

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Flávia da Mata Chiacchio Leite

**AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO SOCIAL EM PACIENTES COM TRANSTORNO
BIPOLAR**

Belo Horizonte
2017

Flávia da Mata Chiáccchio Leite

**AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO SOCIAL EM PACIENTES COM TRANSTORNO
BIPOLAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Neurociências.

Linha de Pesquisa: Neuropsiquiatria clínica e molecular

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira

Coorientadora: Prof^a. Dra. Izabela Guimarães Barbosa

Belo Horizonte
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR:

Prof. Jaime Arturo Ramírez

PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

Prof. Fabrício de Araújo Moreira

043

Leite, Flávia da Mata Chiáccchio.

Avaliação da cognição social em pacientes com transtorno bipolar
[manuscrito] / Flávia da Mata Chiáccchio Leite. – 2017.

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

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira. Coorientadora: Prof^a. Dra.
Izabela Guimarães Barbosa.

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

1. Neurociências. 2. Transtorno Bipolar. 3. Cognição. 4. Teoria da Mente.
I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Barbosa, Izabela Guimarães. III.
Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV.
Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

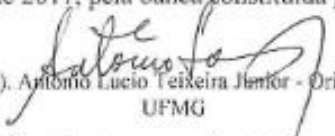
FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação da cognição social em pacientes com transtorno bipolar

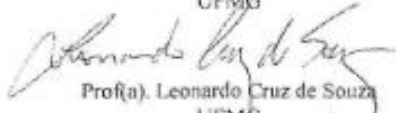
FLÁVIA DA MATA CHIACCHIO LEITE

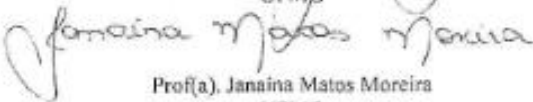
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador
UFMG


Prof(a). Izabela Guimarães Barbosa – Co-orientadora
UFMG


Prof(a). Leonardo Cruz de Souza
UFMG


Prof(a). Janaina Matos Moreira
UFMG

Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2017.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA FLÁVIA DA MATA CHIÁCCHIO LEITE

Realizou-se, no dia 23 de fevereiro de 2017, às 14:00 horas, Sala 105 do HC-UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 134ª defesa de dissertação, intitulada *Avaliação da cognição social em pacientes com transtorno bipolar*, apresentada por FLÁVIA DA MATA CHIÁCCHIO LEITE, número de registro 2015667975, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador (UFMG), Prof(a). Izabela Guimaraes Barbosa Co-orientadora (UFMG); (Prof(a). Leonardo Cruz de Souza (UFMG), Prof(a). Janaina Matos Moreira (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

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

Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2017.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Prof(a). Antônio Lucio Teixeira Junior (Doutor)

Prof(a). Izabela Guimaraes Barbosa (Doutora)

Prof(a). Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Prof(a). Janaina Matos Moreira (Doutor)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira, por ser inspiração ao dizer que não se contentaria com o “bom” e que, em seu laboratório, buscaria formar profissionais extraordinários.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Izabela Guimarães Barbosa, por me guiar e me mostrar que eu poderia ir mais além.

Ao Prof. Dr. Leonardo Cruz, por sua solicitude e por ser, para mim, uma grande referência como pessoa e profissional.

Ao Dr. Rodrigo Huguet e seus residentes, por nos abrir, gentilmente, seu ambulatório.

Ao Dr. Fábio Rocha pela generosa recomendação.

A toda a equipe do LIIM, pela convivência prazerosa ao longo de mais de dois anos e pela disponibilidade de cada um que me ajudou quando precisei.

Às queridas Adriana, Nayara e Laís por tornarem mais leves os momentos de coleta de dados. À Hannah e à Gabi pela presteza e disponibilidade.

Aos admirados preceptores de psiquiatria do IPSEMG e de psiquiatria infantil do CEPAI e HC, pelos ensinamentos e pela compreensão nos momentos em que precisei me dividir entre residência e mestrado.

A cada um dos participantes desta pesquisa, pela disposição e colaboração.

À minha família, por me incentivar e confortar nas adversidades.

RESUMO

Introdução: Pacientes com transtorno bipolar (TB) tipo I apresentam prejuízos cognitivos. Um domínio cognitivo ainda pouco explorado no TB é a cognição social. Os principais processos da cognição social alterados no TB tipo I são o reconhecimento de emoções e a teoria da mente. Os prejuízos nos domínios de teoria da mente e de reconhecimento de emoções parecem se associar a pior funcionalidade em pacientes com TB. **Objetivo:** Avaliar a cognição social e outros domínios cognitivos de pacientes com TB tipo I em eutimia em comparação a controles e correlacionar com funcionalidade, variáveis clínicas e características sociodemográficas. **Método:** Pacientes com TB tipo I em eutimia e controles, pareados por idade, gênero e escolaridade, foram transversalmente avaliados utilizando entrevista clínica estruturada, o Mini Exame do Estado Mental (MMSE), a Bateria Rápida de Avaliação Frontal (FAB), a Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS), a Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A), a versão reduzida da escala para avaliação da cognição social *Social Emotional Assessment* (Mini SEA) e a Escala Breve de Funcionamento (FAST). **Resultados:** Pacientes com TB tipo I apresentaram desempenho inferior aos controles na cognição social, tanto no teste de teoria da mente ($p= 0,003$) quanto no teste de reconhecimento de emoções ($p < 0,001$). Pacientes com TB tipo I apresentaram ainda desempenho inferior aos controles no MEEM ($p= 0,003$), na FAB ($p= 0,001$), na BAC-A (z-escore: $-1,05$), e na FAST ($p < 0,001$). Não houve correlação entre cognição social e funcionalidade. **Conclusão:** O transtorno bipolar tipo I cursa com prejuízo da cognição social, além de prejuízo de funcionalidade. A cognição social parece não se associar à funcionalidade nos pacientes com TB tipo I em eutimia.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, cognição social, teoria da mente, reconhecimento de emoções, funcionalidade.

ABSTRACT

Introduction: Patients with type I bipolar disorder present cognitive impairment. One domain that remains poorly explored is social cognition. The main impaired processes of social cognition in type I bipolar disorder are emotion recognition and theory of mind. Impairments in theory of mind and emotion recognition seem to be associated with worse functionality in bipolar patients. **Objective:** To evaluate social cognition and other cognitive domains of patients with type I bipolar disorder in euthymia compared to healthy controls and correlate with functionality, clinical variables and sociodemographic characteristics. **Method:** In a cross-sectional design, patients and controls were evaluated using the Mini Mental State Examination (MMSE), the Frontal Assessment Battery (FAB), the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS), the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A), the short version of the scale for social cognition evaluation Social Emotional Assessment (Mini SEA) and the Functioning Assessment Short Test (FAST). **Results:** Patients performed significantly worse in MMSE ($p=0,003$), FAB ($p=0,001$), BAC-A (z-score: $-1,05$) and Mini-SEA's theory of mind ($p=0,003$) and emotion recognition ($p<0,001$) tasks, in addition to worse functionality ($p<0,001$). There was no correlation between social cognition and functionality. **Conclusion:** Type I bipolar disorder presents impaired social cognition in addition to functional impairment. Social cognition does not seem to be related to functionality on type I bipolar disorder patients in euthymia.

Keywords: Bipolar disorder, social cognition, theory of mind, emotion recognition, functionality.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Mapa de ativação neural proposto por Fusar-Poli e colaboradores (2009).....	20
Gráfico 1 - Desempenho dos pacientes na BAC-A de acordo com os domínios cognitivos.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios do DSM-V para definição de episódio maníaco	15
Tabela 2 - Critérios do DSM-V para definição de episódio depressivo	16
Tabela 3 - Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes com transtorno bipolar e controles	36
Tabela 4 - Sintomas gerais de acordo com a PANSS	37
Tabela 5 - Comorbidades dos pacientes com transtorno bipolar e controles	38
Tabela 6 - Características clínicas dos pacientes com transtorno bipolar	39
Tabela 7 - Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e na Bateria de Avaliação Frontal (FAB)	40
Tabela 8 - Avaliação cognitiva dos pacientes com transtorno bipolar e controles, de acordo com a Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A)	41
Tabela 9 - Breve Avaliação da Cognição: subtestes exclusivos da BAC-A e subtestes em comum com a BACS	42
Tabela 10 - Desempenho dos pacientes com transtorno bipolar na BAC-A de acordo com o domínio cognitivo	43
Tabela 11 - Teoria da mente em pacientes com transtorno bipolar e controles de acordo com o Teste de “Faux Pas”	44
Tabela 12 - Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles no Teste de Reconhecimento de Emoções	44
Tabela 13 - Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles na Mini-SEA	45
Tabela 14 - Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles na FAST	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAC-A – Breve Avaliação da Cognição dos Transtornos Afetivos

BAC-Am - Desempenho médio na BAC-A

BACS - Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia

CEM – Centro de Especialidade Médicas

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças - 10ª edição

DP – Desvio padrão

DSM-IV-TR - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition*

FAB - Bateria Rápida de Avaliação Frontal

FAST - Escala Breve de Funcionalidade

FE – Função executiva

FM – Função motora

FV – Fluência verbal

HAM-D - Escala de Depressão de Hamilton

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IE - Inibição de emoções

ISBD – *International Society for Bipolar Disorder*

IPSEMG - Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais

MA-A - Memória afetiva atrasada

MA-CP - Memória afetiva de curto prazo

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

MINI-Plus - *Mini-International Neuropsychiatry Interview*

Mini SEA - *Social and Emotional Assessment*

MNA-A - Memória não afetiva atrasada

MNA-CP - Memória não afetiva de curto prazo

N - Número de indivíduos

PANSS – Escala para Síndrome Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale*)

PANSS P – Escala para Síndrome Positiva e Negativa - Sintomas positivos

PANSS N - Escala para Síndrome Positiva e Negativa - Sintomas negativos

PANSS G – Escala para Síndrome Positiva e Negativa - Sintomas gerais

PANSS T - Escala para Síndrome Positiva e Negativa - Total

TAG - Transtorno de ansiedade generalizada

TB - Transtorno bipolar

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TOC - Transtorno Obsessivo Compulsivo

vcDFT - Variante comportamental da demência frontotemporal

Young - Escala de Mania de Young

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Transtorno bipolar e cognição	17
1.1.1	Cognição social	19
1.1.1.1	Reconhecimento de emoções	19
1.1.1.2	Teoria da mente	21
1.1.1.3	Bases biológicas	22
1.2	Transtorno bipolar e funcionalidade	23
2	JUSTIFICATIVA	24
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivo geral	25
3.2	Objetivos específicos	25
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
4.1	Delineamento do estudo	26
4.2	Critérios de inclusão	26
4.3	Critérios de exclusão	26
4.4	Procedimentos	26
4.5	Instrumentos de avaliação psiquiátrica	27
4.5.1	Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)	27
4.5.2	Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)	28
4.5.3	Escala de Mania de Young (Young)	28
4.5.4	Escala Breve de Funcionamento (FAST)	28
4.5.5	Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS)	29
4.6	Instrumentos de avaliação cognitiva	30
4.6.1	Mini Exame Do Estado Mental (MEEM)	30
4.6.2	Bateria Rápida de Avaliação Frontal (FAB)	30
4.6.3	Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A)	30
4.6.4	Social and Emotional Assessment (Mini SEA)	33
4.7	Análise estatística	34
5	RESULTADOS	36
5.1	Caracterização da amostra	36
5.2	Avaliação cognitiva	40
5.3	Funcionalidade	45

5.4 Correlações	46
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÃO	54
8 REFERÊNCIAS	55
9 APÊNDICES	70
9.1 Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	70
9.2 Apêndice B – Correlações dos pacientes com transtorno bipolar	71
9.3 Apêndice C – Correlações de pacientes e controles	72
10 ANEXOS	73
10.1 Anexo A - Escala Breve de Funcionamento (FAST)	73

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica, definida pela ocorrência de pelo menos um episódio persistente de exaltação do humor, podendo ou não ser alternado com episódios depressivos ao longo da vida. É classificado em TB tipo I, tipo II, transtorno ciclotímico, TB induzido por substâncias/medicamento e transtorno relacionado devido a outra condição médica (DSM-V, 2014). O TB tipo I é caracterizado pela presença de pelo menos um episódio maníaco e é o transtorno correlato ao que foi classicamente descrito no século XIX como psicose-maníaco-depressiva (KRAEPELLIN, 1989). O TB tipo I tem prevalência estimada em 0,6%, afeta igualmente homens e mulheres e seu primeiro episódio de humor ocorre, usualmente, no adulto jovem (MERIKANGAS et al., 2011).

