rostral regions in young BD samples (Abé et al., 2015; Kalmar et al., 2009). In one of them, manic episodes were associated with decreased frontal cortical volume, with largest effect sizes in rostral middle frontal cortex (Abé et al., 2015). Thus, it is possible considering that we may have earlier ventral abnormalities followed by reductions in more rostral PFC regions (Blond et al.,

2012) and, since we had replicated these results, mood episodes appear to be associated with morphological brain alterations.

Furthermore, the difference between LRMFC volume was moderately correlated with psychotic and manic onset of EBD and negatively with depressive beginning. These clinical data, which can be easily collected through medical records could help us predict a possible group of patients that would have a worst course of disease. Interestingly, as mentioned, mania were previously associated with PFC changes in BD (Abé et al., 2015). Also, psychotic and manic onset seem to be associated with more manic episodes in the future, hospitalizations, substance abuse and worse response to mood stabilizer (Baldessarini et al., 2014; Ozyildirim et al., 2010). Besides that, studies of BD with psychotic features showed volumetric reduction on left frontal and temporo-parietal cortex (Altamura et al., 2018) and PFC-limbic connectivity abnormalities associated with lifetime psychosis severity (Anticevic et al., 2013).

However, we did not find a correlation between LRMFC volume and FAST scores. This volume change may be due to an initial process under development. We followed individuals with mean illness duration of 7.81 years after approximately 1 year, which although it might be related to brain abnormalities, this may not be enough to result in behavioral consequences, such as in psychosocial functional outcomes. Notwithstanding, five patients were classified as Stage II in follow-up and one patient as Stage III, which indicates that despite almost total sample remained as early staging, we had a threshold clinical worsening associated with LRMFC volume reduction. These incipient staging and neuroanatomic progression could be explained, somewhat, by the occurrence of mood episodes in the follow-up, what is in line with staging models construction (Berk, 2009) . Thereby, considering the initial change in staging and in follow-up functioning between groups, it is feasible to suppose that brain alteration in a cognitive relevant area may contribute to future successive psychosocial deterioration.

The limitations of the study are the small sample size, the short period of follow-up and the memory bias related to index episode, all discussed above. Although it was not possible to fully assess the impact of medications, we could identify that patients using lithium also showed LRMFC volume reduction over time, what is consistent with

studies demonstrating brain volumetric alteration regardless pharmacological treatment (Hibar et al., 2016).

Finally, our results are in accordance with the hypothesis of BD progressive course, since it was able to point brain morphological modifications in a relevant executive function region, even in early stage patients. Moreover, the progressive brain alterations were related to disease's pathway and were translated by staging advance. These reinforce that neuroprogression mechanisms could be subtle in early stages until there is enough damage to become clinically evident (Berk, 2009). Also, the LRMFC volume reduction was associated with more severe course features of disease, indicating a possible subgroup of patients with most harming developments.

All that mentioned supports that investigation of BD's clinical trajectory and the correlation with biological traits are essential to better understanding the disorder's course and to increment staging models – which can help stratify prognosis and define adequate interventions (Berk et al., 2014; Scott et al., 2013). Future studies should consider evaluate larger samples for a longer period, that allows a more comprehensive assessment of brain and functioning progression and, also, the impact of medication on these variables.

Declarations of interest

The authors report no financial or other relationship relevant to the subject of this article.

Contributors

JMS wrote the first draft of the manuscript and critically edited the draft of the manuscript. JMS, DBR, RM and LSC participated in the subject enrollment and data collection. RM processed the neuroimaging data. JMS and LSC prepared the data and did the statistical analysis. DBR and LSC critically edited the drafted of the manuscript. CSG supervised all the phases of the study, coordinated the interpretation of results and critically edited the manuscript. All authors have approved the final article.

Acknowledgement

This study was supported by CNPq, CAPES, FAPERGS and FIPE/HCPA, Brazil. It received grants from CNPq (Universal 443526/2014-1, PQ 304443/2014-0) and FAPERGS (PqG 17/2551-0001).

References

- Abé, C., Ekman, C.J., Sellgren, C., Petrovic, P., Ingvar, M., Landén, M., 2015. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: A longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain* 138, 3440–3448.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv266>
- Altamura, A.C., Maggioni, E., Dhanoa, T., Ciappolino, V., Paoli, R.A., Cremaschi, L., Prunas, C., Orsenigo, G., Caletti, E., Cinnante, C.M., Triulzi, F.M., Dell’Osso, B., Yatham, L., Brambilla, P., 2018. The impact of psychosis on brain anatomy in bipolar disorder: A structural MRI study. *J. Affect. Disord.*
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.092>
- Anticevic, A., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Lombardo, L.E., Barrett, J., Corlett, P.R., Kober, H., Gruber, J., Repovs, G., Cole, M.W., Krystal, J.H., Pearlson, G.D., Glahn, D.C., 2013. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar disorder with psychosis history. *Biol. Psychiatry.*
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.031>
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Visioli, C., 2014. First-episode types in bipolar disorder: Predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr. Scand.*
<https://doi.org/10.1111/acps.12204>
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., 2000. Emotion, Decision Making and the

