

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Isabela Martins Becattini Pereira

**IMPACTO DAS COMORBIDADES CLÍNICAS NA FUNCIONALIDADE EM
PACIENTES COM O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR**

Orientadora: Profa. Dra. Izabela Guimarães Barbosa

Co-orientador: Prof. Breno Fiuza Cruz

Belo Horizonte

2021

Isabela Martins Becattini Pereira

**IMPACTO DAS COMORBIDADES CLÍNICAS NA FUNCIONALIDADE EM
PACIENTES COM O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR**

Versão final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Izabela Guimarães Barbosa

Co-orientador: Prof. Breno Fiuza Cruz

Belo Horizonte
2021

043 Pereira, Isabela Martins Becattini.

Impacto das comorbidades clínicas na funcionalidade em pacientes com o diagnóstico de transtorno afetivo bipolar [manuscrito] / Isabela Martins Becattini Pereira. – 2021.

70 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Izabela Guimarães Barbosa. Co-orientador: Prof. Breno Fiuza Cruz.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Transtorno Bipolar. 3. Comorbidade. 4. Análise e Desempenho de Tarefas. I. Barbosa, Izabela Guimarães. II. Cruz, Breno Fiuza. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA

ISABELA MARTINS BECATTINI PEREIRA

Realizou-se, no dia 27 de maio de 2021, às 17:00 horas, sala virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 211ª defesa de dissertação, intitulada *IMPACTO DAS COMORBIDADES CLÍNICAS NA FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR*, apresentada por ISABELA MARTINS BECATTINI PEREIRA, número de registro 2019704271, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Izabela Guimarães Barbosa - Orientadora (UFMG), Prof(a). Breno Fiuza Cruz (UFMG), Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior (UFMG), Prof(a). João Vinicius Salgado (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 27 de maio de 2021.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Prof(a). Izabela Guimarães Barbosa (Doutora)

Prof(a). Breno Fiuza Cruz (Doutor)

Prof(a). Antônio Lúcio Teixeira Júnior (Doutor)

Prof(a). João Vinicius Salgado (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por Izabela Guimarães Barbosa, Professora do Magistério Superior, em 27/05/2021, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por João Vinicius Salgado, Membro de comissão, em 28/05/2021, às 07:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por Antonio Lucio Teixeira Junior, Usuário Externo, em 28/05/2021, às 09:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Breno Fiuza Cruz, Professor do Magistério Superior**, em 31/05/2021, às 18:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0737796** e o código CRC **A47D3ECB**.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Profa. Dra. Izabela Guimarães Barbosa e Prof. Dr. Breno Fiuza Cruz, por todo ensinamento, paciência, orientação e apoio que me deram durante a realização deste trabalho,

Aos colegas Dr. Lucas Machado Mantovani e Dra. Juliana Cunha Matos pela ajuda na disponibilização de materiais e dados,

Ao Prof. Raphael Rocha Wenceslau pelo auxílio com a análise e interpretação estatística,

Aos colegas Juliana Rabelo e João Luiz Barros por cumplicidade durante esses dois anos,

À minha família pelo suporte nos momentos mais difíceis,

Aos pacientes do Ambulatório de Transtorno Bipolar do Hospital das Clínicas UFMG / EBSEH, sem os quais esse trabalho não seria possível,

A todos que de alguma forma se envolveram nessa pesquisa colaborando para sua realização.

RESUMO

A presença de comorbidades clínicas no transtorno afetivo bipolar (TAB), em especial doenças cardiometabólicas, é relativamente comum e vem sendo associada a alterações funcionais. O status funcional de um indivíduo deve ser entendido duas dimensões: competência e desempenho. Enquanto a funcionalidade se refere à capacidade de um indivíduo em desempenhar seus papéis sociais, a capacidade funcional é definida como a habilidade do indivíduo de realizar atividades relacionadas à vida diária de maneira autônoma e independente. Dessa forma, é importante que se entenda a relação entre TAB, comorbidades clínicas e alterações funcionais, visando o desenvolvimento de terapias que foquem na recuperação funcional desses pacientes. Realizou-se um estudo transversal, avaliando 35 pacientes com TAB em eutímia e 20 controles pareados da comunidade. A anamnese semipadronizada e o exame físico, foram seguidos da avaliação dos sintomas de humor e das escalas de funcionalidade (FAST) e capacidade funcional (UPSA-1-BR). Os dados laboratoriais de glicemia, hemoglobina glicada, lipidograma e litemia foram adquiridos no prontuário dos pacientes. A avaliação cognitiva foi realizada através da BAC-A e do MEEM. 65,71% dos pacientes com TAB apresentaram alteração funcional pela FAST e 42,86% apresentaram alteração de capacidade funcional pela UPSA-1-BR. Pacientes com TAB apresentaram pior capacidade funcional quando comparados a controles ($p < 0,001$). Das comorbidades clínicas analisadas, a única que se associou com a capacidade funcional foi a dislipidemia ($Z=57,5$ $p=0,03$). Em relação à FAST, pacientes com dislipidemia demonstraram pior desempenho funcional apenas nos domínios de autonomia ($Z=70$; $p=0,02$) e lazer ($Z=70,5$; $p=0,02$). Em relação a fatores sociodemográficos, a UPSA se correlacionou positivamente com a escolaridade ($\rho=0,411$, $p=0,01$). Não houve correlação entre a pontuação total da FAST e as características sociodemográficas analisadas. Na avaliação cognitiva, a capacidade funcional se correlacionou positivamente com os domínios neurocognitivos ($r=0,488$; $p=0,025$) da BAC-A. Não houve correlação da funcionalidade com a BAC-A ($r=-0,148$ $p=0,52$); ou com o MEEM ($r=-0,192$ $p=0,41$). A UPSA apresentou uma acurácia de média a alta para determinar a capacidade funcional em pacientes com TAB em relação à funcionalidade medida pela FAST (ROC=0,625 IC 95% 0,42 – 0,87). Houve relação entre alterações de funcionais e de capacidade funcional (teste de McNemar: $p=0,06$). No entanto, as escalas apresentam baixa concordância (Kappa=0,2), indicando que muitos pacientes apresentam alteração funcional em apenas uma das avaliações. Percebeu-se que com o aumento dos valores médios da diferença entre as pontuações nas duas escalas, maior foi a distância entre os métodos. Até onde foi

possível pesquisar, esse é o primeiro estudo a avaliar a presença de comorbidades clínicas no TAB e sua associação com a alteração funcional e a capacidade funcional. Quando usadas em conjunto, a FAST e a UPSA são importantes ferramentas na detecção de alterações funcionais de pacientes com TAB. Outros estudos transversais e longitudinais devem ser realizados para uma melhor compreensão da interação entre esses fatores em pacientes com TAB.

Palavras-chave: Transtorno bipolar. Funcionalidade. Capacidade funcional.

ABSTRACT

The presence of clinical comorbidities in bipolar disorder (BD), especially cardiometabolic diseases, is relatively common and has been associated with functional impairment. The functional status of an individual must be understood in two dimensions: competence and performance. Functioning refers to an individual's ability to fulfil their social roles. Functional capacity is defined as the individual's ability to perform activities related to daily life autonomously and independently. Thus, it is important to understand the relationship between BD, clinical comorbidities and functional outcomes, aiming at the development of therapies that focus on functional recovery of these patients. A cross-sectional study was carried out, evaluating 35 euthymic bipolar patients and 20 matched community controls. The semi-standardized anamnesis and physical examination were followed by the assessment of mood symptoms and the FAST and UPSA-1-BR scales. Laboratory data of blood glucose, glycated hemoglobin, lipid profile and serum lithium level were acquired from the patients' medical records. Cognitive assessment was performed using BAC-A and MMSE. 65.71% of the bipolar patients presented functional impairment by FAST and 42.86% presented alteration in functional capacity by UPSA-1-BR. Patients with BD presented lower functional capacity when compared to controls ($p < 0.001$). Of the clinical comorbidities analysed, only dyslipidemia was associated with functional capacity ($Z = 57.5$, $p = 0.004$). Regarding FAST scale, patients with dyslipidemia showed worse functional performance only in the domains of autonomy ($Z = 70$; $p = 0.02$) and leisure time ($Z = 70.5$; $p = 0.02$). Concerning sociodemographic factors, UPSA was positively correlated with education ($\rho = 0.411$, $p = 0.01$). There was no correlation between the total FAST score and sociodemographic characteristics. In cognitive evaluation, functional capacity was positively correlated with neurocognitive domains ($r = 0.488$; $p = 0.025$) of the BAC-A. There was no correlation between functioning and BAC-A ($r = -0.148$, $p = 0.52$); or with MMSE ($r = -0.192$, $p = 0.41$). The UPSA showed medium to high accuracy to determine functional capacity in patients with BD in relation to functioning measured by FAST (ROC = 0.625 CI 95% 0.42 - 0.87). There was a relationship between functioning and functional capacity alterations (McNemar test: $p = 0.06$). However, the scales have low agreement (Kappa=0.2), indicating that many patients have functional alterations in only one of the assessments. It was noticed that with the increase in the mean values of the difference between the scores on the scales, the greater was the distance between methods. To our knowledge, this is the first study to assess the presence of clinical comorbidities in BD and its association with functional outcomes. When used together, FAST and UPSA are important tools to identify

functional outcomes in patients with BD. Other cross-sectional and longitudinal studies should be carried out to better understand the interaction between these factors in patients with BD.

Keywords: Bipolar disorder. Functioning. Functional capacity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados sociodemográficos e clínicos de pacientes e controles.....	39
Tabela 2 - Avaliação funcional de pacientes com TAB pela FAST.....	41
Tabela 3 - Avaliação da capacidade funcional de pacientes com TAB e controles pela UPSA-1-BR.....	41
Tabela 4 - Correlação entre pontuações da UPSA-1-BR e características sócio-demográficas e clínicas de pacientes com TAB	42
Tabela 5 - Correlações entre pontuações das escalas FAST e UPSA-1-BR	42
Tabela 6 - Dados sociodemográficos e clínicos de pacientes com avaliação cognitiva dos pacientes com TAB	44
Tabela 7 - Avaliação funcional e de capacidade funcional de pacientes com TAB pela FAST e UPSA-1-BR.....	45
Tabela 8 - Avaliação cognitiva pelo MEEM e pela BAC-A	46
Tabela 9 - Correlação entre avaliação cognitiva pelo MEEM e pela BAC-A com as escalas de funcionalidade FAST e UPSA-1-BR.....	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Critérios do DSM – 5 para definição de episódio maníaco	14
Quadro 2 – Critérios do DSM – 5 para definição de episódio hipomaníaco	15
Quadro 3 – Critérios do DSM – 5 para definição de episódio depressivo	16
Gráfico 1 – Variação das pontuações da BAC-A em Z-scores	47
Figura 1 – Curva ROC para a pontuação da UPSA-1-BR	49
Gráfico 2 – Gráfico de Blend-Altman para a média das diferenças entre as pontuações da UPSA e da FAST	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ADA – *American Diabetes Association*

AHA – *American Heart Association*

AVD – Atividades de vida diária

BAC-A – Breve Avaliação da Cognição em Transtornos Afetivos

BACS – Breve Avaliação da Cognição em Esquizofrenia

BDFS – *Bipolar Disorder Functional Scale*

BDNF – *Brain Derived Neurotrophic Factor*

CANMAT – *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*

CREB1 – *CAMP Responsive Element Binding Protein 1*

CRH – Hormônio Liberador de Corticotrofina

CRY2 – *Cryptochrome Circadian Regulator 2 gene*

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM – *Diabetes Mellitus*

DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

FAST – *Functioning Assessment Short Test*

FTO - *Fat mass and obesity associated gene*

GAF – *Global Assessment of Functioning*

GBD – *Global Burden of Disease*

GNAS - *Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating*

GSK3B - *Glycogen Synthase Kinase 3 Beta*

HAM-D – Escala de Depressão de Hamilton

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – Colesterol de alta densidade

HPA – Hipófise – Pituitária – Adrenal

HTR1A – *5-Hydroxytryptamine Receptor 1A*

ICF – *International Classification of Functioning, Disability and Health*

IGF1 – *Insulin Like Growth Factor 1*

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Colesterol de baixa densidade

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

MINI-PLUS – *Mini-International Neuropsychiatry Interview*

NCAN – *Neurocan*

OMS – Organização Mundial de Saúde
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PNS – Pesquisa Nacional em Saúde
POMC – *Proopiomelanocortin*
PPP1R1B – *Protein phosphatase 1 regulatory subunit 1B*
ROC – Curva de Característica de Operação do Receptor
SLC18A1 – *Solute Carrier Family 18 Member A1*
SM – Síndrome metabólica
SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*
TAB – Transtorno Bipolar
TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCF7L2 – *Transcription factor 7-like 2*
TDM – Transtorno Depressivo Maior
TG – Triglicérides
TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo
TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose
TSH – Hormônio Tiroestimulante
UCSD – *University of California San Diego*
UPSA-1-BR – *UCSD Performance-based Skills Assessment*
YOUNG – Escala de Mania de Young

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Funcionalidade	21
1.2	Capacidade Funcional	22
1.3	Comprometimento Funcional	22
1.3.1	Fatores sociodemográficos	24
1.3.2	Fatores clínicos	24
1.3.3	Fatores psiquiátricos	24
1.3.4	Comprometimento cognitivo	25
2	HIPÓTESE	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo geral	28
3.2	Objetivos específicos	28
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
4.4	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA	29
4.4.1	Escala de Mania de Young (YOUNG)	29
4.4.2	Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)	30
4.4.3	<i>Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)</i>	30
4.5	AVALIAÇÃO FUNCIONAL	31
4.5.1	Functioning Assessment Short Test (FAST)	31
4.5.2	Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações (UPSA-1-BR)	31
4.6	AVALIAÇÃO COGNITIVA	32
4.6.1	Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	32
4.6.2	Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A)	32
4.7	AVALIAÇÃO DE COMORBIDADES CLÍNICAS	35
4.7.1	Avaliação antropométrica	35
4.7.2	Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	35
4.7.3	Dislipidemia	36
4.7.4	Diabetes mellitus (DM)	36

4.7.5	Hipotireoidismo	36
4.8	PROCEDIMENTOS	37
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5	RESULTADOS	39
5.1	Caracterização da amostra	39
5.2	Avaliação funcional	40
5.3	Determinantes de funcionalidade e capacidade funcional	42
5.4	Avaliação cognitiva	43
5.4.1	Avaliação funcional e de capacidade funcional	45
5.4.2	Avaliação cognitiva	46
5.5	Comparação da funcionalidade e capacidade funcional no TAB	48
5.6	Concordância entre as escalas FAST e UPSA-1-BR	49
6	DISCUSSÃO	51
7	CONCLUSÃO	55
8	REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é uma doença crônica caracterizada pela ocorrência de pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco ao longo da vida, podendo ou não ser alternado com episódios depressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Os episódios depressivos do TAB são definidos pelos mesmos critérios diagnósticos da depressão maior no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5, na sigla em inglês). Os episódios maníaco e hipomaníaco são caracterizados por estado de humor elevado e diferem em gravidade e duração (GRANDE *et al.*, 2016; HARRISON *et al.*, 2018). Os sintomas incluem elevação significativa do humor, mudanças relacionadas ao comportamento como necessidade reduzida de sono, aumento da energia, pensamentos grandiosos, fala rápida, aumento da libido e comportamento impulsivo (HARRISON *et al.*, 2018). Em episódios de humor graves, pacientes podem apresentar sintomas psicóticos (GRANDE *et al.*, 2016; HARRISON *et al.*, 2018). O paciente é considerado eutímico quando apresenta remissão total dos sintomas de humor por um período superior a 2 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Os critérios diagnósticos para os episódios de mania, hipomania e depressão de acordo com o DSM – 5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), são apresentados nos quadros a seguir.