Um episódio maníaco consiste em alteração primária do humor com sentimentos de alegria ou de raiva. Há aceleração psíquica e motora. O pensamento revela uma disposição otimista e expansiva. A atividade verbal mostra-se intensa, rápida e ao discurso transparece fuga de ideias. Os processos associativos realizam-se velozmente e o limite entre as ideias se mostra superficial e frouxo, predominando as associações por continuidade e por simples assonância. A atenção espontânea exagera-se em detrimento da voluntária. A distratibilidade é frequente. Podem ser encontradas ideias delirantes de supervalorização pessoal e temas de grandeza (DOYLE, 1956; BARBOSA, 2009). Quadros de menor intensidade são denominados hipomania.

A depressão pode ser definida como uma alteração primária do humor, cursando com tristeza ou angústia. Observa-se dificuldade e até mesmo inibição dos processos psíquicos e da motricidade. Podem associar-se ideias delirantes, compatíveis ou não, com o fundo afetivo (DOYLE, 1956; BARBOSA, 2009).

Eutimia é definida como um período em que os sintomas de humor encontram-se ausentes e, idealmente, seria o período no qual o paciente estaria (re)integrado funcionalmente em suas atividades de rotina (SOUZA, 2005). De acordo com o DSM V (2014), a ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação do humor durante pelo menos 8 semanas seria denominada remissão completa.

Os critérios diagnósticos, segundo o DSM-V, para mania e depressão são apresentados abaixo:

Tabela 1 - Critérios do DSM-V para definição de episódio maníaco

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: <ol style="list-style-type: none"> 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.

Tabela 2 - Critérios do DSM-V para definição de episódio depressivo

Episódio Depressivo
<p>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.</p> <p>Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 autorreprovação 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.
<p>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p>
<p>C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

O TB é um transtorno grave, com elevados índices de suicídio, comorbidades e prejuízo funcional, representando importante problema de saúde pública. O risco de suicídio em pacientes com TB ao longo da vida é estimado em mais de vinte vezes o da população geral (FERNANDES & SCIPPA, 2013). Dentre todos os transtornos mentais, o TB é o que mais está relacionado a comportamento suicida, sendo o suicídio a principal causa de morte precoce dos indivíduos com TB (ocorre em 11 a 19% dos pacientes) (COSTA et al., 2015). O TB está relacionado a maiores índices de separações conjugais, divórcios, acidentes e problemas acadêmicos e ocupacionais.

Pacientes com TB buscam duas vezes mais serviços médicos gerais no atendimento primário e cinco vezes mais serviços mentais que controles, provavelmente devido à elevada prevalência de comorbidades clínicas e psiquiátricas (MORENO & ANDRADE, 2005). Dentre as comorbidades psiquiátricas mais prevalentes, destacam-se a dependência de substâncias (43,60%) e o Transtorno de Ansiedade Generalizada - TAG (19,20%). Dentre as comorbidades clínicas, destacam-se a Hipertensão Arterial Sistêmica - HAS (29,80%), a dislipidemia (22,30%), o hipotireoidismo (19,10%) e o *Diabetes Mellitus* - DM (17,00%) (Barbosa et al., 2011). O DM, por sua vez, pode causar disfunção cognitiva, estando intimamente associado à demência vascular, agravando ainda mais o quadro destes pacientes (KRAVITZ et al., 2013; BIESSELS et al., 2014; SAEDI et al., 2016). É discutido, no entanto, se o prejuízo cognitivo seria apenas em decorrência das comorbidades ou se seria uma característica própria da doença.

1.1 Transtorno bipolar e cognição

De acordo com o conceito proposto por Kraepelin, em 1913, o declínio cognitivo estaria associado à esquizofrenia, mas não ao transtorno bipolar, sendo uma característica utilizada nos primórdios da psiquiatria para diferenciar as duas entidades nosológicas. No entanto, os estudos recentes definem o prejuízo cognitivo como uma característica importante do TB e não apenas uma consequência das comorbidades e medicações (ROBINSON et al., 2006). O prejuízo cognitivo está presente em pacientes com sintomas de humor e ainda em indivíduos em remissão sintomática (ROCCA et al., 2009), podendo ser também observado em parentes de

primeiro grau não afetados pela doença, sendo considerado possível endofenótipo do TB (ARTS et al., 2008; BORA et al., 2009). Pacientes com TB apresentam pior desempenho em relação a controles no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), um dos principais instrumentos utilizados para triagem cognitiva, que avalia orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem, praxia e funções visuoespaciais (FOLSTEIN, 1975; GINDENGERS et al., 2004) Os principais domínios cognitivos acometidos nos pacientes com TB parecem ser a memória, a atenção, a velocidade de processamento e as funções executivas (ROBINSON et al., 2006; TORRES et al., 2007). O comprometimento da memória independe do estado do humor, ocorrendo mesmo em pacientes eutímicos, e parece estar relacionado a uma dificuldade em organizar a informação a ser retida (FERRIER et al., 1999; MARTÍNEZ-ARÁN et al., 2004). Os pacientes com TB apresentam redução na capacidade de sustentação da atenção (FLECK et al., 2005, SEPEDE et al., 2012), que se daria à lentidão na velocidade de processamento e a uma maior latência de reação aos estímulos (RUBINSZTEIN et al., 2000). As funções executivas compõem um processo cognitivo que permite ao indivíduo planejar e executar tarefas, lidar com situações novas, ambíguas e solucionar problemas. O controle inibitório, representado pela capacidade de inibir respostas inadequadas ou respostas a estímulos distratores tem se mostrado a principal função executiva prejudicada em pacientes com TB (MALLOY-DINIZ et al., 2008).

Uma versão da Bateria para Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (BACS) foi desenvolvida em 2014 para transtornos afetivos por Keefe e colaboradores (Bateria para Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos – BAC-A), já tendo sido utilizada para avaliar pacientes com TB (KEEFE et al., 2014). Keefe e colaboradores (2014) demonstraram que pacientes com TB em depressão apresentam pior desempenho em relação a controles na aplicação dos testes da BAC-A (KEEFE et al., 2014). Bauer e colaboradores (2015) demonstraram que pacientes com TB em eutímia apresentam prejuízo significativo nas tarefas de memória não afetiva de curto prazo e fluência verbal em relação a controles (Figura 01). Neste mesmo estudo os pesquisadores ainda demonstraram que o pior desempenho nas tarefas de memória verbal e fluência verbal estavam correlacionados positivamente com a redução da funcionalidade nos pacientes (BAUER et al., 2015).

1.1.1 *Cognição social*

A cognição social é o conjunto de processos envolvidos na percepção, reconhecimento e avaliação de estímulos socialmente relevantes. Inclui a habilidade de construir representações do ambiente social e de usá-las de maneira flexível para guiar o comportamento social (ADOLPHS, 1999 & 2001; LE BOUC et al., 2013). São vários os componentes da cognição social, como a empatia, o julgamento moral, a capacidade de seguir com o olhar, o viés de atribuição, o processamento de emoções e a teoria da mente.

1.1.1.1 Reconhecimento de emoções

O reconhecimento de emoções baseia-se na capacidade de perceber e identificar emoções (GREEN et al., 2008). Consiste em discriminar entre diferentes estímulos a fim de se obter informações sobre o estado emocional de outras pessoas. Trata-se de processo imprescindível para as interações sociais, podendo ser realizado através da interpretação de dados obtidos de expressões faciais, entonação de voz e linguagem corporal. As emoções básicas mais facilmente identificáveis são: medo, surpresa, nojo, raiva, alegria e tristeza. Fusar-Poli e colaboradores (2009) conduziram uma revisão da literatura abrangendo o período de 1990 a 2008 avaliando a resposta cerebral de indivíduos saudáveis às emoções quando comparadas a resposta cerebral frente a estímulos neutros, propondo um mapa de ativação neural (Figura 1). Os pesquisadores demonstraram que a exposição a faces humanas de alegria gera a ativação da amígdala bilateralmente, além do giro fusiforme esquerdo e do córtex cingulado anterior direito. A exposição a faces de tristeza ativa a amígdala direita e o giro lingual esquerdo. O processamento da raiva está associado a um aumento da resposta neural na ínsula esquerda e no giro occipital inferior direito. O medo, por sua vez, está associado a ativação da amígdala bilateral e dos giros fusiforme e frontal medial. O nojo parece ativar a ínsula bilateralmente, o tálamo direito e o giro fusiforme esquerdo.

Figura 1 – Mapa de ativação neural proposto por Fusar-Poli e colaboradores (2009).