- Orbitofrontal Cortex. *Brain* 10, 295–307.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Berk, M., 2009. Neuroprogression: Pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*
<https://doi.org/10.1017/S1461145708009498>
- Berk, M., Berk, L., Dodd, S., Cotton, S., Macneil, C., Daglas, R., Conus, P., Bechdolf, A., Moylan, S., Malhi, G.S., 2014. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1111/bdi.12099>
- Blond, B.N., Fredericks, C.A., Blumberg, H.P., 2012. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: Structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01015.x>
- Bootsman, F., Brouwer, R.M., Schnack, H.G., Kemner, S.M., Hillegers, M.H.J., Sarkisyan, G., van der Schot, A.C., Vonk, R., Pol, H.E.H., Nolen, W.A., Kahn, R.S., van Haren, N.E.M., 2016. A study of genetic and environmental contributions to structural brain changes over time in twins concordant and discordant for bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.*
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.04.011>
- Brietzke, E., Rosa, A.R., Pedrini, M., Noto, M.N., Kapczinski, F., Scott, J., 2016. Challenges and developments in research of the early stages of bipolar disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1975>
- Cao, B., Passos, I.C., Mwangi, B., Bauer, I.E., Zunta-Soares, G.B., Kapczinski, F., Soares, J.C., 2016. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 73, 102–107.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.012>
- Cardoso, T., Bauer, I.E., Meyer, T.D., Kapczinski, F., Soares, J.C., 2015. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr. Psychiatry Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>
- Ferro, A., Bonivento, C., Delvecchio, G., Bellani, M., Perlini, C., Dusi, N., Marinelli, V., Ruggeri, M., Altamura, A.C., Crespo-Facorro, B., Brambilla, P., 2017. Longitudinal investigation of the parietal lobe anatomy in bipolar disorder and its association with general functioning. *Psychiatry Res. - Neuroimaging.*

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.06.010>

- Fries, G.R., Pfaffenseller, B., Stertz, L., Paz, A.V.C., Dargél, A.A., Kunz, M., Kapczinski, F., 2012. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0319-2>
- Gama, C.S., Kunz, M., Magalhães, P.V.S., Kapczinski, F., 2013. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 35, 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.09.001>
- Grande, I., Magalhães, P. V., Chendo, I., Stertz, L., Panizutti, B., Colpo, G.D., Rosa, A.R., Gama, C.S., Kapczinski, F., Vieta, E., 2014. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 437–444. <https://doi.org/10.1111/acps.12268>
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Van Erp, T.G.M., Rasmussen, J., Leonardo, C.D., Faskowitz, J., Haukvik, U.K., Hartberg, C.B., Doan, N.T., Agartz, I., Dale, A.M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C.J., Ingvar, M., Landén, M., Fears, S.C., Freimer, N.B., Bearden, C.E., Sprooten, E., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Emsell, L., Kenney, J., Scanlon, C., McDonald, C., Cannon, D.M., Almeida, J., Versace, A., Caseras, X., Lawrence, N.S., Phillips, M.L., Dima, D., Delvecchio, G., Frangou, S., Satterthwaite, T.D., Wolf, D., Houenou, J., Henry, C., Malt, U.F., Bøen, E., Elvs'shagen, T., Young, A.H., Lloyd, A.J., Goodwin, G.M., Mackay, C.E., Bourne, C., Bilderbeck, A., Abramovic, L., Boks, M.P., Van Haren, N.E.M., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Bauer, M., Pfennig, A., Alda, M., Hajek, T., Mwangi, B., Soares, J.C., Nickson, T., Dimitrova, R., Sussmann, J.E., Hagenaars, S., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2016. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 21, 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Kalmar, J.H., Wang, F., Spencer, L., Edmiston, E., Lacadie, C.M., Martin, A., Constable, T.R., Duncan, J.S., Staib, L.H., Papademetris, X., Blumberg, H.P., 2009. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* <https://doi.org/10.1017/S1355617709090584>
- Kapczinski, F., Dias, V.V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B.N., Grassi-Oliveira, R.,

- Colom, F., Berk, M., 2009. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev. Neurother.* <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>
- Knudsen, E.I., 2007. Fundamental Components of Attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 57–78. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094256>
- Lavagnino, L., Cao, B., Mwangi, B., Wu, M.J., Sanches, M., Zunta-Soares, G.B., Kapczinski, F., Soares, J., 2015. Changes in the corpus callosum in women with late-stage bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 458–464. <https://doi.org/10.1111/acps.12397>
- Lim, C.S., Baldessarini, R.J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., Sim, K., 2013. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.003>
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Robb, J.C., Marriott, M., Cooke, R.G., Joffe, R.T., 2000. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.*
- Minamoto, T., Yaoi, K., Osaka, M., Osaka, N., 2015. The rostral prefrontal cortex underlies individual differences in working memory capacity: An approach from the hierarchical model of the cognitive control. *Cortex.* <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.025>
- Ozyildirim, I., Cakir, S., Yazici, O., 2010. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. *Eur. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.08.004>
- Passos, I.C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., Kapczinski, F., 2016. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.12581>
- Reinares, M., Papachristou, E., Harvey, P., Mar Bonnín, C., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., Ayuso-Mateos, J.L., Ploubidis, G.B., Vieta, E., Frangou, S., 2013. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.005>
- Reite, M., Reite, E., Collins, D., Teale, P., Rojas, D.C., Sandberg, E., 2010. Brain

- size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness. *BMC Psychiatry* 10, 79. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-79>
- Rosa, A.R., González-Ortega, I., González-Pinto, A., Echeburúa, E., Comes, M., Martínez-Àran, A., Ugarte, A., Fernández, M., Vieta, E., 2012. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01830.x>
- Rosa, A.R., Magalhães, P.V.S., Czepielewski, L., Sulzbach, M.V., Goi, P.D., Vieta, E., Gama, C.S., Kapczinski, F., 2014. Clinical staging in bipolar disorder: Focus on cognition and functioning. *J. Clin. Psychiatry* 75. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08625>
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. 【Do-6】 Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Sartori, J.M., Reckziegel, R., Passos, I.C., Czepielewski, L.S., Fijntman, A., Sodr e, L.A., Massuda, R., Goi, P.D., Vianna-Sulzbach, M., Cardoso, T.D.A., Kapczinski, F., Mwangi, B., Gama, C.S., 2018. Volumetric brain magnetic resonance imaging predicts functioning in bipolar disorder: A machine learning approach. *J. Psychiatr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.023>
- Scott, J., Leboyer, M., Hickie, I., Berk, M., Kapczinski, F., Frank, E., Kupfer, D., McGorry, P., 2013. Clinical staging in psychiatry: A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.110858>
- Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Zimmerman, M.E., Getz, G.E., Mills, N.P., Ret, J., Shear, P., Adler, C.M., 2002. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 1841–1847. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1841>
- Strejilevich, S.A., Samam e, C., Martino, D.J., 2015. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: A critical examination of a hypothesis. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.018>