Quadro 01 – Critérios do DSM – 5 para definição de episódio maníaco

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).
B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:
1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.
D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.
Nota: Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.
Nota: Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais – 5ª edição

Quadro 02 – Critérios do DSM – 5 para definição de episódio hipomaníaco

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.
B. Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:
1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.
7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.
D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.
E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.
F. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).
Nota: Um episódio hipomaníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um diagnóstico de episódio hipomaníaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaníaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.
Nota: Os Critérios A-F representam um episódio hipomaníaco. Esses episódios são comuns no transtorno bipolar tipo I, embora não necessários para o diagnóstico desse transtorno.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais – 5ª edição

Quadro 03 – Critérios do DSM – 5 para definição de episódio depressivo

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.
2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.
4. Insônia ou hipersonia quase diária.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
Nota: Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnóstico desse transtorno. Nota: Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por desastre natural, doença médica grave ou incapacidade) podem incluir sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, deve ser também cuidadosamente considerada. Essa decisão exige inevitavelmente exercício do juízo clínico, baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais – 5ª edição

O TAB tipo I é o entendimento moderno da psicose maníaco-depressiva descrita no século XIX e é caracterizado pela ocorrência de pelo menos um episódio de mania ao longo da

vida, podendo ser antecedido ou seguido de episódios de hipomania ou depressão. O TAB tipo II é caracterizado pela ocorrência de pelo menos um episódio depressivo e um episódio de hipomania ao longo da vida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). É importante ressaltar que os episódios de mania, hipomania e depressão não devem ser secundários a condições clínicas (ex: hipertireoidismo), abuso de substâncias (ex: anfetaminas) ou uso de medicações (ex: corticoesteróides) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O TAB apresenta os primeiros episódios de humor entre os 13 e os 30 anos de idade e sua prevalência ao longo da vida é de aproximadamente 2,4% da população (ROWLAND e MARWAHA, 2018). A prevalência do TAB tipo I é de 0,6% da população mundial (MERIKANGAS *et al.*, 2011). Já o TAB tipo II tem prevalência de 1,4% da população mundial (MERIKANGAS *et al.*, 2011). Embora o TAB tipo I aparentemente apresente um prognóstico mais grave do que o TAB tipo II, atribuído à gravidade dos episódios de humor, pacientes com TAB tipo II também apresentam grande frequência de episódios e morbimortalidade (GRANDE *et al.*, 2016; VIETA *et al.*, 2018).

O curso crônico do TAB pode resultar em comprometimentos funcionais, cognitivos e redução da qualidade de vida (MARTINEZ-ARAN *et al.*, 2007). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o TAB é a quinta maior causa de incapacidade no mundo entre os transtornos mentais avaliados no *Global burden of disease (GBD) 2013* (FERRARI *et al.*, 2016). Uma revisão sistemática, que avaliou o impacto econômico do TAB observou que este diagnóstico está associado a desemprego, absenteísmo, jornadas de trabalho reduzidas, receber auxílios por invalidez ou ser demitido em comparação com a população geral (BESSONOVA *et al.*, 2020). Um estudo populacional observacional demonstrou que entre 45% e 60% da população de pacientes com TAB não exerciam qualquer atividade laboral, representando um risco de desemprego até 9 vezes maior do que na população geral (HAKULIEN *et al.*, 2019).

Além de ser importante causa de incapacidade (FERRARI *et al.*, 2016), o TAB está relacionado a elevados índices de morte prematura e taxa de mortalidade até duas vezes maiores comparado à população geral (HAYES *et al.*, 2015; HOSSAIN *et al.*, 2019), tanto devido a tentativa de autoextermínio, quanto pela presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas (HAYES *et al.*, 2015). As comorbidades psiquiátricas mais frequentes em pacientes com TAB são os transtornos ansiosos (42 a 92%), o abuso de álcool (30 a 69%) e substâncias (14 a 60%), os transtornos de personalidade (29 a 38%), o transtorno do pânico (13,3%) e o transtorno obsessivo-compulsivo (9,7%) (YAPICI ESER *et al.*, 2018, KRISHNAN, 2005).

A presença de comorbidades clínicas no TAB, em especial doenças cardiometabólicas, é relativamente comum (ALTAMURA *et al.*, 2011). As comorbidades clínicas mais comuns em pacientes com TAB são: obesidade (30-85%), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (18.6-62%), doenças cardiovasculares (DCV) (16.7% to 67%), *diabetes mellitus* (DM) (6-43.5%) e hipercolesterolemia (21.7-67.6%) (GROVER *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2017). DCV, DM e obesidade, além de apresentarem elevada prevalência, surgem precocemente em pacientes com TAB em comparação com a população em geral (CHEN *et al.*, 2017, FIEDOROWICZ *et al.*, 2008; ROWLAND e MARWAHA, 2018). Algumas hipóteses que visam explicar essa associação incluem fatores genéticos, ambientais e mecanismos fisiopatológicos em comum (ROSENBLAT e MCINTYRE, 2015; ROWLAND e MARWAHA, 2018). Pacientes com TAB são menos avaliados em relação a presença de fatores de risco cardiovascular do que o preconizado pelo *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (MANGURIAN *et al.*, 2018; YATHAM *et al.*, 2018). Mesmo após a identificação de fatores de risco cardiovascular, o tratamento é iniciado com menor frequência em pacientes com TAB tanto devido à uma baixa adesão ao tratamento quanto ao estigma relacionado ao diagnóstico psiquiátrico (NIELSEN *et al.*, 2021). Há, portanto, um atraso no reconhecimento e no tratamento de doenças clínicas, podendo levar a maior agravamento e a complicações clínicas (LAURSEN *et al.*, 2014; NIELSEN *et al.*, 2019; NIELSEN *et al.*, 2021), maiores taxas de internação e mortalidade hospitalar, maiores custos de saúde, maior incapacidade e maior gravidade do TAB (MAGALHÃES *et al.*, 2012, ŠPRAH *et al.*, 2017). O atraso no tratamento para tais condições clínicas podem se associar a um pior prognóstico clínico e psiquiátrico (ROSENBLAT e MCINTYRE, 2015; ROWLAND e MARWAHA, 2018). O diagnóstico de um transtorno psiquiátrico, por exemplo, está associado a uma menor probabilidade de realização de procedimentos e tratamentos que alteram o prognóstico e sobrevivência dos pacientes (BONGIORNO *et al.*, 2018). Acredita-se que essa diferença acontece devido esses pacientes não terem uma rede de apoio e, por isso, demorarem mais a receber atendimento e a falta de confiança dos profissionais nas informações prestadas pelo paciente com transtornos mentais na anamnese e pela crença por parte dos clínicos de que os sintomas podem estar relacionados à crise de ansiedade, conversão, ou outros diagnósticos relacionados à condição mental (BONGIORNO *et al.*, 2018).

Um estudo demonstrou que pacientes com TAB apresentam prevalência semelhante a pacientes com esquizofrenia e maior prevalência de HAS em comparação a controles e a pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) (GOLDSTEIN, 2017). A incidência de HAS em adolescentes e jovens adultos com TAB é até duas vezes maior do que na população geral

nessa faixa etária (GOLDSTEIN *et al.*, 2015b; LI *et al.*, 2019). Estudos genéticos sugerem que o TAB pode apresentar uma maior expressão de genes que regulam vias compartilhadas com a HAS (AMARE *et al.*, 2017), como a via de sinalização do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), um dos reguladores do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Os genes *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), *CAMP Responsive Element Binding Protein 1* (CREB1), *Guanine Nucleotide Binding Protein, Alpha Stimulating* (GNAS) e *Proopiomelanocortin* (POMC) podem ter sua expressão regulada pela ativação eixo-HPA (AMARE *et al.*, 2017). Variantes desses genes foram associados com o TAB (MCDONALD *et al.*, 2012), e com a HAS é, portanto, possível que uma interação dos genes BDNF, CREB1, GNAS e POMC com a exposição ao estresse crônico aumente o risco do desenvolvimento de doenças cardiometabólicas e transtornos de humor simultaneamente (AMARE *et al.*, 2017; SKLAR *et al.*, 2011). A maior prevalência de HAS em pacientes com TAB também é associada à maior exposição a fatores de risco cardiometabólico, como hábitos alimentares não saudáveis, transtorno por uso de substâncias – com prevalência em pacientes com TAB de até 70% para tabagismo e 42% para uso de álcool (HUNT *et al.*, 2016; ICICK *et al.*, 2017) – e efeitos adversos metabólicos das medicações (CORRELL *et al.*, 2015). Vias fisiopatológicas como a inflamação crônica de baixo grau, o aumento do estresse oxidativo e a disfunção endotelial, também parecem ser compartilhadas pela HAS e pelo TAB (AGITA *et al.*, 2017; GUZIK e TOUYZ, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

O risco de um paciente com TAB desenvolver DM é até 3 vezes maior do que na população em geral (CALKIN *et al.*, 2013). Possíveis explicações para a maior prevalência de DM no TAB incluem estilo de vida e hábitos alimentares inadequados, sedentarismo e efeitos metabólicos de medicamentos (CALKIN *et al.*, 2013). TAB e DM podem compartilhar alguns genes relacionados à homeostase da glicose (*Transcription factor 7-like 2* – TCF7L2, *5-Hydroxytryptamine Receptor 1^a* – HTR1A, *Cryptochrome Circadian Regulator 2* – CRY2 e *Insulin Like Growth Factor 1* – IGF1), à regulação do ciclo circadiano (CRY2) e à codificação dos receptores de serotonina (HTR1A), uma vez que os produtos das células produtoras de insulina (células beta das ilhotas de Langerhans) estão envolvidos na expressão de genes que sintetizam serotonina (AMARE *et al.*, 2017). A serotonina também desempenha um papel na síntese de insulina nas células beta (AMARE *et al.*, 2017). Outro fator importante na associação entre DM e TAB é a presença de um estado inflamatório crônico de baixo grau, que leva ao aumento dos marcadores de estresse oxidativo e à hiperativação do eixo HPA, podendo auxiliar no desenvolvimento de DM e complicações vasculares no TAB (HALIM e HALIM, 2019; BELVEDERI MURRI *et al.*, 2015; CALKIN *et al.*, 2013; REHMAN e AKASH, 2017). A

presença de DM no TAB está associada com uma maior gravidade, maior cronicidade, risco de ciclagem rápida e comprometimento cognitivo (CALKIN *et al.*, 2015). O DM é um dos principais fatores de risco metabólicos associados às DCV na população geral e em pacientes com TAB (CALKIN *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2017).

O risco de desenvolver dislipidemia é 1,65 vezes maior no TAB do que na população geral (HSU *et al.*, 2015; HUANG *et al.*, 2018). Os fatores de risco para dislipidemia associados ao TAB incluem sedentarismo, transtorno por uso de substâncias (por exemplo, álcool e tabaco), alimentação não saudável e acesso limitado ao sistema de saúde (KALELIOGLU *et al.*, 2017). Um estudo que comparou 60 pacientes com TAB em mania e 60 controles não psiquiátricos pareados para sexo e idade demonstrou piora do perfil lipídico (aumento de triglicérides, colesterol de baixa densidade (LDL) e colesterol total) nos pacientes com TAB (KALELIOGLU *et al.*, 2017). Evidências genéticas ligando TAB e dislipidemia incluem genes associados à regulação de colesterol total, de triglicérides, de colesterol de alta densidade (HDL) e de LDL, tais como, *Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO)*, *Neurocan (NCAN)*, *Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3B)*, *Solute Carrier Family 18 Member A1 (SLC18A1)*, e *Protein Phosphatase 1 Regulatory subunit 1B (PPP1R1B)* (AMARE *et al.*, 2017). O perfil inflamatório de baixo grau e o consequente aumento do estresse oxidativo também são possíveis explicações para a ligação metabólica entre dislipidemia e TAB (BROWN *et al.*, 2014; DE MELO *et al.*, 2018; CATAPANO *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2018). A dislipidemia em pacientes com diagnóstico de TAB tem sido associada à aterosclerose, à doença cardíaca isquêmica e à mortalidade prematura (GOLDSTEIN *et al.*, 2015b).

A presença de múltiplas doenças crônicas vem sendo associada a uma piora da funcionalidade (JINDAI *et al.*, 2016). Um estudo longitudinal que avaliou o desempenho em atividades de vida diária (AVD) em idosos mostrou que o grupo que apresentava diagnósticos de transtornos mentais possuía mais dificuldade em executar AVD do que aquele sem transtornos mentais ou com transtornos mentais sem doenças clínicas crônicas (GONTIJO GUERRA *et al.*, 2020). Além disso, pacientes com declínio funcional ao longo do acompanhamento do estudo, durante 3 anos, tinham 4 vezes mais chances de pertencerem ao grupo com múltiplas doenças clínicas crônicas e transtornos mentais (GONTIJO GUERRA *et al.*, 2020).

1.1 Funcionalidade

Funcionalidade é um conceito amplo que envolve comportamentos necessários para manter a vida diária (IEZZONI, 1994). A *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF) define a funcionalidade humana em nível corporal – incluindo funções fisiológicas, psicológicas e estruturais – e em nível das interações entre pessoas e do contexto social (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). A perda de funcionalidade está associada à incapacidade de um indivíduo em desempenhar seus papéis sociais como trabalhar, estudar, cuidar da casa e de si próprio ou manter relações pessoais (RYU *et al.*, 2020).

Em 1980, com a introdução da *Global Assessment of Functioning* (GAF) no DSM-III (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION., 1980), a escala ganhou popularidade e foi amplamente utilizada na avaliação de funcionalidade (CHEN *et al.*, 2019). Porém, uma das maiores fragilidades da GAF é que seus resultados, frequentemente, são mais influenciados pela gravidade atual dos sintomas do que pelo nível de alteração funcional (CHEN *et al.*, 2019; GOLD, 2014). Além disso, a escala combina a avaliação de funções psicológica, social e ocupacional em uma única medida e existe certo ceticismo no uso de apenas um instrumento para a avaliação conjunta dessas dimensões, uma vez que elas não necessariamente variam juntas (PEDERSEN, *et al.*, 2018). A GAF faz uma avaliação global da funcionalidade, sem acessar áreas específicas como cognição (compreensão e comunicação), mobilidade (locomoção), autocuidado, relações interpessoais, atividades domésticas, desempenho no trabalho e participação na sociedade (PEDERSEN, *et al.*, 2018).

Em 2007, a *Functional Assessment Short Test* (FAST) foi desenvolvida pelo Programa de Transtorno Bipolar, em Barcelona, Espanha, com o objetivo de avaliar o comprometimento funcional com foco nos principais problemas vivenciados por pacientes com transtornos psiquiátricos (ROSA *et al.*, 2007). Um grupo de especialistas, formado por Rosa e colaboradores (2007), realizou a adaptação e validação da escala para pacientes com TAB. A partir disso, foi possível avaliar de forma mais específica os principais domínios funcionais alterados em pacientes com TAB: autonomia, funcionamento ocupacional, funcionamento cognitivo, finanças, relações interpessoais e momentos de lazer (CHEN *et al.*, 2019). A construção desse instrumento trouxe vantagens devido à sua simplicidade e a facilidade de aplicação (ROSA *et al.*, 2007).

A avaliação de funcionalidade em geral é baseada em relatos dos pacientes ou dos acompanhantes sobre o que os pacientes são capazes de fazer (MANTOVANI *et al.*, 2015a).

No entanto, como também é importante que nos atentemos ao que o paciente realmente faz em situações de vida real, surge nesse contexto o conceito de capacidade funcional (MANTOVANI *et al.*, 2015a).

1.2 Capacidade Funcional

Ao estudarmos funcionalidade, é importante diferenciar duas dimensões: a competência – o que o paciente é capaz de fazer em condições ideais – e o desempenho – o que o indivíduo realmente faz no mundo real (GUPTA *et al.*, 2012). Capacidade funcional é definida como a capacidade do indivíduo de realizar atividades relacionadas à vida diária de maneira autônoma e independente (FREITAS *et al.*, 2012; MANTOVANI *et al.*, 2015a). A alteração de capacidade se configura na ausência ou perda de uma habilidade, por sua vez a alteração de desempenho é o não uso de uma habilidade existente (BIRCHWOOD *et al.*, 1990). Instrumentos que avaliam a competência através da interpretação de situações em ambientes controlados, são considerados medidas de capacidade funcional (MANTOVANI *et al.*, 2015a). É comum encontrarmos na literatura referências que usam os termos funcionalidade e capacidade funcional como sinônimos (OTT *et al.*, 2019). No entanto, entendendo que os dois conceitos tratam de diferentes medidas e visando facilitar o entendimento decidimos manter a diferenciação dos conceitos (PATTERSON *et al.*, 2001).

A Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações (*UCSD Performance-based Skills Assessment*, UPSA-1-BR) (PATTERSON *et al.*, 2001) é um teste que utiliza simulações de situações da vida diária e permite ao examinador observar diretamente o desempenho dos pacientes, reduzindo a dependência dos relatos do próprio paciente ou de cuidadores para sua avaliação (MANTOVANI *et al.*, 2015a). As evidências demonstram que a capacidade funcional está relacionada tanto à capacidade cognitiva quanto à funcionalidade (MANTOVANI *et al.*, 2015a).