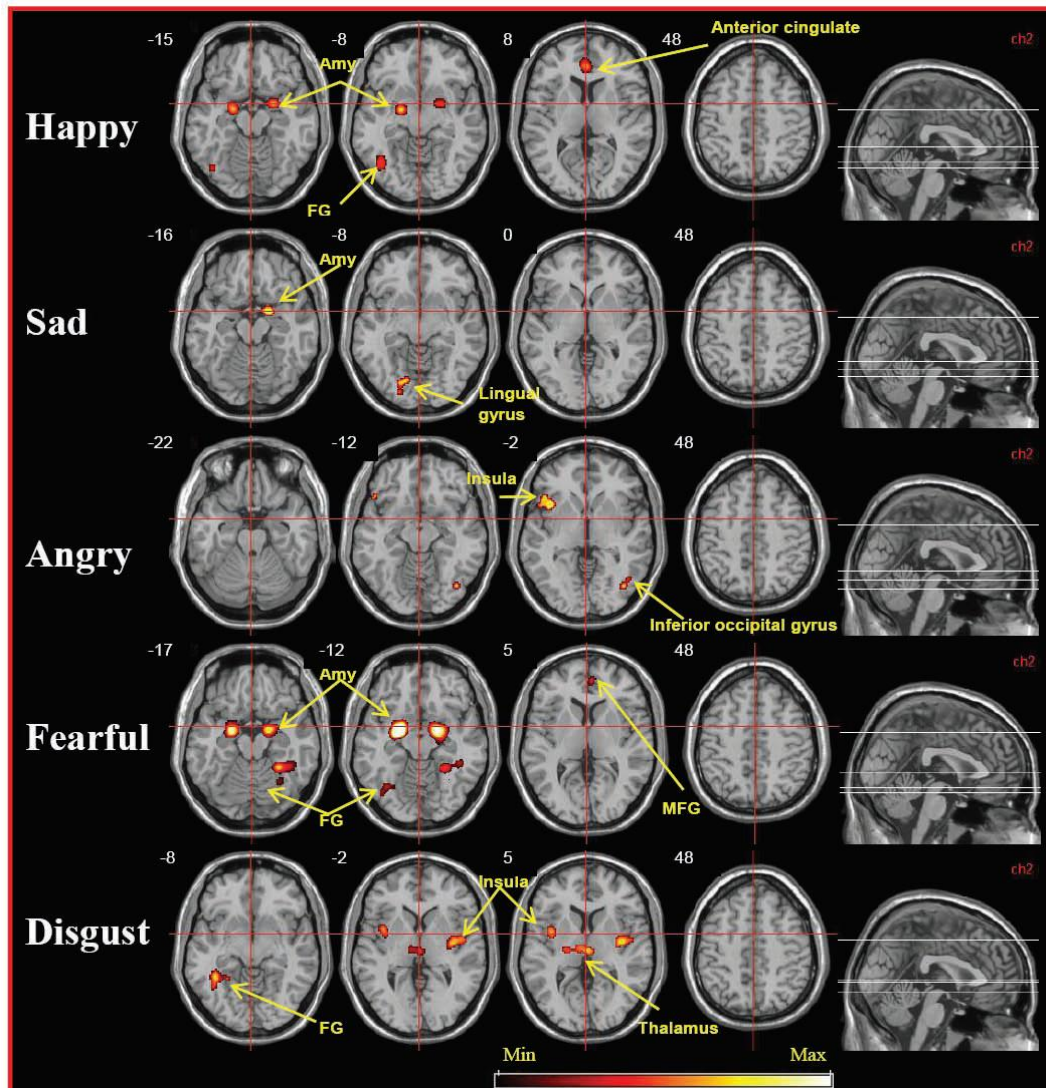


Fig.1 – Retirada de Fusar-Poli et al., 2009. Mapa cerebral de ativação neural em resposta a faces humanas de alegria, tristeza, raiva, medo e nojo, comparadas a faces neutras. *False discovery rate* = 0.001; cluster $p < 0.001$. Amy = amígdala; FG = giro fusiforme; MFG = giro frontal medial.

O desempenho dos pacientes com TB em tarefas de reconhecimento de emoções difere-se do desempenho de controles. Kohler e colaboradores (2011) conduziram uma revisão da literatura sobre a percepção de emoções, comparando pacientes com TB, pacientes com depressão maior e controles. Através da análise de 51 estudos, os autores concluíram que os pacientes com TB apresentam prejuízo na percepção das emoções, o que está relacionado à idade, escolaridade e sintomas depressivos autodeclarados. Existem diferenças na habilidade de reconhecer emoções entre pacientes com TB tipo I e TB tipo II, com prejuízos mais intensos para o primeiro grupo (LEMKE & KETTER, 2002; DERNTL et al., 2009),

exceto quanto ao reconhecimento da alegria, que parece estar mais prejudicado nos pacientes com TB tipo II (SUMMERS et al., 2006).

Quanto ao TB tipo I, os pacientes em mania tendem a subestimar a intensidade de expressões faciais de tristeza (LENNOX et al., 2004; CHEN et al., 2006; SCHENKEL et al., 2007). Durante episódios depressivos, apresentam menor sensibilidade ao reconhecimento da alegria (GRAY et al., 2006; SCHAEFER et al., 2010; ALMEIDA et al., 2010; SOEIRO-DE-SOUZA et al., 2012). Quando em eutímia, os pacientes com TB tipo I também apresentam prejuízo no reconhecimento de emoções (MARTINO et al., 2011; LAHERA et al., 2012), mas os estudos mostram dados conflitantes quanto a cada emoção. Quanto ao nojo, alguns estudos demonstram um menor reconhecimento (MARTINO et al., 2008; HOERTNAGL et al., 2011) enquanto outros demonstram um aumento da capacidade de reconhecê-lo (HARMER et al., 2002). Alguns poucos estudos demonstraram um menor reconhecimento de alegria (ALMEIDA et al., 2010; HOERTNAGL et al., 2011). Quanto ao reconhecimento do medo, alguns autores demonstraram prejuízos (YURGELUN-TODD et al., 2000; MALHI et al., 2007; MARTINO et al., 2008 e 2011), enquanto outros não encontraram diferença em relação a controles (FOLAND-ROSS et al., 2012).

O processamento socioemocional parece predizer a funcionalidade em indivíduos com TB eutímicos que já apresentaram sintomas psicóticos ao longo da vida (THALER, SUTTON & ALLEN, 2014). A habilidade de discriminar e reconhecer emoções parece estar relacionada a melhor funcionalidade e melhor qualidade de vida (BENITO et al., 2013; FULFORD et al., 2014).

1.1.1.2 Teoria da mente

A teoria da mente é a habilidade de atribuir estados mentais a si mesmo e aos outros, tais como pensamentos, intenções, opiniões e sentimentos (PREMACK & WOODRUFF, 1978). Trata-se de um sistema de inferências que possibilita o indivíduo de prever o comportamento dos outros (BRADFORD et al., 2015). Envolve um complexo neural formado pela porção posterior do sulco temporal superior, as junções têmpero-parietais, o pré-cúneo e o córtex préfrontal. O componente cognitivo se relaciona ao entendimento de pensamentos e intenções de outros e se associa à ativação da porção dorsolateral do córtex pré-frontal. O componente afetivo consiste

na compreensão de emoções e sentimentos de outros e ativa a porção ventromedial do córtex pré-frontal (ABU-AKEL & SHAMAY-TSOORY, 2013).

Durante os episódios de humor (mania e depressão), os pacientes com TB apresentam prejuízo da teoria de mente (KERR et al., 2003; WOLF et al., 2010). Este déficit parece ocorrer mesmo em períodos de eutímia (WOLF et al., 2010; MARTINO et al., 2011; IBÁÑEZ et al., 2012). Alguns autores demonstraram redução da capacidade de inferir pensamentos à outra pessoa (teoria da mente cognitiva), mas não evidenciaram prejuízo da capacidade de inferir emoções ao outro (teoria da mente afetiva) em pacientes com TB eutímicos (SHAMAY-TSOORY et al., 2009; MONTAG et al., 2010).

1.1.1.3 Bases biológicas

Vários hormônios estão envolvidos na regulação da cognição social, entre eles a ocitocina, a vasopressina e a testosterona.

A ocitocina, hormônio produzido nos neurônios magnocelulares do hipotálamo através da ativação do córtex insular, cíngulo anterior e do núcleo paraventricular e liberada por meio do sistema neurohipofisário, parece estar diretamente relacionada à cognição social (HEINRICHS et al., 2009). Sua liberação periférica está associada a mecanismos envolvidos nas contrações do parto e da ejeção do leite pelas glândulas mamárias. Já a liberação central, está envolvida no comportamento maternal, na modulação do comportamento de afiliação em ambos os sexos, além de aumentar o processamento de informações sociais (ROSS et al., 2009). Índices elevados de ocitocina estão relacionados ao aumento da confiança interpessoal (através da diminuição da ativação de circuitos envolvidos no processamento do medo), do direcionamento do olhar para a região dos olhos no rosto humano e da capacidade de inferir emoções através de pistas faciais (ROSS et al., 2009). A ocitocina atua, ainda, diminuindo a ansiedade e a resposta neuroendócrina ao estresse gerado pelas interações sociais (NEUMANN et al., 2000; PARKER et al., 2005).

A vasopressina tem sido relacionada com comportamentos sociais tipicamente masculinos, incluindo agressividade, formação de vínculo entre pares e responsividade ao estresse (GOODSON et al., 2001). O aumento da agressividade

gerado pela administração intranasal de vasopressina é observado pela tendência em interpretar estímulos ambíguos como ameaçadores ou agressivos (THOMPSON et al., 2004). O efeito da vasopressina parece apresentar uma variação segundo o gênero: indivíduos do sexo masculino, expostos a imagens faciais de homens não familiares, apresentam menor percepção de estímulos amigáveis, enquanto indivíduos do sexo feminino, expostos a imagens faciais de mulheres não familiares, tendem a apresentar um padrão mais afiliativo e maior percepção de estímulos amigáveis (THOMPSON et al., 2006; HEINRICHS et al., 2009; MCCALL et al., 2012).

A testosterona parece estar relacionada ao contexto de competitividade, comportamento agressivo e habilidades espaciais (CRESPI, 2015). Estudos avaliaram os efeitos da administração exógena de testosterona, encontrando diminuição da confiança e da generosidade (BOS et al., 2010; ZAK et al., 2009). O aumento da testosterona está associado a diminuição da conectividade entre o córtex orbito frontal e a amígdala, áreas envolvidas no comportamento guiado pelas emoções (VAN WINGEN et al., 2010).

1.2 Transtorno bipolar e funcionalidade

O transtorno bipolar está relacionado a prejuízos evidentes no funcionamento do paciente, afetando sua autonomia, capacidade de trabalho e socialização (CACILHAS, 2008). Sabe-se que o declínio funcional pode ocorrer mesmo antes do diagnóstico e tende a agravar-se com a evolução da doença (MALHI et al., 2014). Indivíduos com TB apresentam menor funcionalidade que controles mesmo em períodos de remissão sintomática (BERRERA et al., 2013; HOERTANGL et al., 2014). A funcionalidade parece ser influenciada pela presença de sintomas clínicos e subclínicos (VAN RHEENEN & ROSSEL, 2014; LAHERA et al., 2016) e pelo número de episódios de humor, com pior funcionamento dos pacientes que apresentaram maior quantidade de episódios maníacos ou depressivos (RYAN et al., 2013). Por se tratar de uma doença que surge já no adulto jovem, muitas vezes estes indivíduos apresentam dificuldade para se inserir no mercado de trabalho. Além disso, a cronicidade da doença e a recorrência de sintomas de humor dificultam que o paciente com TB se mantenha em seu trabalho, o que justifica a menor empregabilidade associada ao TB (DICKERSON et al., 2004).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar do rápido crescimento das pesquisas científicas sobre o comprometimento dos processos cognitivos no transtorno bipolar, há uma grande lacuna de conhecimento a respeito da cognição social (SAMAMÉ, 2013). Um estudo de metanálise incluindo 650 pacientes com TB em eutímia e 607 controles encontrou prejuízo significativo dos pacientes em tarefas de teoria da mente e reconhecimento de emoções em relação aos controles (SAMAMÉ et al., 2013). No entanto, de acordo com os próprios autores, alguns fatores poderiam estar agindo como confundidores, como sintomas subclínicos nem sempre avaliados, prejuízo neurocognitivo (principalmente em atenção e funções executivas), o uso de medicações e definições de eutímia muito abrangentes. Sendo assim, os estudos ainda não podem ser considerados conclusivos devido a limitações como o reduzido tamanho das amostras e a grande diversidade dos instrumentos utilizados. Além disso, a comparação entre os estudos torna-se difícil devido à heterogeneidade da doença, uma vez que poucos estudos estabelecem critérios de inclusão precisos quanto à classificação do transtorno bipolar ou ao estado de humor, por exemplo. Portanto, este trabalho objetiva avaliar a cognição, especificamente a cognição social e a funcionalidade de pacientes com TB tipo I em eutímia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Avaliar a cognição social em pacientes com transtorno bipolar tipo I em eutimia em comparação a controles saudáveis.

3.2 Objetivos específicos:

Realizar uma avaliação cognitiva em pacientes bipolares em eutimia em comparação com controles saudáveis, envolvendo os seguintes domínios:

- Orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção) e evocação, cálculo, praxia, e habilidades de linguagem e viso-espaciais;
- Habilidade de formação de conceitos (abstração), fluência verbal (flexibilidade mental), programação motora, suscetibilidade à interferência (tendência à distração), controle inibitório e autonomia.
- Memória verbal e aprendizagem, memória de trabalho, função motora, fluência verbal e função executiva;
- Reconhecimento de emoções e a teoria da mente.

Avaliação da funcionalidade de pacientes bipolares em eutimia em comparação a controles saudáveis.