	Bipolar Disorder (BD) <i>n</i> = 17				Healthy controls (HC) <i>n</i> = 15				Comparisons between groups	<i>P</i> -value
Demographic variables										
Sex (Male/Female)	5/12				7/8				$\chi^2 (1) = 1.012$	0.314
Age, years, <i>Mean (SD)</i>	34.23 (9.33)				36.4 (12.56)				$t (30) = -0.557$	0.581
Education, years, <i>Mean (SD)</i>	11.82 (2.27)				12.13 (3.2)				$t (30) = -0.318$	0.752
Time to follow-up, months, <i>Median (IR)</i>	15.5 (11.5)				12.9 (22.3)				$U = 97.5$	0.257
Clinical variables										
Illness duration, years, <i>Mean (SD)</i>	7.81 (3.6)									
Age at first episode, years, <i>Mean (SD)</i>	25.43 (8.47)									
First episode polarity: manic /depressive, % (n)	52.9% (9) / 47.1% (8)									
First episode: psychotic symptoms ^a , % (n)	29.4% (5)									
Total NUM of mood episodes, <i>Median (IR)</i>	5 (3)									
Total NUM of manic / depressive episodes, <i>Median (IR)</i>	2 (3)/ 2 (3)									
Follow-up NUM of mood episodes, <i>Median (IR)</i>	0 (1)									
<i>Frequency (n): manic/ hypomanic /depressive</i>	4/ 2 / 4									
Current medication, %										
Lithium	53%									
Anticonvulsants	35%									
Antipsychotics	41%									
Antidepressants	12%									
Benzodiazepines	6%									
Comparisons										
	Baseline	Follow-up	Within the group	<i>P</i>- value	Baseline	Follow-up	Within the group	<i>P</i>- value		
Staging I, II, III and IV (n)	I (17)	I (11), II (5),	$\chi^2 (2) =$ 8.941	0.011 *						

	III (I), IV (0)									
Months of eutimia, <i>Median (IR)</i>	6 (10)	4 (13)	$T = -0.196$	0.844						
YRMS, <i>Median (IR)</i>	1 (3)	0 (4)	$T = -0.183$	0.855						
HAMD-17, <i>Median (IR)</i>	1 (4)	2 (4)	$T = -1.184$	0.237						
FAST, <i>Median (IR)</i>	12 (12)	9 (12)	$T = 34.5,$	0.258	9 (8)	4 (2)	$T = 6.0, r = -$	0.028	BL: $U = 86.0$	BL: 0.123
							0.415	*	FU: $U = 49.0, r = -0.455$	FU: 0.014*
Brain regions of interest volumes										
LRMFC, <i>Median (IR)</i>	15447 (4263)	14451 (4207)	$T = 20.0,$	0.007	15291 (3283)	15329 (3394)	$T = 43.0$	0.334	BL: $U = 117.0$	BL: 0.584
			$r = -0.45$	*					FU: $U = 110.0$	FU: 0.509
LRMFC in lithium users ^b ($N = 9$), <i>Median (IR)</i>	15621 (6054)	15125 (6238)	$T = 0;$	0.008						
			$r = -0.62$	*						
SFC, <i>Mean (SD)</i>	22593.1 (3470)	22109.2 (2494)	$t(16)$	0.091	21826.5 (3443)	21594.6 (3141)	$t(14) = 1.719,$	0.108	BL: $t(30) = 0.626,$	BL: 0.536
			$= 1.796,$						FU: $t(30) = 0.436$	FU: 0.666
RLV, <i>Median (IR)</i>	5151.9 (4444)	5064 (4798)	$T = 70.0$	0.758	6374.4 (3811)	6540 (4433)	$T = 39.0, r =$	0.233	BL: $U = 105.0$	BL: 0.396
							-0.266		FU: $U = 84.0$	FU: 0.10
Estimated total IC, <i>Mean (SD)</i>	1550480 (23884)	1537011.1 7 (236831)	$t(16)$	0.002	1547543 .9 (168734)	157104 (163358)	$t(14) = 0.136$	0.894	BL^c: $t(30) = 0.40$	BL: 0.968
			$= 3.742,$	*					FU^c: $t(30) = -0.138$	FU: 0.891
			$r = 0.682$							

Table 1. Demographic, clinical characteristics and comparisons.

^a. All the patients that presented psychotic symptoms in first episode of BD also presented the first episode as of manic polarity;

^b. Additional analysis;

^c. Homogeneity of variance test - BL: $F(1;30) = 1.866, p = 0.182$; FU: $F(1;30) = 2.691, p = 0.111$;

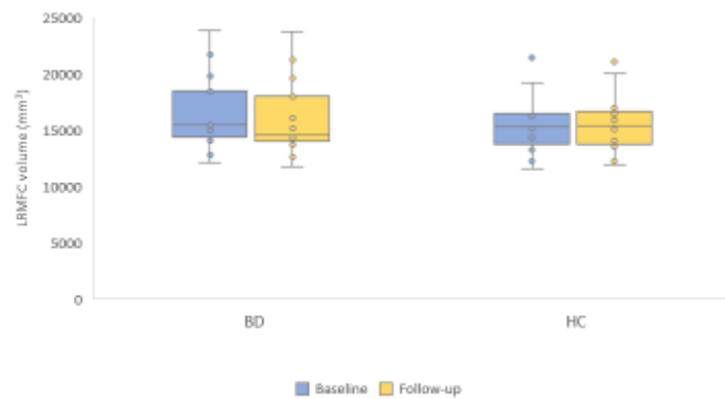
*. *P*-significant <0.05;

χ^2 : Chi-square test; t : Student's t-test; U : Mann-Whitney test; T : Wilcoxon signed-rank test; r : effect size (for statistically significant results).