1.3 Comprometimento Funcional

Comprometimento funcional é definido como disfunção em um ou mais níveis do funcionamento humano: corporal, pessoal ou do contexto social (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Nos últimos anos, a prevalência de comprometimento funcional em adultos de meia-idade (45 a 64 anos) tem aumentado nos Estados Unidos, chegando a aproximadamente 15% dos adultos nessa faixa etária (BROWN e COVINSKY, 2020;

ZAJACOVA e MONTEZ, 2018). O aumento do contingente de adultos com comprometimento funcional tem grande impacto na força de trabalho e nos gastos com saúde (MEYER e MOK, 2019). Fatores preditores de comprometimento funcional em adultos incluem: gênero feminino, baixa renda, depressão, doenças crônicas, alteração sensitiva e sedentarismo (BROWN *et al.*, 2017). A presença de doenças crônicas como DM, obesidade e artrite em adultos é um preditor do declínio de funcionalidade e da perda de independência (BROWN *et al.*, 2020, CALDERÓN-LARRAÑAGA *et al.*, 2019). O comprometimento funcional está associado a um baixo desempenho acadêmico e ocupacional, altos índices de desemprego, problemas de socialização (DECKER e VINBERG, 2017; GLAHN *et al.*, 2006; HUXLEY e BALDESSARINI, 2007; MARWAHA *et al.*, 2013) e baixa qualidade de vida (MACKALA *et al.*, 2014).

Um estudo longitudinal de 9 anos que avaliou 2385 pacientes maiores do que 60 anos com DCV, psiquiátricas e neurológicas demonstrou que a associação entre grupos de comorbidades resultam em diferentes padrões de declínio funcional: pacientes que apresentavam associação entre DCV, neurológicas e psiquiátricas, apresentaram maior comprometimento funcional em comparação a controles sem DCV ou neurológicas e psiquiátricas (VETRANO *et al.*, 2018); A presença de doenças psiquiátricas e neurológicas foram determinantes para um maior declínio funcional ao longo do tempo de seguimento do estudo (VETRANO *et al.*, 2018). Outro estudo longitudinal que avaliou 1159 pacientes com TDM ao longo de 2 anos demonstrou que a gravidade da depressão e da alteração cognitiva são fatores determinantes do comprometimento funcional (HARO *et al.*, 2019).

O tratamento psiquiátrico não deve apenas basear-se apenas na remissão dos sintomas, mas também na recuperação funcional do paciente e sua reintegração na sociedade (GITLIN e MIKOLOWITZ, 2017). Dessa forma, é importante que se entenda a relação entre TAB e funcionalidade, visando o desenvolvimento de terapias que foquem na recuperação funcional desses pacientes (GITLIN e MIKOLOWITZ, 2017). O número de evidências demonstrando comprometimento funcional tem aumentado significativamente nos pacientes com TAB (CHEN *et al.*, 2019). As causas de comprometimento funcional no TAB ainda não estão bem estabelecidas. No entanto, fatores sociodemográficos, psiquiátricos, clínicos e cognitivos têm sido relatados como importantes variáveis do comprometimento funcional no TAB (SANCHES-MORENO *et al.*, 2018).

1.3.1 Fatores sociodemográficos

Um estudo observacional realizado com 33 pacientes idosos com TAB comparados com controles pareados para idade, demonstrou pior funcionalidade global e nos domínios de autonomia, funcionalidade ocupacional, funcionalidade cognitiva, relações pessoais e habilidades financeiras nos idosos com TAB (COMES *et al.*, 2017). Um estudo que avaliou 143 pacientes eutímicos com TAB demonstrou que pacientes com prejuízo funcional moderado apresentam maior média de idade do que pacientes sem alterações funcionais (44.03 ± 9.28 vs 38.07 ± 10.26 anos) (SOLÉ *et al.*, 2018).

O comprometimento funcional impacta no dia a dia dos pacientes com TAB (SYLVIA *et al.*, 2017, SOLÉ *et al.*, 2018). Em estudo clínico randomizado que comparou com 482 pacientes com demonstrou que os participantes com pior comprometimento funcional também reportaram pior qualidade de vida (SYLVIA *et al.*, 2017). Pacientes que possuem baixa e média funcionalidade apresentam altas taxas de desemprego, de sintomas residuais e a alterações cognitivas, principalmente nos domínios velocidade de processamento e função executiva (SOLÉ *et al.*, 2018).

1.3.2 Fatores clínicos

Os estudos que avaliam a relação entre síndrome metabólica (SM) e alterações funcionais em pacientes com TAB apresentam resultados conflitantes (BAI *et al.*, 2016, KOCAKAYA *et al.*, 2020; MALHOTRA *et al.*, 2016). Estudos observacionais com pacientes com TAB em eutimia não demonstraram associação com a presença de SM (KOCAKAYA *et al.*, 2020; VANCAMPFORT *et al.*, 2016). Em contraposição, estudo observacional com 143 pacientes com TAB demonstrou que pacientes com SM apresentavam pior funcionamento global, assim como comprometimento de função executiva, quando comparados a pacientes sem SM (BAI *et al.*, 2016).

1.3.3 Fatores psiquiátricos

Entre os fatores psiquiátricos, a presença de sintomas depressivos residuais tem sido apontada como um importante fator nas alterações funcionais no TAB (O'DONNELL *et al.*, 2017; SANCHEZ-MORENO *et al.*, 2018). Uma revisão sistemática demonstrou que tanto os episódios de mania quanto os de depressão se correlacionaram com o comprometimento

funcional social e ocupacional (GITLIN E MIKLOWITZ, 2017). A presença de sintomas depressivos leves foi associada à redução de funcionalidade em domínios como autonomia, cognição e relações interpessoais (GITLIN E MIKLOWITZ, 2017; SAMALIN *et al.*, 2016). A presença de sintomas depressivos residuais pode impactar diretamente na funcionalidade global e em seus domínios uma vez que reduz a capacidade de concentração, aumenta a percepção de fadiga, reduz a motivação, piora comportamentos de reclusão social e prejudica as relações sociais dos indivíduos (BONNÍN *et al.*, 2019; SAMALIN *et al.*, 2016). Pacientes com TAB com menor funcionalidade apresentam maior gravidade de sintomas depressivos residuais, que se associam a prejuízo funcional nos domínios de cognição, habilidades financeiras, relações interpessoais e lazer (SOLÉ *et al.*, 2018). Estudo longitudinal de 5 anos que avaliou a funcionalidade de 99 pacientes com TAB, os dividiu em um grupo que apresentou agravamento na alteração funcional e outro que manteve o nível funcional estável, demonstrou que aqueles que apresentaram agravamento na alteração funcional durante o seguimento também apresentaram mais episódios de humor, maior número de internações hospitalares e sintomas depressivos residuais (LÓPEZ-VILLARREAL *et al.*, 2020).

A história de sintomas psicóticos também aparece em alguns estudos como fator associado a perda de funcionalidade no TAB (BONNÍN *et al.*, 2019). Pacientes com TAB sem sintomas psicóticos demonstraram nível de desempenho funcional semelhante ao dos controles (JIMÉNEZ-LÓPEZ *et al.*, 2019). Nesse mesmo estudo, os pesquisadores demonstraram que os pacientes com TAB e sintomas psicóticos tiveram alteração em relação aos controles em funcionalidade geral e nos domínios ocupacional, relações interpessoais e lazer (JIMÉNEZ-LÓPEZ *et al.*, 2019). A presença ou não de sintomas psicóticos associada a alteração funcional ainda não parece ser consenso (SONI *et al.*, 2017; JIMÉNEZ-LOPES *et al.*, 2018).

1.3.4 Comprometimento cognitivo

O comprometimento cognitivo em pacientes com TAB tem sido relatado como preditor das alterações funcionais (OSPINA *et al.*, 2018; SANCHEZ-MORENO *et al.*, 2018). Pacientes com TAB e alterações cognitivas tendem a apresentar maior comprometimento funcional (SANCHEZ-MORENO *et al.*, 2018), principalmente nos domínios de função executiva, memória verbal, memória de trabalho, fluência verbal e flexibilidade cognitiva (GITLIN E MIKLOWITZ, 2017; ROUX *et al.*, 2017; O'DONNELL *et al.*, 2017). Um estudo com 420 pacientes com TAB em eutímia, divididos em grupos com e sem comprometimento funcional, demonstrou que pacientes do grupo com comprometimento funcional, apresentaram pior

desempenho cognitivo, nos domínios de função executiva e memória verbal, do que aqueles no grupo sem comprometimento funcional (BONNÍN *et al.*, 2019).

2 HIPÓTESE

Existe relação entre função cognitiva e alterações de funcionalidade e de capacidade funcional em pacientes com TAB.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as relações entre cognição, funcionalidade e capacidade funcional.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a capacidade funcional em pacientes com TAB em comparação com controles.
- Avaliar a associação entre HAS, DM, dislipidemia e hipotireoidismo em pacientes com TAB e a funcionalidade.
- Avaliar a associação entre HAS, DM e dislipidemia em pacientes com TAB e a capacidade funcional.
- Comparar os resultados das escalas FAST e UPSA-1-BR.
- Avaliar se a capacidade funcional de pacientes com TAB pode ser avaliada por meio da UPSA-1-BR.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal com 35 pacientes com diagnóstico de TAB em tratamento no Ambulatório de Transtorno Bipolar do Hospital das Clínicas UFMG / EBSEH, assim como 20 controles não-psiquiátricos da comunidade. O diagnóstico de TAB foi realizado previamente por dois psiquiatras, de acordo com os critérios do DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes:

- Idade igual ou superior a 18 anos e menor do que 65 anos de idade;
- Diagnóstico firmado de TAB de acordo com o DSM-5, em eutímia.
- Pontuações < 7 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) e ≤ 8 na Escala de Mania de Young (YOUNG);

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Analfabetismo;
- Foram excluídos controles em uso atual de medicações psiquiátricas ou que apresentassem qualquer transtorno psiquiátrico prévio ou atual (exceto tabagismo), avaliado pela *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-PLUS).
- Controles com pontuações < 75 na Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações (UPSA-1-BR).

4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

4.4.1 Escala de Mania de Young (YOUNG)

A Escala de Mania de Young (YOUNG *et al.*, 1978) foi desenvolvida para avaliar sintomas maníacos em 1978 e ainda hoje é considerada um importante instrumento para

pesquisas em pacientes apresentando mania devido a sua alta confiabilidade e validade. Foi validada em português brasileiro por Vilela e colaboradores (2005). Sua aplicação é realizada na forma de entrevista não estruturada por um profissional treinado e é composta por 11 itens baseados em sintomas de mania descritos no DSM-IV-TR: (a) humor e afeto elevados; (b) energia e atividade motora elevadas; (c) interesse sexual; (d) sono; (e) irritabilidade; (f) velocidade e quantidade de fala; (g) linguagem (distúrbio do pensamento); (h) conteúdo do pensamento; (i) comportamento disruptivo agressivo; (j) aparência e (k) insight. A escala foi aplicada em todos os pacientes para verificar a presença de sintomas maníacos no momento da entrevista. A pontuação total varia entre 0 e 60 pontos, com as respostas graduadas de acordo com níveis de gravidade. Foram considerados eutímicos pacientes com pontuações menores ou iguais a 8 (BEYER, 2008).

4.4.2 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

A Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) (HAMILTON, 1960) avalia a gravidade de sintomas depressivos e é considerada o “padrão-ouro” para essa avaliação. Além disso, é capaz de mostrar a evolução dos sintomas durante o tratamento (MORENO e MORENO, 1998). Utilizou-se a versão composta por 17 itens, que avaliam sintomas cognitivos, motores, de humor, somáticos, ansiosos e sociais. A escala foi aplicada em todos os pacientes para verificar a presença de sintomas depressivos no momento da entrevista. A pontuação total varia entre 0 e 52 pontos, sendo considerada eutímia pontuações entre 0 e 6, depressão leve pontuações entre 7 e 17, depressão moderada entre 18 e 24 e depressão grave acima de 25 pontos (BEYER, 2008, GAZALLE *et al.*, 2006).

4.4.3 *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus)

O MINI-PLUS (Sheehan *et al.*, 1998) é uma entrevista diagnóstica padronizada com duração entre 15 a 30 minutos, podendo ser utilizada por clínicos após breve treinamento. É capaz de diagnosticar transtornos psiquiátricos do DSM-IV (Amorim, 2000). Esta escala foi aplicada em pacientes para verificar a presença de comorbidades psiquiátricas e em controles para avaliar a presença de transtorno psiquiátrico.

4.5 AVALIAÇÃO FUNCIONAL

4.5.1 Functioning Assessment Short Test (FAST)

O *Functioning Assessment Short Test* (FAST) (ROSA *et al.*, 2007) é um questionário de rápida execução para avaliação dos principais problemas funcionais, validada em várias línguas para TAB. É composto de 24 itens que avaliam 6 áreas distintas: autonomia, funcionalidade ocupacional, funcionalidade cognitiva, habilidades financeiras, relações interpessoais, atividades sociais e sexuais e atividades de lazer. Cada item é pontuado de acordo com a dificuldade, de maneira crescente, sendo 0, nenhuma dificuldade, 1, pouca dificuldade, 2, muita dificuldade, ou 3, bastante dificuldade. O ponto de corte para cada domínio é definido como: autonomia > 1, trabalho > 1, cognição > 2, finanças > 1, relações interpessoais > 3, lazer > 3 e pontuação total > 11. A escala varia entre 0 e 72 pontos, com pontuações mais altas indicando pior funcionalidade (ROSA *et al.*, 2007): pontuações na FAST entre 0-11 como ausência de alterações funcionais, entre 12-20 como alterações funcionais leves, entre 21 a 40 como alterações funcionais moderadas e acima de 40 como alterações funcionais graves (BONNÍN *et al.*, 2018).

4.5.2 Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações (UPSA-1-BR)

A Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações (*UCSD Performance-based Skills Assessment*, UPSA-1-BR) (PATTERSON *et al.*, 2001) é um teste desenvolvido para a avaliação da capacidade funcional. Utilizando cenários controlados que replicam situações de vida diária, são avaliadas habilidades básicas em cinco áreas: (i) entendimento e planejamento; (ii) finanças; (iii) comunicação; (iv) mobilidade; (v) tarefas domésticas. Foi inicialmente desenvolvida para a avaliação da capacidade funcional em pacientes com esquizofrenia, no entanto, nos últimos anos também vem sendo utilizada em pacientes com TAB (DEPP *et al.*, 2009; MAUSBACH *et al.*, 2010). Foi traduzida e validada em português no Brasil para pacientes diagnosticados com esquizofrenia (MANTOVANI *et al.*, 2015b). A pontuação de cada domínio varia entre 0 e 20, resultando em uma pontuação final entre 0 e 100. Quanto mais próxima de 100, menor é o comprometimento da capacidade funcional. Mausbach e colaboradores (2008) foi o primeiro estudo a avaliar a UPSA como instrumento para avaliação de independência. Avaliou uma população de 434 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e sugeriu que pontuações superiores a 75 eram

capazes de prever com uma sensibilidade de 69% e especificidade de 66% a capacidade dos pacientes de viver de forma independente. Usamos, então, a pontuação de 75 como ponto de corte de capacidade funcional para os pacientes incluídos neste estudo.

4.6 AVALIAÇÃO COGNITIVA

Dos 35 pacientes incluídos no estudo, 24 possuíam avaliação cognitiva pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e pela Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A). Considerou-se que seria interessante incluir a avaliação cognitiva desses pacientes para observar de que forma ela se relaciona com a funcionalidade.

4.6.1 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM (FOLSTEIN *et al.*, 1975) é um instrumento para avaliação cognitiva dotado de 10 itens para avaliação da orientação temporal e espacial, 1 item para memória imediata, 1 item para atenção e cálculo, 1 item para memória de evocação e 6 itens para linguagem (envolvendo também a avaliação da praxia e funções visuo-espaciais). Cada item respondido de maneira correta recebe um ponto, totalizando o máximo de 30 pontos. O resultado deve ser avaliado de acordo com a escolaridade do indivíduo. Não existe um consenso na literatura quanto aos pontos de corte que devem ser adotados, mas, seguindo a recomendação de utilização dos escores de cortes mais elevados (NITRINI, *et al.*, 2005; BRUCKI *et al.*, 2002), adotamos os seguintes pontos de corte: analfabetos: 21, até 5 anos de escolaridade: 22, até 11 anos de escolaridade: 23, 12 anos ou mais de escolaridade: 24 (KOCHHANN *et al.*, 2010).