Correlacionar a cognição social dos pacientes bipolares tipo I em eutimia com sua funcionalidade, suas variáveis clínicas e suas características sociodemográficas.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo transversal envolvendo 25 pacientes com diagnóstico de TB em tratamento no Ambulatório de Transtorno Bipolar do Centro de Especialidades Médicas do Instituto de Previdência do Estado de Minas Gerais (CEM-IPSEMG), assim como 20 controles saudáveis da comunidade. O diagnóstico de TB foi realizado por dois psiquiatras de acordo com os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-V)* (APA, 2014). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG.

4.2 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de TB tipo I em eutimia por pelo menos 8 semanas consecutivas;
- Pontuações < 7 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) e na Escala de Mania de Young (Young) no momento da entrevista;
- Idade maior que 18 anos;
- Assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

4.3 Critérios de exclusão

- Tratamento com eletroconvulsoterapia nos últimos 12 meses;
- Analfabetismo;
- Baixa acuidade visual;
- Daltonismo;
- Foram excluídos controles em uso (atual ou prévio) de medicações psiquiátricas, além dos que apresentassem qualquer doença psiquiátrica prévia ou atual (exceto tabagismo) ou história familiar de transtornos psiquiátricos, internações psiquiátricas ou tentativas de autoextermínio em parentes de primeiro grau.

4.4 Procedimentos

Os pacientes foram avaliados de forma consecutiva no período de março de 2015 a julho de 2016. O pesquisador responsável pelas avaliações psiquiátricas

compareceu semanalmente ao ambulatório especializado em transtorno bipolar do CEM - IPSEMG. Os pacientes que preenchessem os critérios diagnósticos de TB tipo I em eutímia e não se enquadrassem nos critérios de exclusão eram convidados a participarem do estudo. Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais. Os controles foram coletados da comunidade e avaliados de julho de 2016 a dezembro de 2016, pelo mesmo pesquisador responsável pelas avaliações dos pacientes.

Devido à sua extensão, a avaliação foi dividida em em dois momentos distintos, com duração de cerca de uma hora e meia cada. O primeiro momento era composto pela entrevista clínica, o *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus), a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), a Escala de Mania de Young (Young), o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), a Bateria Rápida de Avaliação Frontal (FAB), a versão reduzida da *Social Emotional Assessment* (Mini SEA). No segundo momento eram aplicadas a Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS), a Escala Breve de Funcionamento (FAST) e a Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A). Eram realizadas avaliações conforme o número de pacientes disponíveis e o tempo de entrevista dos participantes. A avaliação psiquiátrica de todos os pacientes foi realizada pelo mesmo investigador. Aos controles, também foi dada a opção de realizar os testes em dois momentos distintos caso se sentissem cansados, mas todos optaram por realizar em um único momento, que variou entre uma hora e meia e duas horas.

A entrevista clínica consistia em uma anamnese semipadronizada contendo as características sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade, estado civil, profissão), as características da doença (tempo de diagnóstico, número de episódios de mania, depressão e mistos, história de sintomas psicóticos, número de internações psiquiátricas, tratamento atual e história de tentativas de autoextermínio), as comorbidades clínicas e psiquiátricas, além da história psiquiátrica familiar.

4.5 Instrumentos de avaliação psiquiátrica

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

Todos os participantes foram avaliados através do *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI-Plus) (SHEEHAN et al., 1998), um modelo estruturado e padronizado de entrevista clínica diagnóstica breve para 23 categorias

de transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV-TR e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (OMS, 1992).

4.5.2 *Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)*

A Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) (HAMILTON, 1960) foi utilizada para a avaliação de sintomas depressivos. Utilizamos a versão de 17 itens, tanto em pacientes quanto em controles. Com pontuação máxima de 50, a HAM-D avalia: humor deprimido, sentimentos de culpa, ideação suicida, interesse e capacidade para realização de trabalho e atividades, retardo e agitação psicomotores, ansiedade psíquica e somática, hipocondria e perda de peso (sendo pontuados como 0, 1, 2, 3 ou 4, de acordo com a intensidade do sintoma), além de insônia inicial, intermediária e tardia, sintomas somáticos gerais, gastrintestinais e genitais e capacidade de crítica (sendo pontuados como 0, 1 ou 2).

4.5.3 *Escala de Mania de Young (Young)*

A Escala de Mania de Young (YOUNG et al., 1978) foi utilizada para investigar sintomas de mania. Trata-se de uma escala com pontuação máxima de 58, que avalia 11 itens: humor e afeto elevados, atividade motora e energia, interesse sexual, sono, linguagem, aparência e *insight* (sendo pontuados como 0, 1, 2, 3 ou 4, de acordo com a intensidade do sintoma), irritabilidade, fala e conteúdo do pensamento (sendo pontuados como 0, 2, 4, 6 ou 8), além de comportamento disruptivo agressivo (sendo pontuado como 0, 2, 4 ou 6, de acordo com sua intensidade).

4.5.4 *Escala Breve de Funcionamento (FAST)*

A Escala Breve de Funcionamento (FAST) (ROSA et al., 2007; CACILHAS et al., 2009) é uma escala desenvolvida pelo Programa de Transtorno Bipolar, composto por especialistas da Espanha, Brazil e Inglaterra, utilizada para avaliar a funcionalidade dos indivíduos. São avaliados 24 itens, divididos em 6 domínios distintos: 4 itens para autonomia (capacidade do indivíduo de tomar decisões próprias e de realizar atividades de forma independente), 5 itens para trabalho (capacidade de trabalhar de acordo com sua escolaridade, de ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa e de manter seu trabalho e seu rendimento), 5 itens

para cognição (capacidade para se concentrar, resolver problemas, realizar cálculos mentais, aprender novas informações e lembrar o nome de pessoas novas), 2 itens para finanças (capacidade de administrar o próprio dinheiro, de forma equilibrada), 6 itens para relações interpessoais (ser capaz de defender seus próprios interesses, de manter amizades, de participar de atividades sociais, de obter relações sexuais satisfatórias e de ter boa convivência com a família e demais pessoas à sua volta) e 2 itens para lazer (ter atividades de lazer e praticar esportes ou exercícios). Os itens são pontuados de acordo com o grau de dificuldade que o paciente encontrou para realizar as tarefas questionadas, levando em consideração os últimos 15 dias: 0 (nenhuma dificuldade), 1 (pouca dificuldade), 2 (bastante dificuldade) ou 3 (dificuldade demais). De acordo com os autores, uma pontuação menor que 11 (de um máximo de 72) indica alto funcionamento geral, enquanto uma pontuação maior ou igual a 11 indica baixo funcionamento.

4.5.5 *Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (PANSS)*

A Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (KAY et al., 1987) foi, inicialmente, desenvolvida para avaliar os sintomas psicóticos em pacientes esquizofrênicos. Constituída de 30 itens, a PANSS é dividida em 3 subescalas: Sintomas Positivos (7 itens: delírios, comportamento alucinatorio, desorganização, excitação, hostilidade, grandiosidade e ideação persecutória), Sintomas Negativos (7 itens: embotamento afetivo, distanciamento emocional, empobrecimento do vínculo, pensamento estereotipado, falta de espontaneidade, dificuldades de abstração e prejuízo da interação social) e Psicopatologia Geral (16 itens: preocupação somática, ansiedade, sentimentos de culpa, tensão, maneirismos, depressão, retardo motor, não colaboração, conteúdo não usual do pensamento, desorientação, prejuízo da atenção, prejuízo do juízo e insight, alteração da volição, impulsividade, preocupação e evitação social). Os itens são pontuados de 1 a 7, de acordo com a intensidade do sintoma (1: ausente, 2: mínimo, 3: leve, 4: moderado, 5: moderadamente severo, 6: severo, 7: extremo). As subescalas Sintomas Positivos e Sintomas Negativos possuem, portanto, pontuações que variam de um mínimo de 7 a um máximo de 49, cada. A subescala Psicopatologia Geral possui pontuação mínima de 16 pontos e máxima de 112. A

pontuação total da PANSS se dá pela soma das pontuações obtidas nas 3 subescalas e pode variar de 30 a 210.

4.6 Instrumentos de avaliação cognitiva

4.6.1 *Mini Exame do Estado Mental (MEEM)*

O Mini Exame do Estado Mental (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 visuoespaciais). 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), adotamos os seguintes pontos de corte: analfabetos: 20, até 4 anos de escolaridade: 25, até 8 anos de escolaridade: 27, de 9 a 11 anos de escolaridade: 28, 12 anos ou mais de escolaridade: 29 (BRUCKI et al., 2002).

4.6.2 *Bateria Rápida de Avaliação Frontal (FAB)*

A Bateria Rápida de Avaliação Frontal (FAB) (BEATO et al., 2012) é um instrumento para avaliação das funções executivas. Com pontuação máxima de 18, é composta por 6 itens cujas pontuações variam de 0 a 3. São avaliados: a habilidade de formação de conceitos (abstração), a fluência verbal (flexibilidade mental), a programação motora, a suscetibilidade à interferência (tendência à distração), o controle inibitório e a autonomia.

4.6.3 *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 subtestes. 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 lhes dada 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 subteste 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.

Os resultados obtidos com a BAC-A foram agrupados em 8 subitens, de acordo com o domínio cognitivo: FUNÇÃO MOTORA (Tarefa Motora com Fichas e Tarefa de Codificação de Símbolos); FLUÊNCIA VERBAL (Fluência Verbal Semântica e Letra Inicial); FUNÇÃO EXECUTIVA (Torre de Londres); MEMÓRIA AFETIVA DE CURTO PRAZO (componente Memória Afetiva da Tarefa de Interferência Afetiva); MEMÓRIA NÃO AFETIVA DE CURTO PRAZO (Memória Verbal, Sequenciamento de Dígitos e componente Memória Não Afetiva da Tarefa de Interferência Afetiva); MEMÓRIA AFETIVA ATRASADA (componente afetivo da Tarefa de Reconhecimento Atrasado); MEMÓRIA NÃO AFETIVA ATRASADA (componente Não Afetivo da Tarefa de Reconhecimento Atrasado); INIBIÇÃO DE EMOÇÕES (tarefas de nomeação de cores das listas de palavras neutras e afetivas do Teste de Inibição de Emoções).

4.6.4 Social and Emotional Assessment (Mini SEA)

A Mini SEA é a versão reduzida que contém dois dos cinco testes da bateria SEA (*Social and Emotional Assessment*) (FUNKIEWIEZ et al., 2012). Trata-se de um instrumento que avalia dois aspectos da cognição socioemocional: o processamento emocional e a teoria da mente. Uma versão brasileira da bateria já foi desenvolvida e está sendo empregada em pacientes com a variante comportamental da demência frontotemporal (vcDFT). A pontuação total varia de 0 a 30 (quanto maior a pontuação, melhor o desempenho em habilidades socioemocionais).

- Processamento de emoções - Teste de Reconhecimento de Emoções: é apresentada ao paciente uma sequência de 35 retratos faciais extraídos do repertório proposto por Ekman & Friesen (EKMAN & FRIESEN, 1975), contendo seis emoções diferentes (medo, tristeza, nojo, raiva, surpresa, alegria), além da ausência de emoção (neutro), de modo que cada uma é exibida cinco vezes. A cada emoção

exibida, o examinador deve anotar a resposta dada pelo participante. A pontuação varia de 0 a 15, a partir da porcentagem de respostas corretas.