Abbreviations: BL = baseline; FAST = Functioning Assessment Short Test; FU = follow-up; HAMD-17 = Hamilton Depression Rating Scale; IC = intracranial; IR = interquartile range; LRMCF = left rostral middle frontal cortex; RLV = right lateral ventricle; SD = standard deviation; SFC = superior frontal cortex; YRMS = Young Mania Rating Scale.

Supplementary material

Figure. Left rostral middle frontal cortex (LRMFC) median (IR) volumes of bipolar disorder patients (BD) and healthy controls (HC) in baseline and follow-up .



BD Baseline x Follow-up: $T = 20.0$, $r = -0.45$, $p = 0.007^*$

HC Baseline x Follow-up: $T = 43.0$, $r = -0.17$, $p = 0.334$

BD x HC: Baseline: $U = 117.0$, $r = 0.096$; $p = 0.584$ / Follow-up: $U = 110.0$, $r = 0.11$; $p = 0.509$

T : Wilcoxon signed-rank test; r : effect size

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo do trabalho desenvolvido consistiu em integrar achados neuroanatômicos, provenientes da análise de ressonância magnética cerebral e possíveis repercussões clínicas ligadas a esse substrato biológico, principalmente o impacto na funcionalidade dos pacientes bipolares tipo I. Assim, os principais resultados e conclusões da presente tese são:

- A. Alterações cerebrais volumétricas foram capazes de prever a funcionalidade em pacientes bipolares, de forma mais contundente em regiões de córtex pré-frontal esquerdo, mas também pelo volume de substância branca em hemisfério direito e de ventrículo lateral direito. O giro frontal médio (porção rostral) e o giro frontal superior apresentaram forte correlação com a funcionalidade e são regiões ligadas à organização do raciocínio, comportamento e linguagem. A substância branca tem função importante em processamento e integração de informações e a redução de volume ventricular está ligada à atrofia cerebral. Assim, demonstrou-se que variáveis previamente ligadas ao curso da doença de forma individual, apresentam inter-relação, o que, conseqüentemente, corrobora o modelo que integra progressão clínica e neurobiológica na evolução do transtorno bipolar.

- B. O uso de um algoritmo de *machine learning*, instrumento capaz de analisar todos os volumes cerebrais disponíveis destes pacientes bipolares e dos controles saudáveis, demonstra sua virtude em reconhecer entre diversas regiões aquelas que representam o padrão de prejuízo funcional nessa amostra.

- C. A capacidade de prever a funcionalidade através de alterações neuroanatômicas, reforça a validade do FAST, um instrumento de fácil aplicação e de baixo custo, como marcador clínico de diferença entre pacientes em estágios mais precoces e mais avançados do transtorno bipolar. Essa conclusão acerca de funcionalidade e alterações morfológicas cerebrais deve levar em conta que se trata de uma amostra específica de pacientes bipolares,

em acompanhamento em hospital terciário, com possíveis trajetórias mais graves e refratárias do que outras populações de pacientes bipolares tipo I.

- D. A avaliação longitudinal de pacientes bipolares demonstrou progressão da redução volumétrica em giro frontal médio rostral, mesmo em uma amostra pequena, de estadiamento inicial e por um tempo de seguimento relativamente curto. Esse desfecho reforça a teoria de progressão da doença, independentemente de possíveis alterações cerebrais existentes no momento do diagnóstico. Além disso, trata-se de modificações presentes apesar do possível efeito neuroprotetor de medicações, como o lítio.
- E. Não foi demonstrada piora funcional dos bipolares no follow-up, o que é plausível, considerando o estágio precoce e o tempo relativamente curto de seguimento, além do tamanho da amostra. A ausência de associação entre funcionalidade e volumes cerebrais também encontra explicação nos valores de FAST próximos a valores normais nesse grupo mais preservado. Por outro lado, representando uma possível tendência a ser observada em período maior de acompanhamento, houve diferença significativa na funcionalidade entre pacientes e controles no follow-up (em razão de redução da pontuação no grupo controle), ao contrário do baseline e de estudos anteriores, em que não se encontrou diferença entre os pacientes de estágio inicial e indivíduos saudáveis. Portanto, pode-se considerar que a sucessão de alteração volumétrica em região cerebral relevante para função executiva e a paralela ausência de deterioro funcional favorece a hipótese da existência de um processo inicialmente silencioso de neuroprogressão.
- F. A associação entre a diferença *baseline-follow-up* de volume do giro frontal médio rostral esquerdo com história de sintomas psicóticos no primeiro episódio e com mania como sendo o pólo do primeiro episódio de humor, permite enfatizar os pressupostos de que fatores associados à gravidade do transtorno estariam relacionados a grupos de pacientes que possam ter uma trajetória mais grave e com mais alterações morfológicas e repercussões clínicas e neuropsicológicas.