4.6.2 Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A)

A Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A) (KEEFE *et al.*, 2014) é um instrumento específico para avaliação cognitiva nos transtornos de humor, desenvolvido a partir da *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* – BACS. A BAC-A avalia domínios como a memória verbal e de trabalho, a aprendizagem, o controle afetivo, a função motora, a fluência verbal e as funções executivas. É composta pelos 7 testes da escala original (Memória Verbal, Tarefa Motora com Fichas, Sequenciamento de Dígitos, Fluência Verbal Categórica e por Letra Inicial, Codificação de Símbolos e Torre de Londres), acrescidos de dois novos testes (Teste de Interferência Afetiva e Teste de Inibição de Emoção):

- Memória verbal: o primeiro teste da bateria consiste na leitura em voz alta, pelo examinador, de uma lista de 15 palavras não relacionadas. É, então, solicitado ao participante que diga todas as palavras que puder se lembrar, não importando sua ordem. Este passo é repetido por mais quatro vezes, sendo somadas as palavras corretas recordadas pelo paciente a cada leitura.
- Tarefa motora com fichas: 100 fichas são espalhadas sobre a mesa em frente ao paciente, onde também é posicionada uma tigela. É, então, solicitado ao indivíduo que guarde o mais rápido possível todas as fichas utilizando sempre as duas mãos ao mesmo tempo, pegando apenas uma ficha por mão. Após 60 segundos, o teste é encerrado. A pontuação consiste no total de fichas guardadas adequadamente na tigela, conforme as ordens dadas.
- Teste de interferência afetiva: este instrumento é subdividido em dois sub-testes. No primeiro, é lida para o paciente uma lista de 20 palavras (10 frutas, legumes ou vegetais e 10 palavras não relacionadas contendo uma conotação afetiva). É, então, solicitado ao paciente que diga todas as palavras que puder se lembrar, não importando a ordem. Este passo é repetido mais duas vezes. Em seguida, é pedido ao paciente que diga apenas as palavras desta lista que correspondam a frutas, legumes ou vegetais (sem que seja lida a lista). Por último, é solicitado ao paciente que diga as demais palavras, ou seja, as que não representam frutas, legumes ou vegetais (também sem que a lista seja lida). São contabilizados o total de palavras afetivas recordadas e o total de palavras não afetivas recordadas.
- Sequenciamento de dígitos: São apresentados, aos participantes, uma a uma de até 28 sequências contendo os dígitos de 1 a 9, em ordem aleatória. É, então, solicitado que os indivíduos repitam o conjunto de dígitos, mas em ordem crescente. São inicialmente apresentados 4 conjuntos contendo 2 dígitos, seguidos por 4 sequências contendo 3 dígitos, 4 então com 4 dígitos, mais 4 conjuntos com 5 dígitos, 4 com 6 dígitos, 4 com 7 e, por fim, 4 conjuntos com 8 dígitos cada. O teste deve ser interrompido se o indivíduo errar todos os 4 conjuntos com um mesmo número de dígitos. A pontuação final é a soma de sequências corretas.
- Fluência categórica: é solicitado ao paciente que diga todos os animais que puder se lembrar ao longo de 60 segundos.
- Fluência de palavras pela letra inicial: em dois testes separados, o paciente tem 60 segundos para dizer o maior número de palavras que puder se lembrar iniciadas por uma determinada letra (no primeiro teste é dada a letra “F” e no segundo é dada a letra “S”). A pontuação final é a soma das palavras recordadas com a letra “F” e com a letra “S”. Não são contabilizados os nomes próprios e as palavras derivadas.

- Tarefa de Codificação de Símbolos: é apresentada aos pacientes uma tabela contendo símbolos e, abaixo de cada símbolo, encontra-se um número correspondente. É então lida uma lista de símbolos, com quadrados vazios abaixo destes símbolos, os quais os pacientes deverão preencher com o número correspondente de acordo com a tabela inicial. O paciente pode consultar a tabela a qualquer momento da realização do teste. O paciente é orientado a fazê-lo o mais rápido possível, sem saltar nenhum quadrado. O teste é encerrado após 90 segundos. A pontuação final é o número de quadrados preenchidos corretamente.
- Torre de Londres: aos participantes, são mostradas duas figuras (A e B) de cada vez. Ambas contêm três pinos, nos quais se encontram dispostas, de formas distintas, três bolas (uma amarela, uma vermelha e uma azul). O paciente deve dizer, em até 20 segundos, o número mínimo de movimentos necessários para organizar as bolas da figura A, conforme estão dispostas na figura B. São apresentados, um a um, 20 pares de figuras, acrescidos de 2 últimos pares que devem ser apresentados caso o paciente acerte todos os 10 anteriores. O teste deve ser interrompido no caso de cinco respostas erradas consecutivas.
- Teste de Interferência Afetiva - Reconhecimento Atrasado: trata-se do segundo sub-teste do Teste de Interferência Afetiva, que deve ser realizado respeitando o tempo de 20 minutos após o primeiro. É lida ao participante uma lista contendo as 20 palavras já lidas anteriormente na lista de frutas, legumes ou vegetais e palavras com conotação afetiva, além de 20 novas palavras consideradas alarmes-falsos (10 novas palavras com conteúdo afetivo e 10 novas frutas, legumes ou vegetais que não estavam na lista anterior). O paciente deverá dizer, para cada uma destas 40 palavras, se elas estavam ou não presentes na lista anterior.
- Teste de Inibição de Emoção: são apresentadas ao participante, quatro listas. A primeira contém 80 sequências de barras impressas em tinta azul, vermelha ou verde. O indivíduo deve dizer corretamente a ordem das cores apresentadas, sendo interrompido ao final de 30 segundos. A segunda lista contém 80 palavras sem conteúdo emocional escritas em tinta azul, vermelha ou verde. O participante deve dizer a ordem correta das cores apresentadas, também sendo interrompido após 30 segundos. A terceira lista contém 80 palavras com conotação afetiva, escritas em tinta azul, vermelha ou verde. Novamente, o indivíduo deve dizer apenas a ordem das cores e o teste é interrompido com 30 segundos. Por fim, é apresentada a quarta lista, contendo uma sequência de 80 palavras escritas em tinta preta e é solicitado ao participante que leia o maior número de palavras que puder em 30 segundos.

4.7 AVALIAÇÃO DE COMORBIDADES CLÍNICAS

Após a entrevista inicial, os pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica e questionados quanto ao diagnóstico prévio ou uso de medicações para HAS, DM, dislipidemia e hipotireoidismo pela autora. Os controles também foram questionados sobre a presença das comorbidades clínicas e medicações de uso contínuo durante a entrevista.

4.7.1 Avaliação antropométrica

Todos os pacientes foram avaliados quanto ao índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal para avaliação de excesso de peso e gordura visceral, respectivamente (GARVEY *et al.*, 2016). O IMC é uma medida antropométrica que relaciona a altura com o peso de um indivíduo e é calculada pela fórmula peso dividido pelo quadrado da altura (kg/m^2). Valores abaixo de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ indicam peso normal ou não obeso, entre $25 - 29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ indicam sobrepeso e acima de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ indicam obesidade (GARVEY *et al.*, 2016). A medida da circunferência abdominal foi realizada com o paciente em posição ortostática, colocando a fita métrica a partir da linha axilar média direita, no ponto médio entre a 10ª costela e a crista ilíaca e circundando o corpo do paciente. Os valores acima de 94 cm em homens e de 80 cm em mulheres são indicadores de excesso de gordura abdominal (GARVEY *et al.*, 2016; YUMUK *et al.*, 2015).

4.7.2 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Os parâmetros diagnósticos para HAS, de acordo com a *American Heart Association* (AHA) são valores de pressão arterial sistólica maior ou igual a 130mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 80mmHg em pelo menos 2 aferições feitas em 2 momentos diferentes (REBOUSSIN *et al.*, 2018). Foram considerados ainda hipertensos os pacientes que apresentavam níveis de pressão arterial dentro dos parâmetros da normalidade e estavam em uso de medicações anti-hipertensivas com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (REBOUSSIN *et al.*, 2018).

4.7.3 Dislipidemia

A dislipidemia é caracterizada pela elevação de colesterol e triglicérides no plasma. Os parâmetros laboratoriais de diagnóstico definidos pela AHA são: (1) LDL maior ou igual a 160 mg/dL com jejum de pelo menos 8 horas e/ou (2) triglicérides (TG) maior ou igual a 150 mg/dL em jejum ou maior ou igual a 175 mg/dL, quando a amostra for obtida sem jejum (GRUNDY *et al.*, 2019). Além disso, pacientes apresentando exames laboratoriais com níveis normais de colesterol e triglicérides em tratamento medicamentoso foram considerados portadores de dislipidemia (GRUNDY *et al.*, 2019).

4.7.4 Diabetes mellitus (DM)

A *American Diabetes Association* (ADA) define o diagnóstico de DM como valores de glicemia de jejum maiores ou igual a 126mg/dL; ou Teste de Tolerância a Glicose (TOTG) com glicemia de 2 horas após ingestão de dextrosol maior ou igual a 200mg/dL; ou hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%; ou pacientes com sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia e glicemia aleatória maior ou igual a 200mg/dL (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019). Foram avaliados os exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, disponíveis em prontuário, dos últimos 6 meses. Pacientes com níveis de glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada dentro dos padrões da normalidade em uso de medicações hipoglicemiantes ou insulina também foram considerados diabéticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

4.7.5 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é caracterizado pela deficiência de hormônios da tireoide, podendo se manifestar com sintomas como fadiga, letargia, constipação, ganho de peso e pele seca ou ainda ser assintomático (CHAKER *et al.*, 2017). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia define que todo paciente apresentando sintomatologia como a descrita deve ser rastreado para hipotireoidismo através da dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH). Aqueles que apresentarem dosagens acima de 4,5 mg/dL, devem repetir o exame e dosar os níveis de T4 livre para confirmação diagnóstica (BRENTA *et al.*, 2013). Os valores de referência de T4 livre menores que 0,7 mg/dL confirmam o diagnóstico de hipotireoidismo (AMARAL DE CARVALHO *et al.*, 2013). O tratamento é realizado pela reposição oral de hormônio tireoidiano diariamente (CHAKER *et al.*, 2017).

4.8 PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram avaliados no período de agosto de 2019 a dezembro de 2020. O pesquisador responsável pelas avaliações compareceu semanalmente ao Ambulatório de Transtorno Bipolar do Hospital das Clínicas UFMG / EBSEH. Os pacientes que preenchessem os critérios de diagnóstico de TAB, e não se enquadrassem nos critérios de exclusão foram convidados a participar do estudo.

As entrevistas foram realizadas em sala disponível para consultas individuais. Cada avaliação durou entre quarenta minutos e uma hora e meia, dependendo do estado clínico do paciente. Foram realizadas avaliações conforme o número de pacientes disponíveis. A avaliação de todos os pacientes foi realizada pelo mesmo investigador. Inicialmente foi realizada a anamnese semipadronizada e exame físico, seguida da administração das escalas de avaliação dos sintomas de humor – Escala de Mania de Young (VILELA *et al.*, 2005; YOUNG *et al.*, 1978) e Escala de Depressão de Hamilton (HAMILTON, 1960; RAMOS DE CARVALHO *et al.*, 1993) – para verificação de estabilidade. Então, foi aplicada a escala FAST (CACILHAS *et al.*, 2009; ROSA *et al.*, 2007) e a UPSA-BR (MANTOVANI *et al.*, 2015b; PATTERSON *et al.*, 2001) – para avaliação funcional. Os dados laboratoriais de colesterol total, HDL, LDL, TG, glicemia de jejum e hemoglobina glicada foram adquiridos no prontuário dos pacientes.

Devido à pandemia do novo coronavírus e as recomendações de isolamento e distanciamento social, a coleta de pacientes e controles foi interrompida em março de 2020 e retomada entre os meses de outubro e dezembro de 2020, incluindo medidas de proteção individual. Os dados de controles utilizados nesse trabalho foram cedidos pelo Dr. Lucas Mantovani.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS (versão 22). Para variáveis contínuas, são apresentadas as médias, medianas, desvios-padrão e faixa de variação. Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação de variáveis categóricas (pacientes e controles), realizou-se o teste de *qui* quadrado de Pearson. Em comparações de variáveis contínuas, foram utilizados os testes t de Student e o teste U de Mann-Whitney em variáveis de distribuição paramétrica e não-paramétrica, respectivamente.

A análise das correlações entre as variáveis de interesse foi realizada pelo teste de Pearson, se paramétricos, ou pelo teste de Spearman, se não paramétricos. Para analisar a capacidade da UPSA-1-BR em determinar a funcionalidade de pacientes com TAB, realizamos a comparação das pontuações na UPSA-1-BR com o ponto de corte da FAST através da Curva de Característica de Operação do Receptor (ROC). Foi realizada a padronização em z-escores dos resultados da BAC-A a partir do desempenho do grupo de pacientes analisados [(pontuação bruta do paciente - média dos pacientes) / desvio padrão dos pacientes)]. Além do z-escore total, denominado como desempenho global, ainda foi realizada uma subdivisão em 2 domínios: domínios neurocognitivos, correspondendo à média dos z-scores de testes neurocognitivos (memória verbal, tarefa motora com fichas, sequenciamento de dígitos, fluência verbal, torre de Londres e símbolos); e domínios afetivos: correspondendo à média dos z-scores dos testes afetivos (teste de interferência afetiva e teste de interferência afetiva: reconhecimento atrasado e teste de controle inibitório) (LEE *et al.*, 2017).

Para verificar o grau de concordância entre as escalas FAST e UPSA-1-BR realizamos o teste de McNemar. Além disso, realizamos o teste de concordância de Kappa, para verificar se os pacientes que apresentam alteração na capacidade funcional são os mesmos que apresentam alterações funcionais. Por fim, calculamos a média das diferenças entre as pontuações da UPSA e da FAST e analisamos os resultados no gráfico de Blend-Altman.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

A Tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos e clínicos dos indivíduos incluídos no estudo.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos e clínicos de pacientes e controles

	Pacientes com TAB (N=35)	Controles (N=20)	Valor-p
Idade em anos [P50 (P25; P75)]	51 (37; 58)	40 (34,5; 45)	0,69 ¹
Sexo, feminino [N (%)]	22 (62,9)	16 (80)	0,19 ²
Educação (anos) [P50 (P25; P75)]	11 (11; 15)	11 (9,5; 12)	0,23 ¹
Situação conjugal [N (%)]	---	---	0,01 ³
Solteiro	15 (42,6)	3 (15)	---
Casado	12 (34,3)	16 (80)	---
Divorciado	6 (17,1)	1 (5)	---
Viúvo	1 (2,9)	0 (0)	---
Não informado	1 (2,9)	0 (0)	---
Situação trabalhista [N (%)]	---	---	0,71 ³
Desempregado	5 (14,3)	4 (20)	---
Trabalhando	22 (62,9)	15 (75)	---
Estudando	2 (5,7)	0 (0)	---
Aposentado	5 (14,3)	1 (5)	---
Não informado	1 (2,9)	0 (0)	---
Tempo de doença [P50 (P25; P75)]	21 [10, 30]	---	---
Young [M (DP)]	0,5 (1,04)	---	---
HAM-D [M (DP)]	3,26 (2,86)	---	---
HAS [N (%)]	11 (31,4)	3 (15)	0,18 ²
DM [N (%)]	3 (8,6)	0	0,25 ³
Dislipidemia [N (%)]	12 (34,3)	3 (15)	0,12 ²
Hipotireoidismo [N (%)]	9 (25,7)	1 (5)	0,08 ³
IMC (kg/m ²) [M (DP)]	27,01 (4,88)	---	---
Eutrófico [N (%)]	13 (37,14)	---	---
Sobrepeso [N (%)]	11 (31,43)	---	---
Obesidade [N (%)]	11 (31,43)	---	---
Circunferência abdominal (cm)	---	---	---
Gênero Masculino	98,15 (10,2)	---	---
Gênero Feminino	88,27 (15,62)	---	---
TAG [N (%)]	3 (8,6)	---	---
Fobia social [N (%)]	2 (5,7)	---	---
Agorafobia [N (%)]	2 (5,7)	---	---
Dependência de álcool [N (%)]	---	---	---
Prévia	5 (14,3)	---	---
Atual	2 (5,7)	---	---
Dependência de nicotina [N (%)]	---	---	---
Prévia	2 (5,7)	---	---
Atual	3 (8,6)	---	---

Abreviações: N: sujeitos. P: percentil; Young: Escala de Mania de Young; HAM-D: Escala da Depressão de Hamilton; M: média; DP: desvio-padrão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; IMC: Índice de massa corporal; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo compulsivo. 1 – Teste de Mann-Whitney; 2 – Qui-quadrado; 3 – Teste exato de Fisher

Pacientes e controles diferiram quanto a situação conjugal ($p=0,01$), 80% dos controles e cerca de 34% dos pacientes eram casados. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade ($p=0,69$), gênero ($p=0,19$), anos de estudo ($p=0,23$) e situação trabalhista ($p=0,71$) entre os grupos. Pacientes apresentaram pontuação média de $0,5 \pm 1,04$ na escala de Young e de $3,26 \pm 2,86$ na HAM-D, demonstrando que estavam em eutímia.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de comorbidades clínicas em pacientes e controles (HAS $p=0,18$; DM $p=0,25$; dislipidemia $p=0,12$; hipotireoidismo $p=0,08$). Os pacientes apresentaram IMC médio de $27,01 \pm 4,88$ kg/m². A maioria dos pacientes apresentava obesidade (31,43%) ou sobrepeso (31,43%). Apenas 37,14% dos pacientes eram eutróficos. A circunferência abdominal na população do sexo masculino era de $98,15 \pm 10,2$ cm e de $88,27 \pm 15,49$ cm na população do sexo feminino, indicando excesso de gordura abdominal em ambos os sexos.