- Teoria da mente - Teste de *Faux Pas* (STONE et al., 1998): consiste em 5 histórias contendo uma gafe, situação em que se entende que uma personagem diz algo que não deveria ter falado, por gerar possível constrangimento. Por exemplo, em uma das histórias, uma personagem critica as cortinas do novo apartamento da amiga, sem saber que já eram novas. São realizadas perguntas ao participante de forma a verificar se ele percebeu e compreendeu a gafe presente na história. De forma aleatória, são também apresentadas 5 histórias que não contêm nenhuma situação de gafe, sendo também seguidas pelas mesmas perguntas como: “Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo que foi constrangedor?”, “Quem?”, “Por que foi uma situação constrangedora?”. Para cada história, são realizadas, ainda, duas perguntas finais para verificar se o paciente entendeu a história. A pontuação final consiste na soma das respostas corretas nas histórias com e sem gafe.

4.7 Análise estatística

Na análise descritiva de variáveis categóricas, as proporções foram calculadas e apresentadas. Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas são apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão, faixa de variação. Na comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos de sujeitos (pacientes e controles), realizou-se o teste de χ^2 de Pearson. Na comparação de variáveis contínuas entre dois grupos, empregou-se o teste *U* de Mann-Whitney. Foi realizado o cálculo do z-escore da BAC-A com o objetivo de padronizar dos resultados do desempenho cognitivo dos pacientes a partir do desempenho dos controles por meio da seguinte fórmula matemática: (pontuação bruta do paciente - média dos controles) / desvio padrão dos controles). Os resultados obtidos com a BAC-A foram agrupados em 8 subitens, de acordo com o domínio cognitivo: função motora (média simples dos z-escores da Tarefa Motora com Fichas e da Tarefa de Codificação de Símbolos); fluência verbal (média dos z-escores das tarefas de Fluência Verbal Semântica e por Letra Inicial); função executiva (z-escore da Torre de Londres); memória afetiva de curto prazo (z-escore do componente Memória Afetiva da Tarefa de Interferência Afetiva); memória não afetiva de curto prazo (média dos z-escores obtidos nas tarefas: Memória

Verbal, Sequenciamento de Dígitos e componente Memória Não Afetiva da Tarefa de Interferência Afetiva); memória afetiva atrasada (z-escore do componente afetivo da Tarefa de Reconhecimento Atrasado); memória não afetiva atrasada (z-escore do componente Não Afetivo da Tarefa de Reconhecimento Atrasado); inibição de emoções (z-escore médio obtido nas tarefas de nomeação de cores das listas de palavras neutras e afetivas do Teste de Inibição de Emoções). A partir destes domínios, foi gerado um valor de z-escore médio correspondente ao desempenho geral dos pacientes na BAC-A. As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 22.0. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. Os gráficos e tabelas foram realizados no Microsoft Office Excel 2007.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Dos 25 pacientes, dois se queixaram quanto à extensão da bateria e optaram por interromper sua participação no estudo. As características clínicas e sociodemográficas dos indivíduos que concluíram o estudo encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 3 – Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes com transtorno bipolar e controles

	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p
Idade ° (P50 [P25; P75])	57,00 [47,00; 64,00]	55,50 [47,25; 60,75]	0,884 ¹
Escolaridade° (P50 [P25; P75])	12,00 [11,00; 15,00]	12,00 [9,50; 15,00]	0,776 ¹
Sexo feminino (frequência %)	65,20%	70,00%	0,739 ²
HAM-D (P50 [P25; P75])	2,00 [2,00; 3,00]	1,50 [0,00; 3,00]	0,131 ¹
Young (P50 [P25; P75])	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,004 ¹
PANSS – P (P50 [P25; P75])	7,00 [7,00; 7,00]	7,00 [7,00; 7,00]	0,053 ¹
PANSS – N (P50 [P25; P75])	7,00 [7,00; 8,00]	7,00 [7,00; 7,00]	0,015 ¹
PANSS – G (P50 [P25; P75])	20,00 [17,00; 22,00]	16,00 [16,00; 18,00]	0,001 ¹
PANSS – Total (P50 [P25; P75])	35,00 [33,00; 39,00]	30,00 [30,00; 32,00]	<0,001 ¹

Abreviações: N= número de indivíduos; ° em anos; ¹Teste Mann-Whitney; ²Teste Qui-quadrado de Pearson; P25= percentil 25; P50= percentil 50;; P75= percentil 75; HAM-D: Escala de Depressão de Hamilton; Young: Escala de Mania de Young; PANSS: Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (P= sintomas positivos, N= sintomas negativos, G= sintomas gerais).

A mediana da idade dos pacientes foi de 57 anos e a dos controles foi de 55,5 anos. Ambos os grupos têm o sexo feminino como o mais prevalente (65,20% dos pacientes *versus* 70% dos controles) e possuem 12 anos como mediana da escolaridade, o que corresponde à conclusão do 2º grau, acrescido de um ano de educação superior. Não houve diferença significativa entre pacientes e o grupo controle quanto ao sexo, à idade e à escolaridade. A mediana da pontuação foi de 2, tanto na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) quanto na Escala de Mania de Young (Young) no grupo de pacientes.

Houve diferença significativa entre pacientes e grupo controle em relação à pontuação total da Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia - PANSS ($p < 0,001$). Pacientes e controles não diferiram quanto ao subitem de

sintomas positivos. Quanto ao subitem de sintomas negativos, encontrou-se diferença estatística entre os grupos ($p = 0,015$), no entanto, a pontuação de ambos teve mediana de 7. Em relação aos sintomas gerais, pacientes tiveram maior pontuação que controles, com mediana de 20 e 16, respectivamente. Dentre os sintomas gerais, os pacientes apresentaram maior gravidade em relação aos controles nos sintomas de ansiedade ($p = 0,008$) e preocupação ($p = 0,010$), conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 4 – Sintomas gerais de acordo com a Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia - PANSS

PANSS-G (P50 [P25; P75])	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p ¹
Preocupação somática	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,053
Ansiedade	3,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,008
Sentimentos de culpa	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,098
Tensão	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,203
Maneirismos e postura	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,000
Depressão	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,000
Lentificação motora	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,284
Não cooperação	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,000
Conteúdo não usual do pensamento	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,098
Desorientação	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,284
Desatenção	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,000
Prejuízo do juízo	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,182
Distúrbio da volição	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,351
Impulsividade	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,098
Preocupação	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,010
Evitação social	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,726

Abreviações: N= número de indivíduos; ¹Teste Mann-Whitney; P25= percentil 25; P50= percentil 50; P75= percentil 75; PANSS: Escala das Síndromes Positiva e Negativa para Esquizofrenia (G= sintomas gerais).

As principais comorbidades clínicas e psiquiátricas dos participantes encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 5 - Comorbidades dos pacientes com transtorno bipolar e controles

Comorbidades (frequência %)	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p ¹
Dislipidemia	50,00%	40,00%	0,516
HAS	50,00%	30,00%	0,187
Hipotireoidismo	27,30%	15,00%	0,333
<i>Diabetes Mellitus</i>	31,80%	10,00%	0,085
Dep. de nicotina (atual)	27,30%	20,00%	0,580
Dep. de nicotina (prévia)	13,60%	25,00%	0,349
TAG	40,90%	-	-
TOC	4,50%	-	-
Fobia social	4,50%	-	-
Dependência de álcool prévia	9,10%	-	-

Abreviações: N= número de indivíduos; ¹ Qui-quadrado de Pearson; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo compulsivo.

Os pacientes e controles não diferiram quanto à prevalência de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipotireoidismo, *Diabetes Mellitus*, dependência de nicotina atual ou prévia. Em relação aos pacientes, o TAG foi o transtorno psiquiátrico comórbido mais frequente (40,9%), seguido pela dependência de nicotina atual (27,3%), dependência de nicotina prévia (13,6%), dependência prévia de álcool (9,10%), transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e fobia social (ambos com prevalência estimada em 4,5%).

As características clínicas relativas aos pacientes bipolares encontram-se descritas, a seguir, na Tabela 4.

Tabela 6 - Características clínicas dos pacientes com transtorno bipolar

	Pacientes (N=23)
Idade, em anos, do 1º episódio depressivo (P50 [P25, P75])	26,50 [17,50; 34,25]
Idade, em anos, do 1º episódio maníaco (P50 [P25, P75])	26,00 [20,00; 36,00]
Nº total de episódios de humor (P50 [P25, P75])	8,50 [5,00; 22,50]
Nº de internações psiquiátricas (P50 [P25, P75])	4,00 [2,00; 9,00]
Tempo de doença em anos (P50 [P25, P75])	29,00 [14,25; 41,50]
Transtorno psicótico prévio (frequência %)	68,20%
Medicações psiquiátricas em uso (frequência %)	
Ácido valpróico	61,90%
Lítio	57,10%
Antipsicótico atípico	47,60%
Benzodiazepínico	19,00%
Antipsicótico típico	14,30%
Carbamazepina	9,50%
Lamotrigina	4,80%
Monoterapia	33,33%
Politerapia	66,66%

Abreviações: N= número de indivíduos; P25= percentil 25; P50= percentil 50; P75= percentil 75.

Como mostrado na tabela acima, o primeiro episódio de humor ocorreu por volta dos 26 anos (26,5 para depressão e 26 para mania). Até o momento da coleta dos dados, os pacientes haviam apresentado, em média, 8,5 episódios de humor, descritos como depressão e mania/hipomania. Os pacientes não descreveram episódios mistos. O número médio de internações psiquiátricas ao longo da vida foi de 4. O tempo de doença foi de 29 anos. 68,2% dos pacientes apresentaram transtorno psicótico acompanhando o quadro em algum momento da vida.

Em relação ao tratamento farmacoterápico, um terço dos pacientes estavam em monoterapia, em uso de lítio ou ácido valpróico. Dois terços dos pacientes estavam em politerapia sendo empregado o ácido valpróico, o carbonato de lítio e os antipsicóticos atípicos (61,9%, 57,1% e 47,6%, respectivamente). Foi relatado ainda o uso de benzodiazepínicos (19%), antipsicóticos típicos (14,3%), carbamazepina (9,5%) e lamotrigina (4,8%).

5.2 Avaliação cognitiva

A Tabela 5 apresenta os dados referentes ao Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e à Bateria de Avaliação Frontal (FAB).

Tabela 7 - Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e na Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p ¹
MEEM (/30)			
Orientação (P50 [P25, P75])	10,00 [10,00; 10,00]	10,00 [10,00; 10,00]	0,175
Memória imediata (P50 [P25, P75])	3,00 [3,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	0,329
Atenção e cálculo (P50 [P25, P75])	4,00 [2,00; 4,50]	5,00 [4,25; 5,00]	0,001
Memória de evocação (P50 [P25, P75])	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,25; 3,00]	0,434
Linguagem (P50 [P25, P75])	9,00 [8,00; 9,00]	9,00 [8,25; 9,00]	0,879
MEEM total (P50 [P25, P75])	27,00 [25,00; 29,00]	30,00 [28,00; 30,00]	0,003
FAB (/18)			
Semelhança (P50 [P25, P75])	2,00 [2,00; 3,00]	3,00 [3,00; 3,00]	<0,001
Evocação lexical (P50 [P25, P75])	2,00 [1,00; 3,00]	3,00 [2,25; 3,00]	0,010
Sequências motoras (P50 [P25, P75])	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [3,00;3,00]	0,276
Instruções geradoras de conflito (P50 [P25, P75])	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [3,00;3,00]	0,011
Go-no-go (P50 [P25, P75])	1,00 [1,00;3,00]	3,00 [2,25;3,00]	0,003
Comportamento de prensão (P50 [P25, P75])	3,00 [3,00;3,00]	3,00 [3,00;3,00]	1,000
FAB total (P50 [P25, P75])	13,00 [12,00;17,00]	17,50 [16,25;18,00]	0,001

Abreviações: N= número de indivíduos; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; FAB: Bateria de Avaliação Frontal; ¹Teste de Mann-Whitney; P25= percentil 25; P50= percentil 50; P75= percentil 75.