Dessa forma, tendo em vista as virtudes e as limitações do estudo, pode-se atestar que os resultados apresentados dão sustentação à hipótese de neuroprogressão nessa população de pacientes bipolares: a reunião de desfechos em neuroimagem, caracterizando o substrato neurobiológico alterado, associada a desfecho clínico relevante, que é o prejuízo funcional. Além disso, corrobora dados clínicos pertinentes para os modelos de estadiamento. Por fim, a investigação prospectiva de uma amostra maior de pacientes bipolares, em estágio precoce, prioritariamente a partir do primeiro episódio, ou em pródromos, terá condições de ampliar a avaliação do impacto de fatores relacionados à gravidade da doença e dos tratamentos farmacológicos, além da perspectiva de integrar aos conhecimentos genéticos e de outros biomarcadores no delineamento das potenciais trajetórias do transtorno bipolar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jansen K, Magalhães PVS, Tavares Pinheiro R, Kapczinski F, Silva RA Da. Early functional impairment in bipolar youth: A nested population-based case-control study. *J Affect Disord.* 2012;142(1–3):208–12.
2. Kauer-Sant’Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry.* 2009;50(1):1–8.
3. Strejilevich SA, Samamé C, Martino DJ. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: A critical examination of a hypothesis. *Journal of Affective Disorders.* 2015.
4. Association AP. *DSM 5.* American Journal of Psychiatry. 2013.
5. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders.* Int Classif. 1992;
6. Merikangas K, Jin R, He J, Kessler R, Lee S, Sampson N, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;
7. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;
8. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J-P, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016;
9. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Synopsis of psychiatry.* Kaplan Sadock’s Synopsis of Psychiatry. 2015.
11. Hirschfeld RMA. The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;
12. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. Vol. 134, *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2016. p. 91–103.
13. Chisholm D, van Ommeren M, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Cost-effectiveness of clinical

- interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;
14. Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. Vol. 77, *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2008. p. 390–2.
 15. Rosa AR, Magalhães PVS, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: Focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5).
 16. Kapczinski F, Vieta E, Magalhaes PVS, Berk M. *Neuroprogression and staging in bipolar disorder*. Oxford Univ Press. 2015;
 17. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Vol. 35, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011. p. 804–17.
 18. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AVC, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. Vol. 14, *Current Psychiatry Reports*. 2012. p. 667–75.
 19. Grande I, Magalhães P V., Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(6):437–44.
 20. Sylvia LG, Montana RE, Deckersbach T, Thase ME, Tohen M, Reilly-Harrington N, et al. Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2017;5(1):10. Available from: <http://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-017-0078-4>
 21. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell’Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013.
 22. Czepielewski LS, Massuda R, Goi P, Sulzbach-Vianna M, Reckziegel R, Costanzi M, et al. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):169–75.
 23. Magalhães PV, Dodd S, Nierenberg AA, Berk M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2012;46(11):1058–67. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867412460593>
 24. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006.

25. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2010.
26. McGorry P, Nelson B. Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry*. 2016;
27. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *British Journal of Psychiatry*. 2013.
28. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: From prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2007.
29. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009.
30. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(1):70–4.
31. Benedetti F, Yeh PH, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, et al. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):309–17.
32. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, et al. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: A whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):504–14.
33. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1841–7.
34. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. Vol. 37, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013. p. 418–35.
35. Hibar DP, Westlye LT, Van Erp TGM, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1710–6.
36. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: An international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry*. 2011;

37. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disorders*. 2012.
38. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: Structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord*. 2012;
39. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1992.
40. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the “kindling” hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2000;
41. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;
42. Slavich GM, Monroe SM, Gotlib IH. Early parental loss and depression history: Associations with recent life stress in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;
43. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2012.
44. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007.
45. Post RM, Weiss SRB. A speculative model of affective illness cyclicality based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. *Mol Neurobiol*. 1996;
46. Post RM. Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: implications for illness progression and prevention. *Bipolar Disorders*. 2016.
47. Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;
48. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*. 2006;
49. Larsson S, Aas M, Klungsoyr O, Agartz I, Mork E, Steen NE, et al. Patterns of childhood adverse events are associated with clinical characteristics of bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2013;
50. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and*

- Biobehavioral Reviews. 2008.
51. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*. 2003.
 52. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010.
 53. Juster RP, Sindi S, Marin MF, Perna A, Hashemi A, Pruessner JC, et al. A clinical allostatic load index is associated with burnout symptoms and hypocortisolemic profiles in healthy workers. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;
 54. Karlamangla AS, Singer BH, Seeman TE. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. *Psychosom Med*. 2006;
 55. Kim J-M, Stewart R, Lee Y-S, Lee H-J, Kim MC, Kim J-W, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2018;
 56. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry*. 2009;
 57. Berk M. Neuroprogression: Pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009.
 58. Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WGM, Liston C, Hof PR, et al. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2006;
 59. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OFX, Sousa N, et al. Chronic stress and glucocorticoids: From neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plasticity*. 2016.
 60. Sotiropoulos I, Cerqueira JJ, Catania C, Takashima A, Sousa N, Almeida OFX. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-The path from depression to Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2008.
 61. Dias-Ferreira E, Sousa JC, Melo I, Morgado P, Mesquita AR, Cerqueira JJ, et al. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* (80-). 2009;
 62. Yu S, Patchev A V., Wu Y, Lu J, Holsboer F, Zhang JZ, et al. Depletion of the neural precursor cell pool by glucocorticoids. *Ann Neurol*. 2010;
 63. Grande I, Magalhães P V., Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*. 2012;106(1):46–50.

64. Varghese P, Brown S. The Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians Femina. *Curr Gene Ther.* 2001;
65. Vieta E, Martínez-De-Osaba MJ, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gastó C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med.* 1999;
66. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry.* 2006.
67. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. *Journal of Psychiatric Research.* 2007.
68. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;
69. Fernandes BS, Gama CS, Walz JC, Ceresér KM, Fries GR, Colpo G, et al. Increased neurotrophin-3 in drug-free subjects with bipolar disorder during manic and depressive episodes. *J Psychiatr Res.* 2010;
70. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett.* 2009;
71. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased Plasma Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Unmedicated Bipolar Patients During Manic Episode. *Biol Psychiatry.* 2007;
72. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: A meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 2015;
73. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM V, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2007;
74. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2008;
75. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial. *J Affect Disord.* 2011;