Entre os pacientes, as comorbidades psiquiátricas mais prevalentes foram a dependência de álcool prévia (14,3%), seguida do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (8,6%) e da dependência de nicotina atual (8,6%). Apenas 9 pacientes foram questionados em relação à presença de sintomas psicóticos ao longo da vida. Em relação ao tratamento medicamentoso do TAB, 57,14% estavam em uso de mais de um estabilizador de humor. 71,4% dos pacientes estavam em uso de lítio (litemia média dos pacientes 0,69 mEq/L), 31,4% dos pacientes estavam em uso de ácido valpróico, 28,6% estavam em uso de antipsicóticos atípicos, 11,4% estavam em uso de benzodiazepínicos, 11,4% estavam em uso de antidepressivos, 8,4% estavam em uso de lamotrigina, 8,4% estavam em uso de carbamazepina.

5.2 Avaliação funcional

Na Tabela 2 apresentamos os resultados da avaliação funcional dos pacientes com TAB pela FAST.

Tabela 2 - Avaliação funcional de pacientes com TAB pela FAST

Domínios	Pacientes com TAB (N=35)
Autonomia [P50 (P25; P75)]	3 (1; 5)
Trabalho [P50 (P25; P75)]	3 (0; 7)
Cognição [P50 (P25; P75)]	4 (2; 7)
Finanças [P50 (P25; P75)]	0 (0; 2)
Relações interpessoais [P50 (P25; P75)]	2 (1; 6)
Lazer [P50 (P25; P75)]	2 (1; 4)
Total [P50 (P25; P75)]	15 (9; 24)

Abreviações: FAST: *Functioning Assessment Short Test*; N: sujeitos; P: percentil.

Na avaliação funcional pela FAST, 65,71% dos pacientes com TAB apresentaram pontuação total acima de 11 pontos, indicando alteração funcional. Os principais domínios comprometidos em relação a funcionalidade foram autonomia, trabalho e cognição. Os domínios finanças, relações interpessoais e lazer não apresentaram sugestão de alteração funcional na maioria dos pacientes.

Na Tabela 3 apresentamos os resultados da avaliação da capacidade funcional de pacientes com TAB e controles pela UPSA-1-BR.

Tabela 3 - Avaliação da capacidade funcional de pacientes com TAB e controles pela UPSA-1-BR

Domínios	Pacientes com TAB (N=35)	Controles (N=20)	Valor-p
Entendimento e planejamento [P50 (P25; P75)]	16 (13; 19)	18,5 (17; 20)	0,02 ¹
Habilidades financeiras [P50 (P25; P75)]	14 (12; 18)	18 (16; 18)	<0,001 ¹
Comunicação [P50 (P25; P75)]	13 (9;15)	18 (13,7; 18,75)	<0,001 ¹
Transporte [P50 (P25; P75)]	17 (13; 17)	20 (17; 20)	<0,001 ¹
Tarefas domésticas [P50 (P25; P75)]	20 (15; 20)	20 (15;20)	0,61 ¹
Total [P50 (P25; P75)]	76 (67; 84)	89 (83; 93,75)	<0,001¹

Abreviações: N: sujeitos; P: percentil; UPSA-1-BR: Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações; 1 – Teste de Mann-Whitney.

Na avaliação da capacidade funcional pela escala UPSA-1-BR, 42,86% dos pacientes com TAB obtiveram pontuação indicativa de alteração de capacidade funcional. Pacientes com TAB apresentaram pior capacidade funcional quando comparados a controles na pontuação total ($p < 0,001$) e nos domínios entendimento e planejamento ($p = 0,02$), habilidades financeiras ($p < 0,001$), comunicação ($p < 0,001$) e transporte ($p < 0,001$). Pacientes com TAB e controles não diferiram em relação ao domínio de desempenho em tarefas domésticas ($p = 0,61$).

5.3 Determinantes de funcionalidade e capacidade funcional

Visando avaliar quais fatores impactam na funcionalidade e na capacidade funcional de pacientes com TAB, realizamos uma análise da relação entre funcionalidade, capacidade funcional e comorbidades clínicas. Devido à baixa prevalência de DM e de comorbidades psiquiátricas na amostra, optamos por não realizar a análise estatística dos mesmos.

Na tabela abaixo apresentamos a análise das correlações entre as escalas UPSA-1-BR e FAST e características clínicas e sociodemográficas dos pacientes com TAB.

Tabela 4 - Correlação entre pontuações da UPSA-1-BR e características sócio-demográficas e clínicas de pacientes com TAB

	Idade ¹	Escolaridade ¹	Tempo de Doença ¹	IMC ¹	Circunferência Abdominal ¹	UPSA ¹	FAST ¹
Idade	---	- 0,059	0,668**	0,179	0,232	- 0,282	0,001
Escolaridade	- 0,059	---	- 0,156	- 0,134	- 0,232	0,411*	- 0,292
Tempo de Doença	0,668**	- 0,156	---	0,250	0,291	- 0,077	0,269
IMC	0,179	- 0,134	0,250	---	- 0,826**	0,058	0,103
Circunferência Abdominal	0,232	- 0,232	0,291	- 0,826**	---	0,109	0,129
UPSA	- 0,282	0,411*	- 0,077	0,058	0,109	---	- 0,120
FAST	0,001	- 0,292	0,269	0,103	0,129	- 0,120	---

Abreviações: UPSA-1-BR: Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações; IMC: índice de massa corporal. * p<0,05; ** p<0,01. 1- Teste de Spearman.

Na Tabela 5, apresentamos as correlações entre as medidas de funcionalidade e capacidade funcional pelas escalas FAST e UPSA-1-BR, respectivamente.

Tabela 5 - Correlações entre pontuações das escalas FAST e UPSA-1-BR

	UPSA	Entendimento e planejamento	Habilidades financeiras	Comunicação	Transporte	Tarefas domésticas
FAST	- 0,120	0,097	0,005	- 0,456**	- 0,181	- 0,101
Autonomia	- 0,164	- 0,281	0,120	- 0,315	- 0,194	- 0,125
Trabalho	- 0,131	0,037	- 0,128	- 0,366*	- 0,265	- 0,049
Cognição	- 0,46	0,266	0,061	- 0,363*	- 0,156	0,003
Finanças	0,025	- 0,061	0,301	- 0,033	- 0,079	0,039
Relações interpessoais	- 0,031	0,313	0,012	- 0,431**	0,078	- 0,021
Lazer	- 0,055	- 0,003	0,026	- 0,277	0,040	- 0,023

Abreviações: FAST: *Functioning Assessment Short Test*; UPSA: Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações; * p<0,05; ** p<0,01.

O único domínio da UPSA-1-BR que se correlacionou com a FAST foi o de comunicação. Houve correlação negativa com a pontuação total ($\rho = -0,456$; $p=0,003$) e com os domínios de trabalho ($\rho = -0,366$; $p=0,03$), de cognição ($\rho = -0,363$, $p=0,03$) e de relações interpessoais ($\rho = -0,431$; $p=0,01$). A correlação negativa entre as escalas era esperada, uma vez que na FAST pontuações maiores indicam maior comprometimento funcional, enquanto na UPSA-1-BR, quanto maior a pontuação, menor será o comprometimento capacidade funcional.

5.4 Avaliação cognitiva

Dos 24 pacientes que possuíam avaliação cognitivas, três pacientes obtiveram pontuação abaixo do ponto de corte no MEEM e foram excluídos das subseqüentes análises (BRUCKI *et al.*,2003; KOCHHANN *et al.*, 2010). Neste tópico apresentaremos a caracterização de 21 pacientes com TAB que possuíam avaliação cognitiva e a relação da cognição dos pacientes com a funcionalidade e a capacidade funcional.

Tabela 6 - Dados sociodemográficos e clínicos de pacientes com avaliação cognitiva dos pacientes com TAB

	Pacientes com TAB (N=21)
Idade em anos [P50 (P25; P75)]	48,1 (38; 58)
Sexo, feminino [N (%)]	12 (57,1)
Educação (anos) [P50 (P25; P75)]	12 (11; 15)
Situação conjugal [N (%)]	---
Solteiro	9 (42,9)
Casado	7 (33,3)
Divorciado	4 (19)
Viúvo	0 (0)
Não informado	1 (4,8)
Situação trabalhista [N (%)]	---
Desempregado	4 (19)
Trabalhando	15 (71,4)
Aposentado	1 (4,8)
Não informado	1 (4,8)
Tempo de doença [P50 (P25; P75)]	24 (11, 37)
Young [P50 (P25; P75)]	0 (0; 0)
HAM-D [P50 (P25; P75)]	2 (2; 2)
HAS [N (%)]	8 (38,1)
DM [N (%)]	2 (9,5)
Dislipidemia [N (%)]	9 (42,9)
Hipotireoidismo [N (%)]	3 (14,3)
IMC (kg/m ²) [P50 (P25; P75)]	27,3 (24,2; 31,3)
Eutrófico [N (%)]	8 (38,1)
Sobrepeso [N (%)]	6 (28,6)
Obesidade [N (%)]	7 (33,3)
Circunferência abdominal (cm)	---
Gênero Masculino	96,77 (13,64)
Gênero Feminino	90,17 (15,65)
TAG [N (%)]	3 (14,3)
Fobia social [N (%)]	1 (4,8)
Agorafobia [N (%)]	2 (9,5)
Dependência de álcool [N (%)]	---
Prévia	2 (9,5)
Atual	1 (4,8)
Dependência de nicotina [N (%)]	---
Prévio	2 (9,5)
Atual	3 (14,3)

Abreviações: N: sujeitos. P: percentil; Young: Escala de Mania de Young; HAM-D: Escala da Depressão de Hamilton; M: média; DP: desvio-padrão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de massa corporal; TAG: transtorno de ansiedade generalizada.

A distribuição sociodemográfica é apresentada na Tabela 6. A mediana de idade foi de 48,1 anos, a maioria era do sexo feminino (57,1%) e a mediana dos anos de estudo foi de 12 anos. 42,9% se declarou solteiro, 33,3% casado e 19% se declarou divorciado. Em relação à situação trabalhista, 71,4% encontravam-se empregados, 19% desempregados e 4,8%

aposentados. As medianas de pontuação das escalas Young e HAM-D foram de 0 e 2, respectivamente, indicado que todos estavam em eutímia.

Em relação às comorbidades clínicas, 38,1% dos pacientes apresentavam o diagnóstico de HAS, 9,5% de DM, 42,9% de dislipidemia e 14,3% de hipotireoidismo. A mediana de IMC da amostra foi de 27,3kg/m² e a maioria era obeso (33,3%) ou tinha sobrepeso (28,6%). Apenas 38,1% eram eutróficos. A circunferência abdominal média no sexo feminino foi de 90,17cm e no sexo masculino foi de 96,77cm, indicando um excesso de gordura abdominal em ambos os sexos. Em relação às comorbidades psiquiátricas, as mais prevalentes foram TAG (14,3%) e dependência de nicotina atual (12,5%), seguidos por agorafobia, dependência de nicotina prévia e dependência de álcool prévia (9,5% cada), dependência de álcool atual e fobia social (4,2% cada).

5.4.1 Avaliação funcional e de capacidade funcional

Na Tabela 7 apresentamos a avaliação da funcionalidade e da capacidade funcional dos pacientes com TAB que possuíam avaliação cognitiva.

Tabela 7 - Avaliação funcional e de capacidade funcional de pacientes com TAB pela FAST e UPSA-1-BR

Domínios	Pacientes com TAB (N=21)
FAST [P50 (P25; P75)]	19 (8,5; 25,5)
Autonomia [P50 (P25; P75)]	4 (2; 5,5)
Trabalho [P50 (P25; P75)]	2 (0; 5)
Cognição [P50 (P25; P75)]	4 (1,5; 6,5)
Finanças [P50 (P25; P75)]	0 (0; 1,5)
Relações interpessoais [P50 (P25; P75)]	3 (1; 7,5)
Lazer [P50 (P25; P75)]	3 (1; 4)
UPSA-1-BR [P50 (P25; P75)]	78 (68; 85)
Entendimento e planejamento [P50 (P25; P75)]	16 (15; 18,5)
Habilidades financeiras [P50 (P25; P75)]	16 (12; 17)
Comunicação [P50 (P25; P75)]	13 (9; 14)
Transporte [P50 (P25; P75)]	17 (13,5; 17)
Tarefas domésticas [P50 (P25; P75)]	20 (15; 20)

Abreviações: FAST: *Functioning Assessment Short Test*; UPSA-1-BR: Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações; N: sujeitos; P: percentil.

Na avaliação funcional pela FAST, 61,9% dos pacientes apresentaram pontuação total acima de 11 pontos, indicando limitação funcional. Os principais domínios comprometidos em relação à funcionalidade foram autonomia, trabalho e cognição. Os domínios finanças, relações interpessoais e lazer não apresentaram valores indicativos de limitação funcional. Na avaliação

de capacidade funcional pela UPSA-1-BR, aproximadamente 43% dos pacientes apresentaram pontuações menores ou iguais a 75, indicando limitação de capacidade funcional. Em 7 pacientes que apresentaram limitação funcional pela FAST, não foi identificado perda de capacidade funcional na UPSA-1-BR. Apenas 3 pacientes com perda de capacidade funcional pela UPSA não apresentaram alteração funcional pela FAST.

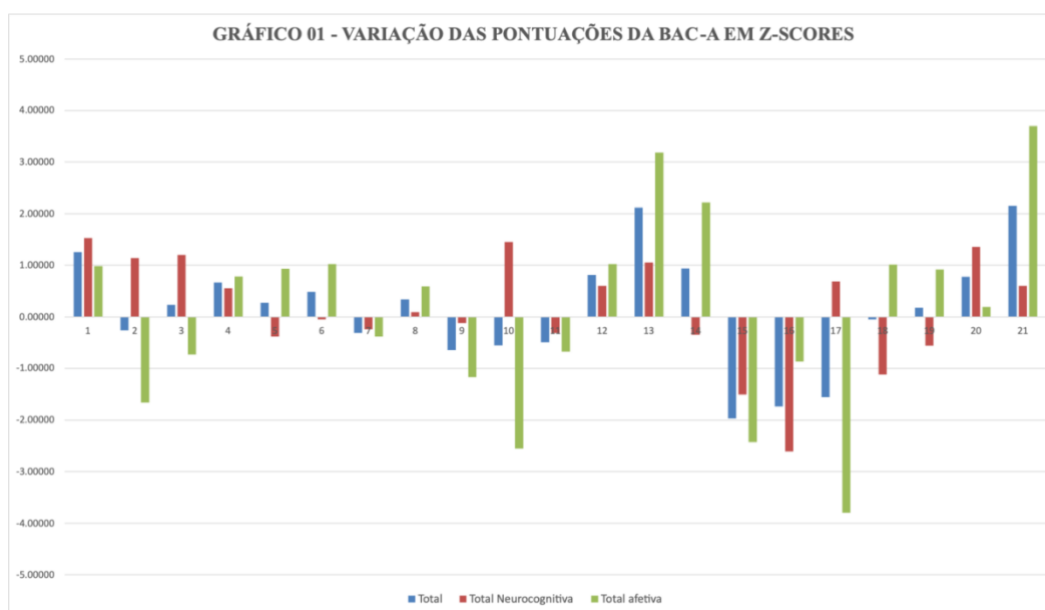
5.4.2 Avaliação cognitiva

Nesse tópico, utilizamos a avaliação cognitiva que estava disponível para 21 pacientes para avaliar se há relação entre a cognição, a funcionalidade e a capacidade funcional no TAB.