Os pacientes apresentaram desempenho inferior aos controles no MEEM ($p = 0,003$), provavelmente, em função de prejuízo na tarefa de atenção e cálculo ($p = 0,001$), sem diferenças significativas nos demais itens. Em relação à FAB, também se notou diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles, com pior desempenho dos pacientes quanto à pontuação total ($p=0,001$) e quanto aos subtestes Semelhança ($p<0,001$), Evocação Lexical ($p=0,010$), Instruções Geradoras de Conflito ($p=0,011$) e Go-no-go ($p=0,003$).

Os resultados referentes à Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A) encontram-se dispostos na Tabela 6.

Tabela 8 - Avaliação cognitiva dos pacientes com transtorno bipolar e controles, de acordo com a Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos (BAC-A)

Testes (P50 [P25; P75])	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p ¹
Memória Verbal	31,00 [28,00; 38,50]	40,50 [37,50; 43,00]	0,001
Tarefa Motora com Fichas	54,00 [44,00; 61,00]	73,00 [64,00; 80,00]	< 0,001
Teste de Interferência Afetiva			
Memória Afetiva	13,00 [9,00; 18,75]	20,50 [14,25; 22,00]	0,028
Memória Não afetiva	17,00 [12,50; 20,75]	73,00 [64,00; 80,00]	0,004
Sequenciamento de Dígitos	12,00 [10,00; 14,00]	18,50 [14,00; 21,75]	< 0,001
Fluência Verbal			
Semântica	15,00 [11,00; 22,50]	19,50 [17,25; 25,00]	0,020
Letra inicial F	10,00 [6,50; 15,00]	15,00 [12,00; 20,00]	0,013
Letra inicial S	8,00 [6,50; 12,50]	14,00 [10,25; 16,75]	0,009
Total	32,00 [27,50; 47,00]	50,00 [39,50; 57,75]	0,004
Símbolos	26,00 [19,00; 38,00]	45,50 [36,25; 52,00]	0,002
Torre de Londres	12,50 [8,25; 15,75]	17,00 [14,25; 19,00]	0,005
Reconhecimento Atrasado			
Afetivas	17,50 [15,00; 19,00]	18,00 [15,50; 19,75]	0,338
Não Afetivas	18,00 [17,00; 19,00]	19,00 [18,00; 20,00]	0,052
Teste de Inibição de Emoção			
Palavras Afetivas	29,00 [23,25; 35,50]	38,50 [33,25; 42,00]	0,002
Palavras Não Afetivas	30,00 [24,00; 37,00]	38,50 [32,25; 43,00]	0,037

Abreviações: N= número de indivíduos; BAC-A: Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos; ¹Teste de Mann-Whitney; P25= percentil 25; P50= percentil 50; P75= percentil 75.

Os pacientes apresentaram desempenho inferior aos controles em todos os testes da BAC-A, com exceção das tarefas de Reconhecimento Atrasado (apesar de se verificar uma tendência à diferença nos resultados de seu subitem Não Afetivas - $p = 0,052$).

Na Tabela 7, encontram-se expostos, separadamente, os resultados obtidos nas tarefas afetivas exclusivas da BAC-A e nas tarefas que são comuns tanto à BAC-A quanto à BACS (Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia).

Tabela 9 - Breve Avaliação da Cognição: subtestes exclusivos da BAC-A e subtestes em comum com a BACS

	Z-escore (Média=0, DP=1)
Subtestes comuns à BACS e à BAC-A:	
Teste de Memória Verbal	- 0,98
Tarefa de Sequenciamento Numérico	- 1,23
Tarefa Motora com Fichas	- 1,68
Tarefa de Codificação de Símbolos	- 2,53
Fluência Semântica e Fluência de Palavras por Letra Inicial	- 1,01
Torre de Londres	- 1,22
Desempenho médio	- 1,42
Subtestes exclusivos da BAC-A:	
Teste de Interferência Afetiva	
Memória Afetiva	- 0,63
Memória Não Afetiva	- 1,08
Tarefa de Reconhecimento Atrasado Afetivo	- 0,25
Tarefa de Reconhecimento Atraso Não Afetivo	- 0,82
Teste de Inibição de Emoção	
Palavras Afetivas	- 1,29
Palavras Não Afetivas	- 0,87
Desempenho médio	- 0,82

Abreviações: BAC-A: Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos; BACS: Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia; DP: desvio padrão.

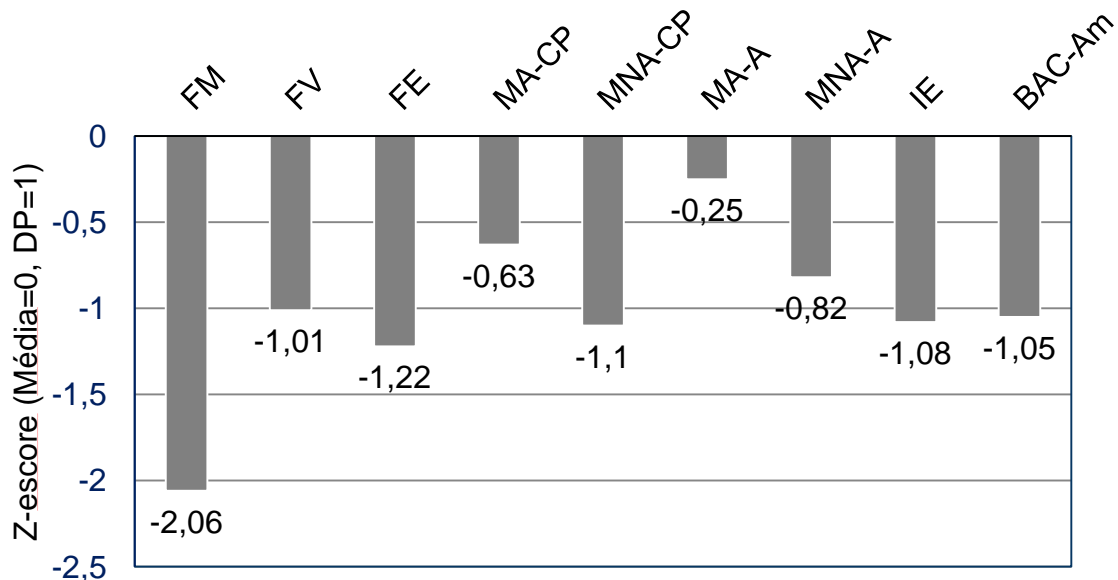
Conforme mostrado na Tabela 8, os resultados obtidos com a BAC-A foram agrupados em 8 subitens, de acordo com o domínio cognitivo: função motora, fluência verbal, função executiva, memória afetiva de curto prazo, memória não afetiva de curto prazo, memória afetiva atrasada, memória não afetiva atrasada e inibição de emoções (representados no Gráfico 1).

Tabela 10 – Z-escores do desempenho na BAC-A dos pacientes com transtorno bipolar em relação aos controles

BAC-A	Z-escore (Média=0, DP=1)
Função motora (FM)	- 2,06
Fluência verbal (FV)	- 1,01
Função executiva – FE	- 1,22
Memória afetiva de curto prazo – MA-CP	- 0,63
Memória não afetiva de curto prazo – MNA-CP	- 1,10
Memória afetiva atrasada – MA-A	- 0,25
Memória não afetiva atrasada – MNA-A	- 0,82
Inibição de emoções – IE	- 1,08
Desempenho médio - BAC-Am	- 1,05

Abreviações: BAC-A: Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos; DP: desvio padrão;

Gráfico 1 – Desempenho dos pacientes com transtorno bipolar na BAC-A de acordo com os domínios cognitivos



Abreviações: BAC-A: Breve Avaliação da Cognição nos Transtornos Afetivos; DP: desvio padrão; FM: função motora; FV: fluência verbal; FE: função executiva; MA-CP: memória afetiva a curto prazo; MNA-CP: memória não afetiva a curto prazo; MA-A: memória afetiva atrasada; MNA-A: memória não afetiva atrasada; IE: inibição de emoções;

Em relação aos controles, os pacientes com TB apresentaram pior pontuação total do Teste de *Faux Pas* ($p = 0,003$), com pior desempenho na interpretação das

estórias com e sem gafe ($p = 0,004$ e $p = 0,011$, respectivamente) e das perguntas controle ($p = 0,006$), conforme descrito na Tabela 9.

Tabela 11 – Teoria da mente em pacientes com transtorno bipolar e controles de acordo com o Teste de *Faux Pas*

P50 [P25, P75]	Pacientes (N=23)	Controles (N=07)	Valor de p ¹
Estórias com <i>Faux Pas</i> (/30)	18,00 [9,00; 26,50]	27,00 [21,25; 29,50]	0,004
Estórias sem <i>Faux-Pas</i> (/10)	10,00 [8,00; 10,00]	10,00 [10,00; 10,00]	0,011
Total (/40)	28,00 [18,00; 36,00]	37,00 [31,25; 39,50]	0,003
Controle (/20)	19,00 [18,00; 20,00]	20,00 [20,00; 20,00]	0,006

Abreviações: N= número de indivíduos; ¹Teste de Mann-Whitney; P25= percentil 25; P50= percentil 50; P75= percentil 75.

De acordo com a Tabela 10, quando comparados aos controles, os pacientes obtiveram menor pontuação total no Teste de Reconhecimento de Emoções ($p < 0,001$), com pior desempenho no reconhecimento de faces contendo as emoções surpresa ($p = 0,014$), nojo ($p = 0,007$), medo ($p = 0,004$), raiva ($p = 0,033$) e tristeza ($p = 0,005$).

Tabela 12 – Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles no Teste de Reconhecimento de Emoções

	Pacientes (N=23) P50 [P25, P75]	Controles (N=20) P50 [P25, P75]	Valor de p ¹
Alegria (/5)	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,00]	0,162
Suspresa (/5)	4,00 [3,00; 5,00]	5,00 [4,00; 5,00]	0,014
Nojo (/5)	3,00 [2,00; 4,00]	4,00 [4,00; 5,00]	0,007
Medo (/5)	1,00 [0,00; 2,50]	2,50 [2,00; 4,00]	0,004
Raiva (/5)	3,00 [2,00; 4,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,033
Tristeza (/5)	3,00 [1,00; 4,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,005
Neutro (/5)	5,00 [4,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,00]	0,095
Total (/35)	22,00 [20,00; 26,50]	28,00 [27,00; 31,75]	< 0,001

Abreviações: N= número de indivíduos; ¹ Teste de Mann-Whitney; P25= percentil 25; P50= percentil 50; P75= percentil 75;

O desempenho geral dos pacientes na bateria Mini-SEA foi inferior ao dos controles ($p < 0,001$), uma vez que apresentaram menor pontuação ponderada no Teste de *Faux Pas* ($p = 0,003$) e no Teste de Reconhecimento de Emoções ($p < 0,001$).

Tabela 13 – Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles na Mini-SEA

P50 [P25, P75]	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p ¹
Teste de <i>Faux Pas</i> ponderado (/15)	10,50 [6,75; 13,50]	13,88 [11,72; 14,81]	0,003
Teste de Reconhecimento de Emoções ponderado (/15)	9,43 [8,57; 11,36]	12,00[11,57; 13,61]	<0,001
Mini-SEA (/30)	18,96 [16,29; 24,27]	25,58 [23,62; 27,91]	<0,001

Abreviações: N= número de indivíduos; ¹Teste de Mann-Whitney; P25 = percentil 25; P50 = percentil 50; P75 = percentil 75.