76. Anand A, Verhoeff P, Seneca N, Zoghbi SS, Seibyl JP, Charney DS, et al. Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry*. 2000;
77. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2009.
78. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15–25.
79. Wade AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol*. 2002;
80. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;
81. Panizzutti B, Gubert C, Schuh AL, Ferrari P, Bristot G, Fries GR, et al. Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? *J Affect Disord*. 2015;182:64–9.
82. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011;
83. Fries GR, Li Q, McAlpin B, Rein T, Walss-Bass C, Soares JC, et al. The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016.
84. Gospodarowicz M, Benedet L, Hutter R V, Fleming I, Henson DE, Sobin LH. History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control*. 1998;
85. Kauer-Sant’Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry [Internet]*. 2009;50(1):1–8. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med1&AN=19059506%5Cnhttp://openurl.man.ac.uk/sfxlcl3?sid=OVID:medline&id=pmid:19059506&id=doi:10.1016%2Fj.comppsy.2008.05.013&issn=0010-440X&isbn=&volume=50&issue=1&spage=1&pages=1-8&d>
86. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1993.

87. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart Method. *J Clin Psychiatry*. 2003;
88. Conus P, Cotton S, Abdel-Baki A, Lambert M, Berk M, McGorry PD. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: Barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord*. 2006;
89. Magalhães PVS, Manzolli P, Walz JC, Kapczinski F. A Bidimensional Solution for Outcomes in Bipolar Disorder. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2012;200(2):180–2. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005053-201202000-00012>
90. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. 【 Do-6】 Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* [Internet]. 2007;3(1):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949504><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2100041><http://www.cpementalhealth.com/content/3/1/21><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555558><http://www.pubmedcentral.nih.gov/article>
91. Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnín CM, Franco C, Solé B, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*. 2010;
92. Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;
93. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry*. 1999;
94. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. 2011;
95. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. Vol. 17, *Current Psychiatry Reports*. 2015.
96. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;

97. Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum H. Principles of Neuroscience. Igarss 2014. 2014;
98. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Neuroscience: Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* (80-). 2005;
99. Stertz L, Magalhães PVS, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? the relevance of microglial activation. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013.
100. Charney DS, Buxbaum JD, Sklar P, Nestler EJ. Neurobiology of mental illness., 4th ed. In: *Neurobiology of mental illness*. 2013.
101. Fuster JM. The prefrontal cortex - An update: Time is of the essence. *Neuron*. 2001.
102. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annu Rev Psychol*. 2002;
103. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: A review. *Bipolar Disorders*. 2012.
104. Bechdorf A, Wood SJ, Nelson B, Velakoulis D, Yücel M, Takahashi T, et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: A magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2012;
105. Versace A, Ladouceur CD, Romero S, Birmaher B, Axelson DA, Kupfer DJ, et al. Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;
106. Olsavsky AK, Brotman MA, Rutenberg JG, Muhrer EJ, Deveney CM, Fromm SJ, et al. Amygdala hyperactivation during face emotion processing in unaffected youth at risk for bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;
107. Nery FG, Monkul ES, Lafer B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013.
108. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdorf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;
109. Schneider MR, Delbello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2012.
110. Brotman MA, Tseng WL, Olsavsky AK, Fromm SJ, Muhrer EJ, Rutenberg JG, et al. Fronto- limbic-striatal dysfunction in pediatric and adult patients with bipolar disorder: Impact of face emotion and attentional demands. *Psychol Med*. 2014;

111. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;
112. Kalmar JH, Wang F, Spencer L, Edmiston E, Lacadie CM, Martin A, et al. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;
113. Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, Delbello Department Of Psychiatry MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;
114. Hajek T, Kopecek M, Kozeny J, Gunde E, Alda M, Höschl C. Amygdala volumes in mood disorders - Meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*. 2009;
115. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, et al. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;
116. Bitter SM, Mills NP, Adler CM, Strakowski SM, Delbello MP. Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;
117. Geller B, Harms MP, Wang L, Tillman R, DelBello MP, Bolhofner K, et al. Effects of Age, Sex, and Independent Life Events on Amygdala and Nucleus Accumbens Volumes in Child Bipolar I Disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;
118. Wang F, Kalmar JH, Womer FY, Edmiston EE, Chepenik LG, Chen R, et al. Olfactocentric paralimbic cortex morphology in adolescents with bipolar disorder. *Brain*. 2011;
119. Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: A longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*. 2015;138(11):3440–8.
120. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Bauer IE, Zunta-Soares GB, Kapczynski F, et al. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2016;73:102–7.
121. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: Bipolar disorder versus major depressive disorder. Vol. 10, *Bipolar Disorders*. 2008. p. 1–37.
122. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al.

- Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;
123. Lisy ME, Jarvis KB, Delbello MP, Mills NP, Weber WA, Fleck D, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;
 124. Quigley SJ, Scanlon C, Kilmartin L, Emsell L, Langan C, Hallahan B, et al. Volume and shape analysis of subcortical brain structures and ventricles in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2015;
 125. Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, MacDonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2008;
 126. Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J, et al. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport*. 2008;
 127. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: A longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 2010;
 128. Usher J, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Reith W, Falkai P, et al. Increased right amygdala volume in lithium-treated patients with bipolar i disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;
 129. Rosso IM, Killgore WDS, Cintron CM, Gruber SA, Tohen M, Yurgelun-Todd DA. Reduced Amygdala Volumes in First-Episode Bipolar Disorder and Correlation with Cerebral White Matter. *Biol Psychiatry*. 2007;
 130. Delaloye C, Moy G, De Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, et al. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;
 131. Bootsman F, Brouwer RM, Schnack HG, Kemner SM, Hillegers MHJ, Sarkisyan G, et al. A study of genetic and environmental contributions to structural brain changes over time in twins concordant and discordant for bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2016;
 132. Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, et al. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;
 133. Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006;