Tabela 8 - Avaliação cognitiva pelo MEEM e pela BAC-A

	Média (DP)	Mediana (P25; P75)	Mínimo	Máximo
MEEM	26,19 (1,56)	26,5 (25; 28)	24	29
BAC-A	51,14 (16,48)	45 (42,5; 57,5)	25	100
Memória verbal	35,52 (7,52)	38 (29,5; 41)	21	47
Fichas	62,67 (17,39)	59 (47; 78)	38	95
Interferência afetiva	---	---	---	---
1 Palavras afetivas	2,43 (1,21)	2 (2; 3)	0	5
1 Palavras não-afetivas	3,85 (1,62)	4 (3; 4,5)	1	8
2 Palavras afetivas	4,67 (1,49)	5 (3,5; 6)	2	7
2 Palavras não-afetivas	4,52 (1,72)	5 (3; 6)	2	7
3 Palavras afetivas	5,24 (1,45)	5 (4; 6,5)	6	8
3 Palavras não-afetivas	5,52 (1,80)	5 (4; 6,5)	2	10
4 Palavras não-afetivas	5,24 (1,55)	5 (4; 6)	3	9
5 Palavras afetivas	3,76 (1,73)	4 (2,5; 5)	1	7
Dígitos	15,38 (4,41)	15 (12; 18,5)	6	22
Fluência verbal	---	---	---	---
Animais	15,95 (3,47)	15 (14; 18,5)	9	24
Palavras com F	11,14 (4,82)	11 (8,5; 15,5)	1	19
Palavras com S	9,24 (4,24)	9 (6; 14)	2	17
Símbolos	29,57 (11,72)	29 (24,5; 37)	2	48
Torre de Londres	14,33 (5,23)	15 (10,5; 18,5)	1	22
Interferência afetiva:	---	---	---	---
reconhecimento atrasado				
Palavras afetivas	17,81 (3,40)	18 (18; 19)	5	23
Palavras não-afetivas	17,48 (4,42)	20 (16,5; 20)	4	21
Alarmes falsos afetivos	2,96 (4,06)	2 (1; 2)	0	17
Alarmes falsos não-afetivos	2,14 (3)	1 (0; 3)	0	9
Stroop	---	---	---	---
Cores	31,05 (7,01)	31 (29; 33)	13	48
Palavras com cores neutras	28,05 (6,02)	27 (25; 32)	13	39
Palavras com cores afetivas	28,57 (6,19)	29 (25,5; 32,5)	16	41
Palavras neutras	44,52 (11,66)	43 (35,5; 54)	20	63

Abreviações: DP: desvio-padrão; P: percentil; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; BAC-A: Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos.



A média dos pacientes no MEEM foi de $26,29 \pm 2,22$ na amostra analisada. No gráfico 01 apresentamos a variação da pontuação dos domínios neurocognitivos (média dos z-scores dos testes memória verbal, tarefa motora com fichas, sequenciamento de dígitos, fluência verbal, Torre de Londres e símbolos), afetivos (média dos z-scores dos testes teste de interferência afetiva, teste de interferência afetiva: reconhecimento atrasado e Stroop) e a pontuação total da BAC-A em z-scores. Podemos observar que houve uma maior variação das pontuações do domínio afetivo ($DP = 1,85$) em relação à média total da amostra. Os desvios-padrão da pontuação total e do domínio neurocognitivo foram de 1,09 e 1,05, respectivamente.

Para avaliar se há influência da cognição na funcionalidade ou na capacidade funcional dos pacientes com TAB, calculamos a correlação das avaliações cognitivas com as escalas FAST e UPSA-1-BR, respectivamente, e apresentamos os resultados na Tabela 9. A capacidade funcional medida pela UPSA-1-BR se correlacionou positivamente com os domínios neurocognitivos ($r = 0,488$; $p = 0,025$) da BAC-A. Não houve correlação com a FAST total e os subdomínios da BAC-A ou com o MEEM.

Tabela 9 - Correlação entre avaliação cognitiva pelo MEEM e pela BAC-A com as escalas de funcionalidade FAST e UPSA-1-BR

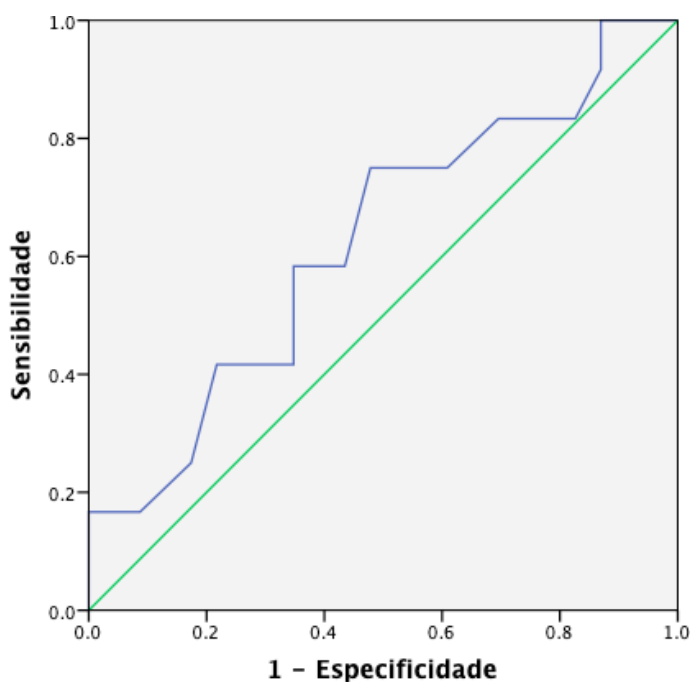
	UPSA-1-BR ¹	FAST ¹
MEEM	0,275	- 0,192
BAC-A desempenho global	0,295	- 0,148
BAC-A domínios neurocognitivos	0,488*	- 0,230
BAC-A domínios afetivos	0,066	- 0,037

Abreviações: BAC-A: Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos; MEEM: Mini Exame do Estado Mental FAST: *Functioning Assessment Short Test*; UPSA-1-BR: Avaliação de Habilidades Baseada em Interpretação de Situações. 1– Teste de correlação de Pearson.

5.5 Comparação da funcionalidade e capacidade funcional no TAB

Neste tópico apresentamos a comparação das pontuações da UPSA-1-BR com o ponto de corte da FAST para determinar a capacidade de avaliação de capacidade funcional da UPSA-1-BR em pacientes com TAB em relação à funcionalidade medida de pela FAST. A área sobre a curva ROC representa a probabilidade de um escore escolhido de forma aleatória na UPSA-1-BR corresponder à uma pontuação > 11 na FAST. Como representado na FIGURA 01, a área sobre a curva ROC foi de 0,625 (IC 95% 0,42 – 0,87), representando uma acurácia de média a alta para a UPSA-1-BR em comparação com a FAST. Ou seja, existe uma chance de 42% a 87% de que um paciente com prejuízo na capacidade funcional, também apresentar comprometimento na funcionalidade. Na pontuação de 75,5 foram encontrados valores máximos de sensibilidade (75%) e de especificidade de (52,2%).

Figura 1 - Curva ROC para a pontuação da UPSA-1-BR



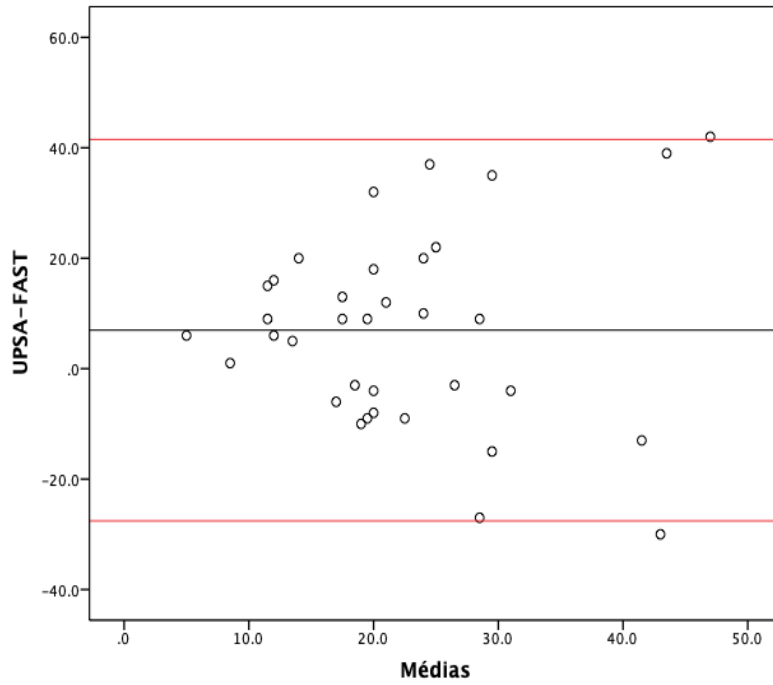
5.6 Concordância entre as escalas FAST e UPSA-1-BR

Neste tópico avaliaremos a concordância entre as escalas FAST e UPSA-1-BR. Na amostra analisada, 74,3% dos pacientes apresentaram alterações de funcionalidade e 42,9% de capacidade funcional. No entanto, 47,8% dos pacientes que apresentaram alteração de funcionalidade não apresentaram alteração de capacidade funcional, enquanto 20% dos que apresentaram alteração de capacidade funcional não apresentaram alteração de funcionalidade. Para avaliar se os conceitos de capacidade funcional e funcionalidade são igualmente prováveis, realizamos o teste de McNemar. Pode-se concluir que existe relação entre alterações de funcionais e de capacidade funcional (teste de McNemar: $p=0,06$).

Também realizamos o teste de concordância de Kappa, para verificar se os pacientes que apresentam alteração na capacidade funcional são os mesmos que apresentam alterações funcionais. O valor de Kappa observado foi igual a 0,2, indicando baixa concordância entre os métodos, ou seja, há muitos pacientes que apresentam alteração funcional em apenas uma das avaliações.

A média das diferenças entre as pontuações da UPSA e da FAST é igual a 7. Nota-se que com o aumento dos valores médios observados nas escalas, maior a distância entre os métodos (Figura 02). Com isso, sugere-se que para pacientes com baixas pontuações os métodos não se diferenciam tanto, mas para pacientes com maiores pontuações os métodos se diferenciam bastante, sendo ambos necessários para a avaliação.

Gráfico 2 – Gráfico de Blend-Altman para a média das diferenças entre as pontuações da UPSA e da FAST



6 DISCUSSÃO

Este trabalho foi realizado com pacientes com TAB em acompanhamento em ambulatório especializado no tratamento de transtornos de humor. É um estudo transversal, com o objetivo de avaliar se a funcionalidade e a capacidade funcional de pacientes com TAB são influenciadas pela presença de comorbidades clínicas como a HAS, a dislipidemia e a DM. Além disso, também foram avaliados se fatores clínicos, psiquiátricos e sociodemográficos atuam como determinantes de funcionalidade e se a capacidade funcional de pacientes com TAB pode ser avaliada por meio da UPSA. A amostra foi composta de 35 pacientes em eutímia e 20 controles. Os controles utilizados nesse estudo apresentaram como características serem uma população composta principalmente por mulheres, com mediana de idade de 40 anos, alto nível de escolaridade, em sua maior frequência casadas e em sua maioria exerciam algum tipo de exercício laboral.

Os pacientes bipolares incluídos no estudo apresentavam como característica serem uma população composta principalmente por mulheres, mediana de idade de 51 anos, alto nível de escolaridade, em sua maior frequência solteiras. Esses dados estão em concordância com o relatado na literatura (MERIKANGAS *et al.*, 2011). Aproximadamente 63% exerciam algum tipo de exercício laboral. A taxa de desemprego da nossa amostra está de acordo com o relatado na literatura entre 45% e 65,5%, para a faixa etária e escolaridade pacientes com TAB (MAUSBACH *et al.*, 2010, HOLM *et al.*, 2021).

A comorbidade clínica mais prevalente nos pacientes foi a dislipidemia (34,3%), seguida de HAS (31,4%) e DM (8,6%). A maioria dos pacientes eram obesos ou tinham sobrepeso, e tanto homens quanto mulheres apresentavam excesso de gordura abdominal. Esses dados são concordantes com o descrito na literatura recente para TAB com a prevalência de dislipidemia variando entre 10,6% (PAN *et al.*, 2016) e 75% (PRIETO *et al.*, 2016), de HAS variando entre 8,8% (HAYES *et al.*, 2016) a 49% (LEVIN *et al.*, 2016), de DM entre 4% (MARIPUU *et al.*, 2016) e 53,8% (MANSUR *et al.*, 2016). Como não foram avaliados em nossos controles a presença de comorbidades clínicas, optamos por comparar os dados com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), que demonstra que a prevalência de dislipidemia, HAS e DM na população brasileira é de 46,6%, 20,3% e 5%, respectivamente, para a faixa etária de 30-59 anos (PNS, 2013; LOTUFO *et al.*, 2017), demonstrando que nossos pacientes possuíam maior frequência de comorbidades relacionadas a risco cardiometabólico que a população brasileira comparado com a mesma idade. Em relação a dislipidemia, observamos que há uma menor frequência na população de pacientes com TAB em nossa amostra quando comparados

à população brasileira. Uma possível explicação para a maior taxa de dislipidemia na população geral são as baixas taxas de conscientização, tratamento e controle da doença em brasileiros, de 58.1% e 42.3%, respectivamente (LOTUFO *et al.*, 2017). Por sua vez, os pacientes com TAB incluídos nesse estudo mantêm acompanhamento regular recebendo orientação e tratamento quando necessário, podendo por isso superar os fatores de risco relatados para essa população (HSU *et al.*, 2015; HUANG *et al.*, 2018; KALELIOGLU *et al.*, 2017).

Em relação às comorbidades psiquiátricas, 14,3% dos pacientes apresentava dependência de álcool prévia, 8,6% TAG e 8,6% dependência de nicotina atual. A prevalência dos transtornos psiquiátricos na amostra foi menor do que o descrito pela literatura (YAPICI ESER *et al.*, 2018; KRISHNAN, 2005). A presença de histórico de sintomas psicóticos ao longo da vida é uma importante variável na avaliação funcional de pacientes bipolares (BONÍN *et al.*, 2019; JIMÉNEZ-LOPEZ *et al.*, 2019; SONI *et al.*, 2018). No entanto, não possuíamos dados suficientes sobre história de sintomas psicóticos na amostra, por isso não foi possível realizar essa análise no presente estudo.