5.3 Funcionalidade

Quanto à funcionalidade, 69,57% dos pacientes apresentaram pontuação total maior ou igual a 11 na FAST, sendo classificados como de baixo funcionamento, enquanto apenas 5% dos controles obtiveram este resultado, evidenciando uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Notou-se pior desempenho dos pacientes em relação aos controles, quanto aos subdomínios Autonomia, Trabalho, Cognição, Finanças e Relações Interpessoais (respectivamente: $p < 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,003$, $p = 0,040$, $p < 0,001$), conforme mostrado abaixo na Tabela 13.

Tabela 14 – Desempenho de pacientes com transtorno bipolar e controles na FAST

	Pacientes (N=23)	Controles (N=20)	Valor de p
FAST – Autonomia (0-12) - P50 [P25, P75]	1,00 [0,00; 3,00]	0,00 [0,00; 0,00]	< 0,001 ¹
FAST – Trabalho (0-15) - P50 [P25, P75]	1,00 [0,00; 4,00]	0,00 [0,00; 0,75]	0,005 ¹
FAST – Cognição (0-15) - P50 [P25, P75]	4,00 [2,00; 5,00]	1,50 [1,00; 3,00]	0,003 ¹
FAST – Finanças (0-6) - P50 [P25, P75]	0,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,040 ¹
FAST – Relações Interpessoais (0-18) - P50 [P25, P75]	3,00 [1,00; 4,00]	0,00 [0,00; 1,00]	< 0,001 ¹
FAST – Lazer (0-6) - P50 [P25, P75]	1,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,153 ¹
FAST – Total (0-72) - P50 [P25, P75]	12,00 [6,00; 18,00]	3,00 [2,00; 4,75]	< 0,001 ¹
FAST total ≥ 11 (frequência %)	69,57%	5,00%	< 0,001 ²
FAST total < 11 (frequência %)	30,43%	95,00%	

Abreviações: N= número de indivíduos; ¹Teste de Mann-Whitney; ²Qui-Quadrado de Pearson; P25= percentil 25; P50 = percentil 50; P75= percentil 75; FAST: Escala Breve de Funcionamento.

5.4 Correlações

Os pacientes com TB apresentaram desempenho em teoria da mente (Teste de *Faux Pas*) correlacionado negativamente em relação à idade ($\rho = -0,529$; $p = 0,014$) e ao tempo de doença ($\rho = -0,548$; $p = 0,019$) e positivamente à escolaridade ($\rho = 0,521$; $p = 0,015$), à cognição segundo a BAC-A ($\rho = 0,732$; $p < 0,001$), às funções executivas de acordo com a FAB ($\rho = 0,691$; $p = 0,001$), ao reconhecimento de emoções ($\rho = 0,555$; $p = 0,009$) e à cognição social de acordo com a Mini-SEA ($\rho = 0,939$; $p < 0,001$). Quanto a todos os participantes, teoria da mente correlacionou-se negativamente ao tempo de doença ($\rho = -0,548$; $p = 0,019$) e positivamente à escolaridade ($\rho = 0,326$; $p = 0,038$), ao MEEM ($\rho = 0,598$; $p < 0,001$), à FAB ($\rho = 0,736$; $p < 0,001$), ao reconhecimento de emoções ($\rho = 0,558$; $p < 0,001$) e à cognição social segundo a Mini-SEA ($\rho = 0,902$; $p < 0,001$).

Em relação ao reconhecimento de emoções (Teste de Reconhecimento de Emoções), os pacientes apresentaram desempenho correlacionado positivamente à escolaridade ($\rho = 0,467$; $p = 0,033$), à FAB ($\rho = 0,557$; $p = 0,013$), à BAC-A ($\rho = 0,620$; $p = 0,005$), à teoria da mente segundo o Teste de *Faux Pas* ($\rho = 0,555$; $p = 0,009$) e à cognição social segundo a Mini-SEA ($\rho = 0,743$; $p < 0,001$). Quanto a todos os participantes, reconhecimento de emoções correlacionou-se negativamente à PANSS ($\rho = - 0,472$; $p = 0,002$) e à funcionalidade segundo a FAST ($\rho = - 0,417$; $p = 0,007$) e positivamente ao MEEM ($\rho = 0,535$; $p < 0,001$), à FAB ($\rho = 0,565$; $p < 0,001$), ao teoria da mente de acordo com o Teste de *Faux Pas* ($\rho = 0,558$; $p < 0,001$) e à Mini-SEA ($\rho = 0,837$; $p < 0,001$).

Quanto à cognição social avaliada de acordo com a Mini-SEA, os pacientes apresentaram desempenho correlacionado positivamente à escolaridade ($\rho = 0,499$; $p = 0,021$), à FAB ($\rho = 0,688$; $p = 0,001$), à BAC-A ($\rho = 0,763$; $p < 0,001$), à teoria da mente pelo Teste de *Faux Pas* ($\rho = 0,939$; $p < 0,001$) e ao reconhecimento de emoções pelo Teste de Reconhecimento de Emoções ($\rho = 0,743$; $p < 0,001$). Quanto a todos os participantes, a cognição social correlacionou-se negativamente à PANSS ($\rho = - 0,362$; $p = 0,020$) e à FAST ($\rho = 0,327$; $p = 0,037$) e positivamente à escolaridade ($\rho = 0,342$; $p = 0,028$), ao MEEM ($\rho = 0,634$; $p < 0,001$), à FAB ($\rho = 0,727$; $p < 0,001$), ao Teste de *Faux Pas* ($\rho = 0,902$; $p < 0,001$) e ao Teste de Reconhecimento de Emoções ($\rho = 0,837$, $p < 0,001$).

Em relação à funcionalidade, avaliada pela escala FAST, o desempenho dos pacientes com TB não se correlacionou aos demais parâmetros. Quanto a todos os participantes, a funcionalidade correlacionou-se positivamente à PANSS ($\rho = 0,517$; $p < 0,001$), e negativamente ao MEEM ($\rho = - 0,335$; $p = 0,032$), ao Teste de Reconhecimento de Emoções ($\rho = - 0,417$; $p = 0,007$) e à Mini-SEA ($\rho = - 0,327$; $p = 0,037$).

6 DISCUSSÃO

O trabalho conduzido teve o propósito central de investigar a cognição social de pacientes com transtorno bipolar tipo I em eutimia comparados com controles. Pacientes com TB tipo I apresentaram desempenho inferior aos controles na cognição social, tanto no teste de teoria da mente, quanto no teste de reconhecimento de emoções. Pacientes com TB tipo I apresentaram ainda desempenho inferior aos controles no MEEM, na FAB, na BAC-A e na FAST. Não houve correlação entre cognição social e funcionalidade.

Os pacientes obtiveram maior pontuação na Escala de Mania de Young em relação a controles, com mediana de 0 para controles e 2 para pacientes. No entanto, uma pontuação de 2 na Young não representa sintomas maníacos/hipomaníacos significativos. Os sintomas só possuem relevância clínica quando encontradas pontuações maiores ou iguais a 7, pois, de acordo com a recomendação da Sociedade Internacional para Transtorno Bipolar (ISBD), pontuações menores que 7 caracterizam remissão (TOHEN et al., 2009; FOUNTOULAKIS, 2012).

Houve diferença significativa e uma tendência à diferença entre as pontuações de pacientes e controles nas subescalas de sintomas negativos e positivos da PANSS, respectivamente. Ambas as subescalas são constituídas de 7 itens pontuados de 1 a 7 de acordo com a intensidade do sintoma, sendo 1 o referente à ausência do sintoma. A mediana dos dois grupos em ambas as subescalas foi de 7, o valor mínimo do instrumento. Portanto, tanto pacientes quanto controles teriam pontuado apenas 1 em cada item, o que representa ausência dos sintomas, logo sem diferença clínica.

A diferença encontrada quanto à pontuação total da PANSS entre pacientes e controles parece ser devido, principalmente, à subescala de sintomas gerais, na qual também encontramos diferença significativa. Os sintomas gerais com diferença significativa foram “ansiedade” e “preocupação”. Leung e colaboradores (2016) demonstraram uma pontuação média de 17,57 para pacientes com TB tipo I em eutimia na subescala de sintomas gerais da PANSS, que varia de 16 a 112 pontos. Quando em mania ou em episódio de humor misto, pacientes com TB apresentam pontuação média de 37,87 na subescala de sintomas gerais (DANELUZZO et al.,

2002). Portanto, a diferença entre a mediana de 20 encontrada para pacientes e a mediana de 16 encontrada para controles não possui significado clínico relevante e está de acordo com a literatura.

As comorbidades psiquiátricas mais prevalentes no grupo de pacientes foram o TAG (40,9%) e a dependência de substâncias: dependência de nicotina atual (27,3%), dependência de nicotina prévia (13,6%), dependência prévia de álcool (9,10%). Trabalhos anteriores já haviam demonstrado que os transtornos de ansiedade (principalmente o TAG – 26,90%) e a dependência de substâncias ao longo da vida (tabaco: 43,60%; álcool: 31,10% a 35,50%) são os principais transtornos psiquiátricos comórbidos ao TB (PARKER, 2010; MERIKANGAS et al., 2011; LALA & SAJATOVIC, 2012). No nosso estudo, encontramos, portanto, uma prevalência mais alta de TAG que o esperado. Angst e colaboradores (2013) demonstraram que o TAG comórbido ao TB é mais prevalente no sexo feminino quando comparado ao sexo masculino. O fato de nossos pacientes serem compostos em sua maioria por mulheres (65,20%), poderia ser uma possível explicação para a maior frequência de TAG encontrada no presente estudo. No entanto, Barbosa e colaboradores (2011) avaliaram uma população com frequência de sexo feminino mais aproximada à deste estudo (69,10%) e, ainda assim, encontraram uma prevalência de TAG inferior à que encontramos (27,20%). A frequência que encontramos para o TAG se aproxima mais à frequência encontrada na literatura para todos os transtornos ansiosos (41,70%), (HAWKE et al., 2013).

Quanto às comorbidades clínicas, há uma tendência à diferença entre pacientes e controles quanto à prevalência de DM. Já é bem estabelecido que pacientes com TB apresentam maior prevalência de distúrbios metabólicos quando comparados a controles, principalmente DM, cujo risco em pacientes com TB é de até três vezes maior do que o comparado a população geral (ESENBIR & GENÇEL, 2010; VANCAMPFORT et al., 2015). Um dos possíveis fatores contribuintes para a maior ocorrência de DM nos pacientes com TB é o uso de medicações como antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor, que estão ligados à síndrome metabólica, aumento do apetite e preferência por alimentos doces, assim como redução da atividade física, com consequente aumento do índice de massa corporal e obesidade (TAYLOR & MACQUEEN, 2005; TEIXEIRA & ROCHA, 2006; ELKIS et al., 2008; BRITZKIE et al., 2011). A prevalência de DM nos pacientes com TB

avaliados no presente estudo foi de 31,80%, superior à descrita pela literatura (8-17%), talvez por termos avaliado população mais grave (uma vez que foi recrutada de um ambulatório especializado).

Pacientes obtiveram uma mediana de 27 pontos no MEEM, enquanto controles obtiveram uma mediana de 30 pontos. Tanto pacientes quanto controles apresentaram uma mediana de 12 anos de escolaridade. Uma diferença estatisticamente significativa já havia sido demonstrada entre o desempenho de pacientes com TB e controles (GILDENGERS et al., 2004). O prejuízo principal dos pacientes com TB no MEEM ocorre em tarefas de atenção e cálculo. Sepede e colaboradores (2012) já haviam demonstrado que a atenção é um dos principais domínios cognitivos alterados no TB. Levando em conta que o MEEM é um instrumento de rastreio, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia recomenda a utilização dos escores de corte mais elevados constantes na literatura (NITRINI et al., 2005). Brucki e colaboradores (2003) propuseram, para uma escolaridade maior ou igual a 12 anos de estudo, a utilização do ponto de corte de 29. Logo, estes dados sugerem que os pacientes com TB apresentam alterações cognitivas.