134. Ferro A, Bonivento C, Delvecchio G, Bellani M, Perlini C, Dusi N, et al. Longitudinal investigation of the parietal lobe anatomy in bipolar disorder and its association with general functioning. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2017;
135. Brant W. *Fundamentals of Diagnostic Imaging*. Fundamentals of Diagnostic Radiology. 2012.
136. Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T2hyperintensities in bipolar disorder: Magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1995;
137. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KRR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *International Review of Psychiatry*. 2009.
138. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997.
139. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, et al. Magnetic Resonance Imaging and Mood Disorders: Localization of White Matter and other Subcortical Abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;
140. McDonald WM, Tupler LA, Marsteller FA, Figiel GS, DiSouza S, Nemeroff CB, et al. Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;
141. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, MacMillan IC, Goswami U, McAllister VL, et al. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: Relationship to outcome. *Br J Psychiatry*. 2001;
142. McIntyre RS, Rosenbluth M, Ramasubbu R, Bond DJ, Taylor VH, Beaulieu S, et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2012.
143. Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011.
144. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013.
145. Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, et al. Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults With Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008;65(9):1041. Available from:

<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.65.9.1041>

146. Zanetti M V., Jackowski MP, Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Duran FLS, et al. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(6):316–28.
147. Bauer IE, Ouyang A, Mwangi B, Sanches M, Zunta-Soares GB, Keefe RSE, et al. Reduced white matter integrity and verbal fluency impairment in young adults with bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res.* 2015;
148. Oertel-Knöchel V, Reinke B, Alves G, Jurcoane A, Wenzler S, Prvulovic D, et al. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2014;155(1):223–33.
149. Lavagnino L, Cao B, Mwangi B, Wu MJ, Sanches M, Zunta-Soares GB, et al. Changes in the corpus callosum in women with late-stage bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(6):458–64.
150. Gildengers AG, Whyte EM, Drayer RA, Soreca I, Fagiolini A, Kilbourne AM, et al. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;
151. Stippich C, Neuroimaging PF, Reiser MF. *Clinical Functional MRI.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007.
152. Anand A, Li Y, Wang Y, Lowe MJ, Dzemidzic M. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2009;
153. Anticevic A, Brumbaugh MS, Winkler AM, Lombardo LE, Barrett J, Corlett PR, et al. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar i disorder with psychosis history. *Biol Psychiatry.* 2013;
154. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SCR, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: Evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord.* 2004;
155. Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;
156. Glahn DC, Robinson JL, Tordesillas-Gutierrez D, Monkul ES, Holmes MK, Green MJ, et al. Fronto-temporal dysregulation in asymptomatic bipolar I patients: A paired associate functional MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2010;
157. Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Sugar CA, Altshuler LL. fMRI abnormalities

- in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2010;
158. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;
 159. Fleck DE, Eliassen JC, Durling M, Lamy M, Adler CM, Delbello MP, et al. Functional MRI of sustained attention in bipolar mania. *Mol Psychiatry*. 2012;
 160. Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: Evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry*. 2011;
 161. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams S, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord*. 2006;
 162. Lagopoulos J, Malhi GS. A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder. *Neuroreport*. 2007;
 163. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: State- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;
 164. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. *Am J Psychiatry*. 2005;
 165. Marchand WR, Lee JN, Thatcher GW, Jensen C, Stewart D, Dilda V, et al. A functional MRI study of a paced motor activation task to evaluate frontal-subcortical circuit function in bipolar depression. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2007;
 166. Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JFW, Woodruff PWR. Response inhibition and impulsivity: An fMRI study. *Neuropsychologia*. 2003;
 167. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Nazarian B, Roth M, Anton JL, et al. Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. *Bipolar Disord*. 2009;
 168. Elliott R, Ogilvie A, Rubinsztein JS, Calderon G, Dolan RJ, Sahakian BJ. Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. *Biol Psychiatry*. 2004;

169. Strakowski SM, Adler CM, Cerullo MA, Eliassen JC, Lamy M, Fleck DE, et al. Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Interv Psychiatry*. 2008;
170. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;
171. Üstün, T. B., Kostanjsek, N., Chatterji, S., Rehm J. *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0*. World Heal Organ. 2010;
172. World Health Organization, WHO. *THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE: 2004 UPDATE*. World Heal Organ. 2008;
173. Üstün B, Kennedy C. What is “functional impairment”? Disentangling disability from clinical significance. *World Psychiatry*. 2009.
174. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea J, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007;
175. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):653–9.
176. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer’s disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr [Internet]*. 1992;4 Suppl 1(888):55–69. Available from: <http://www.mccare.com/pdf/fast.pdf>
177. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Àran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;
178. Cacilhas AA, Da Silva Magalhães PV, Ceresér KM, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, et al. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value Heal*. 2009;12(4):624–7.
179. Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M, et al. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord*. 2011;13(7–8):679–86.
180. Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2009.
181. Woods SW. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry*. 2000;
182. Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood

- disorders: A 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord.* 2004;
183. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;
 184. Chengappa KNR, Hennen J, Baldessarini RJ, Kupfer DJ, Yatham LN, Gershon S, et al. Recovery and functional outcomes following olanzapine treatment for bipolar I mania. *Bipolar Disord.* 2005;
 185. Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008;
 186. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Heal.* 2010;
 187. Henry BL, Minassian A, Perry W. Everyday functional ability across different phases of bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2013;
 188. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unützer J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: Specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry.* 2007;
 189. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry.* 2000;
 190. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;
 191. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry.* 2006;
 192. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, Aarre TF, et al. Functional impairment in patients with mania: Baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord.* 2007;
 193. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry.* 2007;
 194. Strahowski SM, Keck PE, McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;
 195. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of

- episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;
196. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord.* 2013;
 197. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;
 198. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;
 199. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: A 6-year follow-up study. *Psychol Med.* 2013;
 200. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry.* 2012;
 201. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Delbello MP, Ostacher M, Calabrese JR, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: Results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord.* 2009;
 202. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. *Journal of Physiology Paris.* 2013.
 203. Bond DJ, Kunz M, Torres IJ, Lam RW, Yatham LN. The association of weight gain with mood symptoms and functional outcomes following a first manic episode: Prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disord.* 2010;
 204. Vázquez GH, Kapczinski F, Magalhaes P V., Córdoba R, Lopez Jaramillo C, Rosa AR, et al. Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;
 205. Yan-Meier L, Eberhart NK, Hammen CL, Gitlin M, Sokolski K, Altshuler L. Stressful life events predict delayed functional recovery following treatment for mania in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2011;
 206. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring

- psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993;
207. Lantz B. *Machine Learning with R - Second Edition* [Internet]. Packt Publishing. 2015.
Available from:
http://books.google.com/books?id=ZQu8AQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=intitle:Machine+Learning+with+R&hl=&cd=1&source=gbs_api%5Cnpapers2://publication/uuid/46164A51-A282-4F67-8397-9FA79F39B5B7%5Cnhttp://ebooks.cambridge.org/ref/id/CBO9781107415324A009%5Cnh
 208. Passos IC, Mwangi B, Kapczinski F. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. Vol. 3, *The Lancet Psychiatry*. 2016. p. 13–5.
 209. Passos IC, Mwangi B, Cao B, Hamilton JE, Wu MJ, Zhang XY, et al. Identifying a clinical signature of suicidality among patients with mood disorders: A pilot study using a machine learning approach. *J Affect Disord*. 2016;
 210. Librenza-Garcia D, Kotzian BJ, Yang J, Mwangi B, Cao B, Pereira Lima LN, et al. The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017.
 211. A.B. N, D.F. L, P.L. P, H. L-N, H.D. D, N. J, et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular Psychiatry*. 2015.
 212. Kessler RC, Warner CH, Ivany C, Petukhova M V., Rose S, Bromet EJ, et al. Predicting suicides after psychiatric hospitalization in US army soldiers: The Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS). *JAMA Psychiatry*. 2015;
 213. van Waarde JA, Scholte HS, van Oudheusden LJB, Verwey B, Denys D, van Wingen GA. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry*. 2015;
 214. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1960;23:56–62. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14399272%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/article-render.fcgi?artid=PMC495331>
 215. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(11):429–35.
 216. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc*. 2013;310(20):2191–4.

217. Sanfilippo MP, Benedict RHB, Zivadinov R, Bakshi R. Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: The proportion vs. residual method. *Neuroimage*. 2004;22(4):1732–43.
218. Reite M, Reite E, Collins D, Teale P, Rojas DC, Sandberg E. Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2010;10(1):79. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-10-79>
219. Smola AJ, Sch B, Schölkopf B. A Tutorial on Support Vector Regression. *Stat Comput*. 2004;14(3):199–222.
220. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* [Internet]. 2006;31(3):968–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021> LB - DesxNI06%5Cn<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
221. Haarman BCMB, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, Ruh?? HGE, Klein HC, Zandstra TE, et al. Neuroinflammation in bipolar disorder - A [11C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014;40(April):219–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.016>
222. Cao B, Stanley JA, Selvaraj S, Mwangi B, Passos IC, Zunta-Soares GB, et al. Evidence of altered membrane phospholipid metabolism in the anterior cingulate cortex and striatum of patients with bipolar disorder I: A multi-voxel ¹H MRS study. *J Psychiatr Res*. 2016;81.
223. Brietzke E, Rosa AR, Pedrini M, Noto MN, Kapczinski F, Scott J. Challenges and developments in research of the early stages of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2016;
224. Sartori JM, Reckziegel R, Passos IC, Czepielewski LS, Fijtman A, Sodr  LA, et al. Volumetric brain magnetic resonance imaging predicts functioning in bipolar disorder: A machine learning approach. *J Psychiatr Res*. 2018;
225. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Brain*. 2000;10(3):295–307.
226. Knudsen EI. Fundamental Components of Attention. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2007;30(1):57–78. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094256>
227. Minamoto T, Yaoi K, Osaka M, Osaka N. The rostral prefrontal cortex underlies individual differences in working memory capacity: An approach from the hierarchical model of the cognitive control. *Cortex*. 2015;

228. S.W. A, J.H. B, S.-Y. Y, Y. K, Y. C, Y. C, et al. Long-term response to mood stabilizer treatment and its clinical correlates in patients with bipolar disorders: a retrospective observational study. *Int J Bipolar Disord.* 2017;
229. Baldessarini RJ, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: Predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;
230. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;
231. Ozyildirim I, Cakir S, Yazici O. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2010;
232. Altamura AC, Maggioni E, Dhanoa T, Ciappolino V, Paoli RA, Cremaschi L, et al. The impact of psychosis on brain anatomy in bipolar disorder: A structural MRI study. *J Affect Disord.* 2018;
233. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2014.

ANEXOS

1. Escala Breve de Funcionamento (FAST)

NOME DO PESQUISADOR: _____

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Nome: _____ Data: _____

Prontuário: _____ Sexo: ()Feminino ()Masculino

Idade: _____

Diagnóstico: _____

Medicação: _____

Tempo: _____ min

Qual é o grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala:

(0) nenhuma ; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA				
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Morar sozinho	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Fazer as compras da casa	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
TRABALHO				
5. Realizar um trabalho remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
COGNIÇÃO				
10. Concentrar-se em uma leitura ou filme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Fazer cálculos mentais	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender uma nova informação	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANÇAS				
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Fazer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS				
17. Manter uma amizade	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar de atividades sociais	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Dar-se bem com as pessoas à sua volta	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivência familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0)	(1)	(2)	(3)
LAZER				
23. Praticar esporte ou exercício	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Ter atividade de lazer	(0)	(1)	(2)	(3)