Quanto à avaliação de funcionalidade, a mediana da pontuação dos pacientes com TAB na FAST foi de 15 pontos e 65,71% dos pacientes apresentaram pontuações que sugerem alteração funcional. Os domínios mais comprometidos foram autonomia, trabalho e cognição. Esses dados são consistentes com outros estudos que relatam que aproximadamente 60% dos pacientes com TAB apresentam alteração funcional (BONNÍN *et al.*, 2018; SOLÉ *et al.*, 2018). A maioria dos pacientes de nossa amostra apresentaram alteração funcional de leve a moderada. Os pacientes com alteração funcional leve apresentam comprometimento em áreas de funcionamento como conflitos interpessoais intermitentes e ligeiras dificuldades no trabalho ou estudo. Os pacientes com alteração moderada apresentam dificuldades moderadas na maioria das áreas: desemprego; baixo desempenho no trabalho; dificuldades em relacionamentos interpessoais; e dificuldades para viver de forma independente (BONNÍN *et al.*, 2018). Por muito tempo, acreditou-se que pacientes com o curso mais grave do TAB apresentavam pior funcionalidade. Atualmente, 30% dos pacientes com remissão total dos sintomas de humor apresentam recuperação do nível funcional (GITLIN e MIKLOWITZ, 2017). A avaliação funcional de pacientes com TAB em eutimia destaca a necessidade da abordagem dessas alterações no tratamento, uma vez que mesmo alterações consideradas leves podem levar a problemas nas relações sociais e no trabalho. Além disso, considerando que o TAB atinge principalmente a população em idade economicamente ativa, a recuperação funcional desses pacientes pode gerar uma redução de custos indiretos em saúde (BESSONOVA *et al.*, 2020)

Aproximadamente 43% dos pacientes apresentaram limitação da capacidade funcional. Pacientes com TAB apresentaram pior desempenho na UPSA total e nos domínios entendimento e planejamento, habilidades financeiras, comunicação e transporte. De maneira similar, um estudo que avaliou pacientes eutímicos com TAB tipo I e II demonstrou pior desempenho do que controles na UPSA (78,5 (\pm 14,1) e 92,6 (\pm 5,8), respectivamente) (DEPP *et al.*, 2009). No presente estudo, foram incluídos apenas pacientes adultos jovens com TAB em eutimia, fato que corrobora a hipótese de que a capacidade funcional está associada ao TAB mesmo em eutimia.

Esse é o primeiro estudo a comparar as escalas FAST e UPSA e seus domínios em pacientes com TAB. O domínio de comunicação da UPSA-1-BR foi o único que se associou, de forma negativa, à FAST e seus domínios de trabalho, cognição e relações interpessoais. De forma semelhante, correlações fracas entre UPSA e GAF foram encontradas nos processos de validação da UPSA para TAB (GARCIA-PORTILLA *et al.*, 2013) e esquizofrenia (GARCIA-PORTILLA *et al.*, 2013; MANTOVANI *et al.*, 2015b). Esse resultado era esperado e corrobora o entendimento de que os conceitos de funcionalidade e capacidade funcional são relacionados, mas distintos entre si.

Em relação à avaliação cognitiva, apenas os domínios neurocognitivos da BAC-A se correlacionaram com a capacidade funcional, sugerindo pouca influência dos domínios afetivos da cognição. Em concordância, outros estudos demonstraram a associação entre cognição e a capacidade funcional global (OTT *et al.*, 2019) e o domínio de habilidades financeiras (HUANG *et al.*, 2020). Os domínios cognitivos aprendizado verbal e memória foram relacionados ao domínio de comunicação da capacidade funcional em pacientes com TAB (ALLEN *et al.*, 2014). É importante destacar que os domínios afetivos da cognição da BAC-A avaliam o impacto das alterações emocionais na performance cognitiva (KEEFE *et al.*, 2014) e não tem relação com os sintomas de humor do TAB. O nosso estudo é o primeiro a avaliar a influência dos domínios afetivos da cognição na capacidade funcional e corrobora a hipótese de que a afetividade não interfere na capacidade da realização de determinada ação (BOWIE *et al.*, 2010), uma vez que mesmo apresentando piores resultados nos domínios afetivos do que nos domínios neurocognitivos da BAC-A, não houve influência da cognição afetiva na capacidade funcional.

Nenhuma das avaliações cognitivas se associaram com a funcionalidade global avaliadas pela FAST. Considerando que a funcionalidade é um construto mais influenciado por macro determinantes, como fatores sociodemográficos, e a capacidade funcional é menos influenciada por fatores externos (MANTOVANI *et al.*, 2015b), é compreensível uma relação

mais forte entre cognição e capacidade funcional do que com a funcionalidade. Uma revisão sistemática de 21 estudos avaliando o impacto de alterações cognitivas na funcionalidade de pacientes com TAB sugere uma relação consistente entre os domínios social e ocupacional da funcionalidade e a performance cognitiva, enquanto a funcionalidade global apresenta resultados menos consistentes na relação com a função cognitiva (BAUNE e MALHI, 2015). No presente estudo não realizamos a avaliação da cognição em relação aos domínios de funcionalidade. Um estudo longitudinal que fez esta avaliação demonstrou que os pacientes com TAB apresentaram alterações funcionais em todas as fases da doença com maior impacto durante os episódios de humor (MALHI *et al.*, 2007).

Este é o primeiro estudo a avaliar a concordância entre as medidas de funcionalidade e capacidade funcional em pacientes com TAB. A chance de um paciente que apresenta alteração funcional também apresentar alguma alteração de capacidade funcional está entre 42% a 87%, sendo os valores máximos de sensibilidade (75%) e de especificidade de (52,2%) encontrados na pontuação de 75. Devido a baixa concordância entre as duas escalas, muitos pacientes apresentam alteração funcional em apenas uma das avaliações, demonstrando quando usadas em conjunto, a FAST e a UPSA podem ser importantes ferramentas na detecção de alterações funcionais de pacientes com TAB no dia a dia. A avaliação funcional dos pacientes psiquiátricos é um importante passo para a reintegração desses pacientes na sociedade e consequente redução do estigma carregado pelo diagnóstico psiquiátrico.

O nosso estudo apresenta várias limitações. Primeiro, o design transversal não permite tirar conclusões sobre a causalidade das associações encontradas. Em segundo lugar, o pequeno tamanho da amostra analisada, em parte devido à necessidade da interrupção da coleta de dados devido a pandemia do COVID-19, dificulta a generalização dos resultados encontrados para toda a população de pacientes com TAB. Soma-se a isso o fato de os pacientes atendidos em serviço especializado em geral apresentam curso mais grave do transtorno de humor do que aqueles tratados na atenção primária, logo os resultados são representativos apenas dessa população. Outro problema é o fato de que os controles, apesar de pareados, não tiveram dados coletados de funcionalidade e cognição, o que inviabilizou a comparação entre pacientes e controles em alguns casos. Por fim, ainda há poucos estudos que avaliam a presença de comorbidades e sua influência na funcionalidade e na capacidade funcional de pacientes com TAB, sendo o nosso estudo mais uma contribuição para o assunto. Mais estudos transversais e longitudinais devem ser realizados para uma melhor compreensão da interação entre esses fatores.

7 CONCLUSÃO

- Pacientes com TAB apresentam capacidade funcional comprometida em relação a controles.
- Entre as comorbidades clínicas avaliadas, apenas a dislipidemia se associou à capacidade funcional e à funcionalidade.
- Em relação à cognição, apenas os domínios neurocognitivos se correlacionaram à capacidade funcional. Não houve correlação entre capacidade funcional e os domínios afetivos da cognição, sendo mais uma evidência de que a afetividade não interfere na capacidade da realização de determinada ação. Não houve influência da cognição na funcionalidade global.
- As escalas FAST e UPSA apresentam concordância de média a alta intensidade na avaliação de pacientes com TAB.
- A UPSA é capaz de avaliar a capacidade funcional em pacientes com TAB.

8 REFERÊNCIAS

- AGITA, A., ALSAGAFF, M. T. Inflammation, Immunity, and Hypertension. **Acta medica Indonesiana**, [s.l.], v. 49, n. 2, p. 158–165, abr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790231/>. Acesso em: 16 mar 2021.
- ALLEN, D. N.; BELLO, D. T.; THALER, N. S. Neurocognitive predictors of performance-based functional capacity in bipolar disorder. **Journal of Neuropsychology**, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 159–171, set. 2015. Disponível em: <https://bpspsychub.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnp.12042>>. Acesso em: 4 maio 2021.
- ALTAMURA, A. C. *et al.* An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 261, n. 7, p. 489–508, out. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21331479/>>. Acesso em: 16 mar. 2021.
- DE CARVALHO, G. A.; SILVA PEREZ, C. L.; STERIAN WARD, L. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.], v. 57, n. 3, p. 193–204, abr. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681265/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.
- AMARE, A. T. *et al.* The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: A systematic review of genome wide and candidate gene studies. **Translational Psychiatry**, [s.l.], v. 7, n. 1, jan. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117839/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. S13–S28, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>>. Acesso em: 8 maio 2021.
- AMERICAN PSYCIATRIC ASSOCIATION: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**, Third edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 1980.
- AMERICAN PSYCIATRIC ASSOCIATION: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**, Fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [São Paulo], v. 22, n. 3, p. 106-115, set. 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- BAI, Y. M. *et al.* Metabolic syndrome and adverse clinical outcomes in patients with bipolar disorder. **BMC Psychiatry**, [s.l.], v. 16, n. 1, dez. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27978821/>>. Acesso em: 23 mar 2021
- BAUNE, B. T.; MALHI, G. S. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.],

v. 17, p. 41–55, dez. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688289/>>. Acesso em: 6 maio 2021.

BELVEDERI MURRI, M. *et al.* The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 63, p. 327–342, jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547798/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

BESSONOVA, Leona *et al.* The economic burden of bipolar disorder in the United States: A systematic literature review. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, [s.l.], v. 12, p. 481–497, set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982338/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

BEYER, J. L. An Evidence-Based Medicine Strategy for Achieving Remission in Bipolar Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 69, n. suppl 3, p. 0–0, mai. 2008. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/jcp/bipolar/evidence-based-medicine-strategy-achieving-remission>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

BIRCHWOOD, M. *et al.* The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. **British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 157, n. 1, p. 853–859, dez. 1990. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2289094/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

BONGIORNO, D. M. *et al.* Comorbid psychiatric disease is associated with lower rates of thrombolysis in ischemic stroke. **Stroke**, [s.l.], v. 49, n. 3, p. 738–740, mar. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829001/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

BONNÍN, C. M. *et al.* Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 240, p. 57–62, nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053684/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

BONNÍN, C. M. *et al.* Lifetime Psychotic Symptoms, Subthreshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder. **Journal of clinical medicine**. [s.l.], v. 8, n. 7, p.1046, Jul 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323795/>>. Acesso em: 23 Mar 2021.

BOWIE, C. R. *et al.* Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: A comparison of schizophrenia and bipolar disorder. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 167, n. 9, p. 1116–1124, set. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694770/>>. Acesso em: 6 maio 2021.

BRENTA, G. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 57, n. 4, abr. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_03.pdf>. Acesso em: 3 fev. 2021.

BROWN, N. C.; ANDREAZZA, A. C.; YOUNG, L. T. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 218, n. 1–2, p. 61–68, ago. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794031/>>. Acesso em: 23 Mar 2021.

BROWN, R. T. *et al.* Functional impairment and decline in middle age a cohort study. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 167, n. 11, p. 761–768, dez. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132150/>>. Acesso em: 25 Mar 2021.

BROWN, R. T.; COVINSKY, K. E. Moving prevention of functional impairment upstream: is middle age an ideal time for intervention? **Women's Midlife Health**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 4, dez. 2020. Disponível em: <<https://womensmidlifehealthjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40695-020-00054-z>>. Acesso em: 25 Mar 2021.

BRUCKI, S. M.D. *et al.* Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s.l.], v. 61, n. 3 B, p. 777–781, set. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000500014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 23 abr. 2021.

CACILHAS, A. A. *et al.* Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. **Value in Health**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 624–627, jun. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19900260/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

CALDERÓN-LARRAÑAGA, A. *et al.* Multimorbidity and functional impairment–bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. **Journal of Internal Medicine**, [s.l.], v. 285, n. 3, p. 255–271, mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357990/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

CALKIN, C. V. *et al.* The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders. **Annals of Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 171–181, mar. 2013. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2012.687835>>. Acesso em: 23 Mar 2021.

CALKIN, C. V. *et al.* Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. **British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 206, n. 1, p. 52–57, jan. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323142/>>. Acesso em: 23 Mar 2021.

CATAPANO, A. L.; PIRILLO, A.; NORATA, G. D. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. **British Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 174, n. 22, p. 3973–3985, nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369752/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

CHAKER, L. *et al.* Hypothyroidism. **The Lancet**. [s.l.] v. 390, n. 10101, p. 1550-1562, set. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

CHEN, Maxine *et al.* Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 194–214, mai. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887632/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

CHEN, P. H. *et al.* Dysregulation of glucose metabolism since young adulthood increases the risk of cardiovascular diseases in patients with bipolar disorder. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, [s.l.], v. 33, n. 12, p. 630–636, dez. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132553/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

COMES, M. *et al.* Functional impairment in older adults with bipolar disorder. **Journal of Nervous and Mental Disease**, [s.l.], v. 205, n. 6, p. 443–447, jun 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459727/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

CORRELL, C. U. *et al.* Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. **World Psychiatry**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 119–136, jun 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26043321/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

DECKER, L.; VINBERG, M. Ability to perform Activities of Daily Living among patients with bipolar disorder in remission. **Edorium Journal of Disability and Rehabilitation**, [s.l.], v. 3, p. 3, set. 2017. Disponível em: <<https://www.ejdisabilityrehabilitation.com/archive/2017-archive/2017-articles-archive/100033D05LD2017-decker/100033D05LD2017-decker.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

DE MELO, L. G. P. *et al.* Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 78, p. 34–50, abr. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438472/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

DEPP, C. A. *et al.* Performance-based and subjective measures of functioning in middle-aged and older adults with bipolar disorder. **The Journal of nervous and mental disease**, [s.l.], v. 197, n. 7, p. 471–475, jul. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597353/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

EHRET, M J; SOPKO, M; LEMIEUX, T. Focus on lurasidone: A new atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia. **Formulary**, [s.l.], v. 45, n. 10, p. 313–317, nov. 2010. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L361081730&from=export>>. Acesso em: 6 mai. 2021.

FERRARI, A. J. *et al.* The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 440–450, ago. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566286/>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

FIEDOROWICZ, J. G. *et al.* Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. **Annals of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 131–137, ago. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633739/>>. Acesso em: 05 abr. 2021.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202204/>>. Acesso em: 8 mai. 2021.

FREITAS, R. S. *et al.* Functional capacity and associated factors in the elderly: a population study. **Acta Paulista de Enfermagem**, [São Paulo], v. 25, n. 6, p. 933-939, mai. 2012.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000600017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 mai. 2021.

GARCIA-PORTILLA, M. P. *et al.* Validation of a European Spanish-version of the University of California performance Skills Assessment (Sp-UPSA) in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 150, n. 2–3, p. 421–426, nov. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24055246/>>. Acesso em: 4 maio 2021.

GARVEY, W. T. *et al.* American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, [s.l.], v. 22, p. 1–203, jul. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27219496/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GAZALLE, F. K. *et al.* Bipolar depression: the importance of being on remission. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 93-96, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000200004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GITLIN, M. J.; MIKLOWITZ, D. J. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 209, p. 147–154, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213058/>>. Acesso em: 29 abr. 2021.

GLAHN, D. C. *et al.* Reduced educational attainment in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 92, n. 2–3, p. 309–312, jun. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16524631/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GOLD, L. H. DSM-5 and the Assessment of Functioning: The World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). **Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online**, [s.l.], v. 42, n. 2, jun. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24986344/>>. Acesso em: 5 mar. 2021.

GOLDSTEIN, B. I. *et al.* Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. **Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 76, n. 2, p. 163–169, fev. 2015a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742203/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GOLDSTEIN, B. I. *et al.* Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, [s.l.], v. 132, n. 10, p. 965–986, set. 2015b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260736/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GOLDSTEIN, B. I. Bipolar Disorder and the Vascular System: Mechanisms and New Prevention Opportunities. **Canadian Journal of Cardiology**, [s.l.], v. 33, n. 12, p. 1565–1576, dez. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173599/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GRANDE, I. *et al.* Bipolar disorder. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10027, p. 1561–1572, abr. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388529/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

GUPTA, M. *et al.* Functional outcomes in schizophrenia: Understanding the competence-performance discrepancy. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, n. 2, p. 205–211, 1 fev. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944429/>>. Acesso em: 13 Abr 2021.

GONTIJO GUERRA, S.; BERBICHE, D.; VASILADIS, H. M. Changes in instrumental activities of daily living functioning associated with concurrent common mental disorders and physical multimorbidity in older adults. **Disability and Rehabilitation**, [s.l.], abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255362/>>. Acesso em: 29 abr. 2021.

GROVER, S. *et al.* Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. **Asian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 47, nov. 2020. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003845338&from=export>>. Acesso em: 6 maio 2021.

GRUNDY, S. M. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, [s.l.], v. 139, n. 25, p. E1082–E1143, jun. 2019. Disponível em: <<http://ahajournals.org>>. Acesso em: 8 maio 2021.

GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. **Hypertension**, [s.l.], v. 70, n. 4, p. 660–667, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784646/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

HAKULINEN, C. *et al.* Bipolar disorder and depression in early adulthood and long-term employment, income, and educational attainment: A nationwide cohort study of 2,390,127 individuals. **Depression and Anxiety**, [s.l.], v. 36, n. 11, p. 1080–1088, nov. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508865/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

HALIM, M.; HALIM, A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 1165–1172, mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336460/>>. Acesso em: 1 mar. 2021

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 56–62, fev. 1960. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14399272/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

HARRISON, P. J.; GEDDES, J. R.; TUNBRIDGE, E. M. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. **Trends in Neurosciences**. [s.l.], v. 41, n. 1, p. 18-30, Jan. 2018. Elsevier Ltd. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169634/>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

- HARO, J. M. *et al.* Patient-reported depression severity and cognitive symptoms as determinants of functioning in patients with major depressive disorder: A secondary analysis of the 2-year prospective PERFORM study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s.l.], v. 15, p. 2313–2323, ago. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616147/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.
- HAYES, J. F. *et al.* A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 131, n. 6, p. 417–425, jun. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25735195/>>. Acesso em: 04 abr. 2021.
- HAYES, J. F. *et al.* Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. **PLoS Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 8, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612441798&from=export>>. Acesso em: 2 mai. 2021.
- HOLM, M. *et al.* Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 143, n. 1, p. 61–71, jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155273/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- HOSSAIN, S. *et al.* Medical and Psychiatric Comorbidities in Bipolar Disorder: Insights from National Inpatient Population-based Study. **Cureus**, [s.l.], v. 11, n. 9, set. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700739/>>. Acesso em: 20 abr. 2021.
- HUANG, Y. J. *et al.* State-dependent alterations of lipid profiles in patients with bipolar disorder. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, [s.l.], v. 53, n. 4, p. 273–281, jul. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280686/>>. Acesso em: 19 abr. 2021.
- HUNT, G. E. *et al.* Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 206, p. 331–349, dez. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476137/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
- HSU, J. H.; CHIEN, I. C.; LIN, C. H. Increased risk of hyperlipidemia in patients with bipolar disorder: A population-based study. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 37, n. 4, p. 294–298, jul. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892153/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
- HUXLEY, N.; BALDESSARINI, R. J. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 9, n. 1–2, p. 183–196, fev. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391360/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
- ICICK, R. *et al.* Physical and mental health burden in cases of bipolar disorder classified as current, former, or non-tobacco smokers. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 208, p. 406–413, jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810725/>>. Acesso em: 3 maio 2021.

IEZZONI, L. **Risk Adjustment for Measuring Health Outcomes**. (3rd edition) Ann Arbor, Mich: Health Administration Press; Chicago, IL, 2003, 508 pp.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013*. Manual de Antropometria, 2013.

JIMÉNEZ-LÓPEZ, E. *et al.* Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 229, p. 177–185, mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316520/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

JIMÉNEZ-LÓPEZ, E. *et al.* Neurocognition and functional outcome in patients with psychotic, non-psychotic bipolar I disorder, and schizophrenia. A five-year follow-up. **European Psychiatry**, [s.l.], v. 56, p. 60–68, fev. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500572/>>. Acesso em: 03 mar. 2021.

JINDAI, K. *et al.* Multimorbidity and functional limitations among adults 65 or older, NHANES 2005-2012. **Preventing Chronic Disease**, [s.l.], v. 13, n. 11, p. 1–11, nov. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809419/>>. Acesso em: 29 abr. 2021.

KALELIOGLU, T. *et al.* Assessment of cardiovascular risk via atherogenic indices in patients with bipolar disorder manic episode and alterations with treatment. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s.l.], v. 11, p. S473–S475, nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404515/>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

KEEFE, R. S. E. *et al.* The Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 166, p. 86–92, mai. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012414/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

KIM, M. H.; KIM, H. N.; CHOI, W. S. The association between subclinical inflammation and abnormal glucose and lipid metabolisms in normal-weight Korean individuals. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 28, n. 11, jun. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287123/>>. Acesso em: 25 mar 2021.

KRISHNAN, K. R. R. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 1–8, jan. 2005. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00006842-200501000-00001>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

KOÇAKAYA, H. *et al.* Impact of metabolic syndrome and clinical features on functioning in patients with bipolar disorder: a cross-sectional study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 373–381, ago. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462020000400010&tlng=en>. Acesso em: 24 fev. 2021.

KOCHHANN, R. *et al.* The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. **Dementia & Neuropsychologia**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 35–41, mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642010000100035&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 21 fev. 2021.

KUMAR, A. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its clinical correlates among patients with bipolar disorder. **Asian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 26, p. 109–114, abr. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483070/>>. Acesso em: 2 mai. 2021.

LAURSEN, T. M. *et al.* Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 44, n. 8, p. 1625–1637, jun. 2014. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S003329171300216X/type/journal_article>. Acesso em: 23 abr. 2021.

LEE, C. Y. *et al.* Differentiating bipolar disorders from unipolar depression by applying the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 48, n. 6, p. 929–938, abr. 2018. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S003329171700229X/type/journal_article>. Acesso em: 19 mar. 2021.

LEVIN, J. B. *et al.* Adherence to psychotropic and nonpsychotropic medication among patients with bipolar disorder and general medical conditions. **Psychiatric Services**, [s.l.], v. 67, n. 3, p. 342–345, mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4934383/>>. Acesso em: 2 mai. 2021.

LI, C. *et al.* High Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adolescents and Young Adults with Bipolar Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 80, n. 4, jul. 2019. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2019/v80/18m12422.aspx>>. Acesso em: 24 abr. 2021.

LÓPEZ-VILLARREAL, A. *et al.* Predictive factors of functional outcome in patients with bipolar I disorder: a five-year follow-up. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 272, p. 249–258, jul. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719330290>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

LOTUFO, P. A. *et al.* Self-reported high-cholesterol prevalence in the Brazilian population: Analysis of the 2013 national health survey. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 108, n. 5, p. 411–416, maio 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017000500411&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 19 abr. 2021.

MACKALA, S. A. *et al.* Cognitive performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 168, p. 119–124, out. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714004133>>. Acesso em: 20 abr. 2021.

MAGALHÃES, P. V. *et al.* Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 125, n. 4, p. 303–308, abr. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2011.01794.x>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

MALHI, G. S. *et al.* Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 9, n. 1–2, p. 114–125, fev. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391355/>>. Acesso em: 6 mai. 2021.

MALHOTRA, N. *et al.* Lifestyle related factors & impact of metabolic syndrome on quality of life, level of functioning & self-esteem in patients with bipolar disorder & schizophrenia. **Indian Journal of Medical Research**, [s.l.], v. 143, n. April, p. 434–442, abr. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377499/>>. Acesso em: 8 mar. 2021.

MANGURIAN, C. *et al.* Diabetes Screening among Antipsychotic-Treated Adults with Severe Mental Illness in an Integrated Delivery System: A Retrospective Cohort Study. **Journal of General Internal Medicine**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 79–86, jan. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11606-017-4205-9>>. Acesso em: 6 abr. 2021.

MANTOVANI, L. M.; TEIXEIRA, A. L.; SALGADO, J. V. Functional capacity: a new framework for the assessment of everyday functioning in schizophrenia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 37, n. 3, p. 249–255, set. 2015a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462015000300011&tlng=en>. Acesso em: 8 abr. 2021.

MANTOVANI, L. M.; MACHADO-DE-SOUSA, J. P.; SALGADO, J. V. UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA): Validation of a Brazilian version in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research: Cognition**, [s.l.], v. 2, n. 1, mar. 2015b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215001314000298>>. Acesso em 8 abr. 2021.

MANSUR, R. B. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor, impaired glucose metabolism, and bipolar disorder course. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 18, n. 4, p. 373–378, jun. 2016. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611080854&from=export>>. Acesso em: 2 mai. 2021.

MARIPUU, M. *et al.* Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 204, p. 187–196, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610966629&from=export>>. Acesso em: 2 mai. 2021.

MARTINEZ-ARAN A. *et al.* Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 9, n. 1-2, p. 103-13, mar. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391354/>. Acesso em: 25 mar. 2021.

MARWAHA, S.; DURRANI, A.; SINGH, S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 128, n. 3, p. 179–193, set. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12087>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

MAUSBACH, B. T. *et al.* Usefulness of the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) for predicting residential independence in patients with chronic schizophrenia.

Journal of Psychiatric Research, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 320–327, mar. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002239560600255X>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

MAUSBACH, B. T. *et al.* Relationship of the brief UCSD performance-based skills assessment (UPSA-B) to multiple indicators of functioning in people with schizophrenia and bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 45–55, fev. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20148866/>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

MCDONALD, M. L. *et al.* Genetic association of cyclic AMP signaling genes with bipolar disorder. **Translational psychiatry**, [s.l.], v. 2, n. 10, p. 169, 2 out. 2012. Disponível em: <www.nature.com/tp>. Acesso em: 8 mai. 2021.

MERIKANGAS, K. R. *et al.* Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Archives of general psychiatry**, [s.l.], v. 68, n. 3, p. 241–251, mar. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383262/>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

MEYER, B. D.; MOK, W. K. C. Disability, earnings, income and consumption. **Journal of Public Economics**, [s.l.], v. 171, p. 51–69, mar. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047272718301245>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Revista de psiquiatria clínica**. [São Paulo], v. 25, n. 5, p. 262–72, 1998. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n5/depre255d.htm>>. Acesso em: 8 maio 2021.

NIELSEN, R. E. *et al.* Why are somatic diseases in bipolar disorder insufficiently treated? **International Journal of Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 12, dez. 2019. Disponível em: <<https://journalbipolardisorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-019-0147-y>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

NIELSEN, R. E.; BANNER, J.; JENSEN, S. E. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. **Nature Reviews Cardiology**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 136–145, fev. 2021. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41569-020-00463-7>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

NITRINI, R. *et al.* Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [São Paulo], v. 63, n. 3a, p. 713-719, set. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000400033&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 abr. 2021.

O'DONNELL, L. A. *et al.* Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 215, p. 135–142, jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032716317980>>. Acesso em: 6 mai. 2021.

OSPINA, L. H. *et al.* Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 235, p. 7–14, ago. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717315422>>. Acesso em: 16 fev. 2021.

OTT, C. *et al.* Relation between functional and cognitive impairments in remitted patients with bipolar disorder and suggestions for trials targeting cognition: An exploratory study. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 257, p. 382–389, out. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032719307645>>. Acesso em: 10 mar. 2021.

PAN, Y.-J. *et al.* Three-year mortality in relation to early hospitalization and number of outpatient clinic visits in people with newly diagnosed bipolar disorder. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 43, p. 32–37, dez. 2016. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612245172&from=export>>. Acesso em: 2 mai. 2021.

PATTERSON, T. L. *et al.* UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a New Measure of Everyday Functioning for Severely Mentally Ill Adults. **Schizophrenia Bulletin**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 235–245, jan. 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11354591/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

PEDERSEN, G. *et al.* Revised manual for the Global Assessment of Functioning scale. **European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists**, [s.l.], v. 51, p. 16–19, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/revised-manual-for-the-global-assessment-of-functioning-scale/2777B70922A52CFCECFA759171E16917>>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PRIETO, M. L. *et al.* Long-term risk of myocardial infarction and stroke in bipolar I disorder: A population-based Cohort Study. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 194, p. 120–127, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L607877275&from=export>>. Acesso em: 2 mai. 2021.

SKLAR, P. *et al.* Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 43, n. 10, p. 977–983, out. 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ng.943>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

RAMOS DE CARVALHO, T. F. *et al.* Translation from English into Portuguese of the Self-Rating Hamilton Depression Questionnaire. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 42, n. 5, p. 255–260, jun. 1993. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=136524&indexSearch=ID>>. Acesso em: 23 fev. 2021.

REBOUSSIN, D. M. *et al.* Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. **Hypertension**, [s.l.], v. 71, n. 6, jun. 2018. Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000067>>. Acesso em: 15 fev. 2021.

REHMAN, K.; AKASH, M. S. H. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 118, n. 11, p. 3577–3585, nov. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.26097>>. Acesso em: 5 mar. 2021.

ROSA, A. R. *et al.* Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. **Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health**, [s.l.], v. 3, jun. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17555558/>>. Acesso em: 13 fev. 2021.

ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 132, n. 3, p. 180–191, set. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12414>>. Acesso em: 5 mar. 2021.

ROUX, P. *et al.* Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. **British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 211, n. 6, p. 381–387, dez. 2017. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000285681/type/journal_article>. Acesso em: 16 fev. 2021.

ROWLAND TA, MARWAHA S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, [s.l.], v. 8, n. 9, p. 251-269, set. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116765/>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

RYU, S. *et al.* Network Structures of Social Functioning Domains in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Preliminary Study. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, [s.l.], v. 18, n. 4, p. 571–579, nov. 2020. Disponível em: <<http://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2020.18.4.571>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

SAMALIN, L. *et al.* Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 164–173, mar. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12376>>. Acesso em: 13 fev. 2021.

SANCHEZ-MORENO, J., MARTINEZ-ARAN, A., VIETA, E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. **Current Psychiatry Reports**, [s.l.], v. 19, n. 1, jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097635/>>. Acesso em: 26 fev. 2021.

SHEEHAN, D. V. *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 59, n. suppl 20, p. 0–0, mai. 1998. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/neurology/mini-international-neuropsychiatric-interview-mini>>. Acesso em: 6 fev. 2021.

SOLÉ, B. *et al.* Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 137, n. 6, p. 516–527, jun. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12871>>. Acesso em: 4 mar. 2021.

SONI, A *et al.* Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. **East Asian Archives of Psychiatry**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 26–34, jul. 2017. Disponível em: <<https://www.easap.asia/index.php/component/k2/item/765-1701-v27n1-p26>>. Acesso em: 8 mai. 2021.

ŠPRAH, L. *et al.* Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. **BMC Psychiatry**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 2, dez. 2017. Disponível em: <<http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1172-3>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

SYLVIA, L. G. *et al.* Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. **International Journal of Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 5, n. 1, dez. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188565/>>. Acesso em: 29 abr. 2021.

TabNet Win32 3.0: Pesquisa Nacional de Saúde - 2013 - Módulo de doenças crônicas - diabetes. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pns/pnsqb.def>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

TEIXEIRA, A. L. *et al.* Update on bipolar disorder biomarker candidates. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, [s.l.], v. 16, n. 11, p. 1209–1220, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737159.2016.1248413>>. Acesso em: 8 abr. 2021.

VANCAMPFORT, D. *et al.* The metabolic syndrome is associated with self-reported physical complaints in patients with bipolar disorder. **Psychiatria Danubina**, [s.l.], v. 28, n. 2, jun. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287788/>>. Acesso em: 24 abr. 2021.

VETRANO, D. L. *et al.* Trajectories of functional decline in older adults with neuropsychiatric and cardiovascular multimorbidity: A Swedish cohort study. **PLOS Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 3, p. e1002503, mar. 2018. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002503>>. Acesso em: 24 abr. 2021.

VIETA, E. *et al.* Bipolar disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 4, mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516993/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

VILELA, J.A.A. *et al.* Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s.l.], v. 38, n. 9, p. 1429–1439, set. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2005000900019&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 23 abr. 2021.

YAPICI ESER, H. *et al.* Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. **Frontiers in**

psychiatry, [s.l.], v. 9, n. 229, jun. 2018. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997527/>>. Acesso em: 6 abr. 2021.

YATHAM, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 97–170, mar. 2018. Disponível em: <</pmc/articles/PMC5947163/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

YOUNG, R. C. *et al.* A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. **British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 133, n. 11, p. 429–435, nov. 1978. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/728692/>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

YUMUK, V. *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. **Obesity Facts**, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 402–424, dez. 2015. Disponível em:
<</pmc/articles/PMC5644856/?report=abstract>>. Acesso em: 17 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health ICF Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF The International Classification of Functioning, Disability and Health**. Geneva: [s.n.], 2002. Disponível em:
<<https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>>. Acesso em: 25 abr. 2021.

ZAJACOVA, A.; MONTEZ, J. K. Explaining the increasing disability prevalence among mid-life US adults, 2002 to 2016. **Social Science & Medicine**, [s.l.], v. 211, p. 1–8, ago. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953618302843>>. Acesso em: 24 abr. 2021.