Pacientes com TB apresentam déficit de função executiva, evidenciado neste trabalho por pior desempenho em relação a FAB e Torre de Londres. Este achado está de acordo com a literatura, que demonstra que pacientes com TB apresentam prejuízo das funções executivas, inclusive durante períodos de eutímia (ROCCA & LAFER, 2006, RYAN et al., 2012). Uma das possíveis explicações para o prejuízo das funções executivas é a redução volumétrica do córtex pré-frontal que acomete os pacientes com TB (KALMAR et al., 2009; LISY et al., 2011; ARANGO et al., 2012).

Os pacientes com TB apresentaram prejuízo nas tarefas da BAC-A que envolvem memória verbal e aprendizagem, controle afetivo, memória de trabalho, função motora, fluência verbal e função executiva. O desempenho de pacientes só não diferiu dos controles quanto às tarefas de reconhecimento atrasado. Por se tratar de um instrumento recente, validado em 2014, existem na literatura apenas dois outros trabalhos que avaliam o desempenho cognitivo de pacientes com TB através da BAC-A, incluindo o próprio artigo de validação deste instrumento (KEEFE et al., 2014; BAUER et al., 2015). Keefe e colaboradores (2014) encontraram

prejuízo significativo dos pacientes com TB tipo I em relação a controles em todas as medidas cognitivas, no entanto, seu estudo incluiu apenas pacientes deprimidos, o que pode justificar o prejuízo em um maior número de tarefas em relação ao que conduzimos. Bauer e colaboradores (2015) também não encontraram diferença entre o desempenho de pacientes e controles quanto ao reconhecimento atrasado (o que chamou de memória atrasada), o que corrobora nosso achado, no entanto, encontrou diferença estatisticamente significativa apenas quanto à memória não afetiva de curto prazo e à fluência verbal. Este prejuízo mais restrito em relação ao que encontramos pode ser pelo fato de seu estudo ter incluído pacientes mais jovens e com maior escolaridade em relação ao que conduzimos (idade média para controles e pacientes, respectivamente: 36,17 e 35,18; escolaridade média para controles e pacientes: 16,01 e 14,33), além de ter incluído diversos tipos de TB (tipo I, tipo II e TB não especificado), enquanto incluímos apenas o TB tipo I, a forma clássica deste transtorno.

Pacientes com transtorno bipolar apresentam prejuízo da teoria da mente, já comprovado por diversos autores (LEE et al., 2013; PURCELL, PHILLIPS & GRUBER, 2013; VAN RHEEN, MEYER & ROSSEL, 2014; THALER, SUTTON & ALLEN, 2014; LAHERA et al., 2016) e confirmado pelo nosso estudo. Utilizando o Teste de *Faux Pas*, Shamay-Tsoory e colaboradores (2009) não encontraram prejuízo dos pacientes com TB tipo I quanto à capacidade de reconhecer a ocorrência de uma situação de constrangimento, mas quanto à capacidade de compreender que o motivo do constrangimento se dava pelo fato de o locutor ter informações e conhecimentos diferentes do ouvinte (teoria da mente cognitiva). Lahera e colaboradores (2012) encontraram prejuízo no Teste de *Faux Pas* de pacientes com TB tipo I considerados de baixo funcionamento, mas não nos de alto funcionamento. Em nosso estudo, não encontramos correlação entre teoria da mente e funcionalidade, mas esta discrepância de achados pode ter se dado pelo fato de o outro autor ter incluído em sua pesquisa tanto pacientes com TB tipo I, quanto tipo II.

No presente estudo, pacientes com TB apresentaram desempenho inferior ao de controles quanto ao reconhecimento de emoções faciais. Evidências sugerem que pacientes com TB apresentam prejuízo do reconhecimento de emoções nos diferentes estados de humor (VAN RHEENEN & ROSSEL, 2013; DAROS et al.,

2014; LAHERA et al., 2013). A principal diferença ocorreu quanto à emoção medo, com menor acurácia de pacientes em relação a controles, reproduzindo o que havia sido demonstrado previamente (GOGHARI & SPONHEIM, 2013; DAVID et al., 2014). O desempenho de pacientes em reconhecimento de emoções correlacionou-se positivamente às funções executivas e à escolaridade, como já demonstrado na literatura (DAVID et al., 2014; HOERTNAGL et al., 2014). Apesar de haver uma correlação entre o desempenho em reconhecimento de emoções e a funcionalidade (THALER et al., 2014; FULFORD et al., 2014) não foi demonstrado em nosso estudo. Possíveis hipóteses são a aplicação de instrumentos diferentes como o *UCSD Performance-Based Skills Assessment* (UPSA) que estima a funcionalidade diária do indivíduo através de seu desempenho em 5 tarefas propostas, envolvendo o planejamento de atividades recreacionais, o manejo de finanças, a comunicação interpessoal, a navegação com auxílio de mapas e o planejamento de listas de compras (PATTERSON et al., 2001). É uma ferramenta mais objetiva, que, no entanto, requer melhor desempenho cognitivo geral (PATTERSON et al., 2001). Como o reconhecimento de emoções também está relacionado à cognição é possível que melhor desempenho no UPSA represente menor prejuízo da cognição, com maior capacidade de reconhecimento de emoções.

Este trabalho apresenta como possíveis limitações a ausência de avaliação da inteligência, apesar de estudos apontarem que uma escolaridade equiparada entre pacientes com TB e controles refletiria uma inteligência equiparada entre estes grupos (ROBINSON et al., 2006). A escolaridade de cerca de 12 anos, tanto em pacientes como em controles é superior a escolaridade média da população brasileira, podendo não refletir os déficits cognitivos médios dos pacientes. Além disso, os pacientes deste estudo foram recrutados em um ambulatório especializado, o que sugere tratarem-se de casos mais graves, o que pode representar um viés de seleção. O prejuízo cognitivo demonstrado neste estudo pode não ser representativo dos pacientes com TB da população brasileira de uma forma geral. A mediana do número de episódios de humor foi de 8,5, no entanto, verificamos uma discrepância muito grande dos dados, que variaram de 5 a mais de 22 episódios ao longo da vida. Isso pode se dar por tratar-se de um viés de recordação, dado que os prontuários brasileiros ainda não são computadorizados e

não há um prontuário único de todos os hospitais no Brasil, o que eventualmente, compromete a fidedignidade destes dados.

7 CONCLUSÃO

Pacientes com TB tipo I em eutimia apresentam prejuízo cognitivo, especificamente de cognição social e de funcionalidade quando comparados a controles. Pacientes com TB apresentam prejuízos em memória verbal e aprendizagem, controle afetivo, memória de trabalho, função motora, fluência verbal, função executiva, atenção e cálculo. A cognição social dos pacientes encontra-se prejudicada em relação a controles, tanto em teoria da mente quanto em reconhecimento de emoções, com pior reconhecimento do medo. O prejuízo da funcionalidade em pacientes ocorre principalmente quanto à autonomia e às relações interpessoais. Os pacientes com TB apresentaram desempenho em teoria da mente correlacionado negativamente em relação à idade e ao tempo de doença e positivamente à escolaridade, à cognição segundo a BAC-A, às funções executivas de acordo com a FAB, ao reconhecimento de emoções e à cognição social de acordo com a Mini-SEA. Em relação ao reconhecimento de emoções, os pacientes apresentaram desempenho correlacionado positivamente à escolaridade, à FAB, à BAC-A, à teoria da mente e à cognição social segundo a Mini-SEA.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABU-AKEL, A., Shamay-Tsoory, S. **Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind.** *Neuropsychologia*. 2011. 49,2971–2984.
2. ADOLPHS. **Social cognition and the human brain.** *Trends in Cognitive Sciences*. 1999.3, 469–479.
3. ALMEIDA, J.R., Versace, A., Hassel, S., Kupfer, D.J., Phillips, M.L. **Elevated amygdale activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression.** *Biological Psychiatry*. 2010. 67, 414–421.
4. ANGST J., A. Gamma, C. L. Bowden et al., **Evidence-based definitions of bipolar-I and bipolar-II disorders among 5,635 patients with major depressive episodes in the Bridge Study: validity and comorbidity,** *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 263, no. 8, pp. 663–673, 2013.
5. ARANGO, C., Rapado-Castro, M., et al. **Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis.** *Archives of General Psychiatry*. 2012. 69, 16–26.
6. ARTS, B., Jabben, N., Krabbendam, L., vanOs, J. **Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives.** *Psychological Medicine*. 2008. 38,771–785
7. BARBOSA Izabela Guimarães, **Estudo da concentração plasmática de fatores neurotróficos (BDNF, NGF e GDNF) em pacientes com transtorno bipolar do humor.** 89 f. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2005.

8. BARBOSA Izabela Guimaraes, Rodrigo de Almeida Ferreira, Rodrigo Barreto Huguet, Fabio Lopes Rocha, Joao Vinicius Salgado, Antonio Lucio Teixeira. **Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I.** J Bras Psiquiatr. 2011;60(4):271-6.
9. Barrera, A., Vázquez, G., Tannenhaus, L., Lolich, M., Herbst, L.. **Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission.** Revista de Psiquiatria y Salud Mental. 2012. pii:S1888-9891(12)00151-6
10. BAUER, Isabelle E., S. E. Keefe, Marsal Sanches, Robert Suchting, Charles E. Green, Jair C. Soares. **Evaluation of cognitive function in bipolar disorder using the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A).** *Psychiatr Res.* 2015 January ; 60: 81–86. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.002.
11. BEATO, R., Amaral-Carvalho, V., Guimarães, H. C., Tumas, V., Souza, C. P., Oliveira, M. N., & Caramelli P. (2012). **Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: Normative data.** Arquivos de Neuropsiquiatria, 70(4), 278-280.
12. BIESSELS GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. **Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:246–255.
13. BORA, E., Yücel, M., Pantelis, C.. **Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives.** *Journal of Affective Disorders.* 2009. 113,1–20.

14. BRUCKI SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. **Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil.** Arq Neuropsiquiatr 2003; 61:777-781
15. CACILHAS AA, Magalhães PV, Ceresér KM, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, Vieta E, Kapczinski F. **Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder.** Value Health. 2009 Jun;12(4):624-7.
16. CACILHAS, Alice Aita de; orient. Flávio Kapczinski. **Mensuração de funcionalidade em pacientes bipolares: avaliação das propriedades da FAST (Functional Assessment Short Test), versão em português.** 2008
17. COSTA Lda S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, dos Santos Mdo S, da Silva CG, Pinheiro Sde F, et al. **Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review.** J Affect Disord. 2015;170:237-54
18. COSTA, A.M.N. **Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados.** Rev. Psiq. Clín 35 (3); 104-110, 2008
19. Derntl, B., Seidel, E.M., Kryspin-Exner, I., Hasmann, A., Dobmeier, M.. **Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder.** British Journal of Clinical Psychology. 2009. 48, 263–275.
20. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V.** American psychiatry Association press, 2014.
21. DICKERSON, Faith B., John J. Boronow, Cassie R. Stallings, Andrea E. Orioni, Sara Cole, Robert H. Yolken. **Association Between Cognitive Functioning and Employment Status of Persons With Bipolar Disorder.** Psychiatric Services Volume 55, Issue 1, January 2004, pp. 54-58

22. DOYLE I. **Nosologia Psiquiátrica**. Rio de Janeiro. Encadernadora Universitária, 1956.
23. Ekman, P. & Friesen, M.V. **Manual for the Facial Action Coding System**. Palo Alto, Calif. Consulting psychologists press. 1978.
24. FERNANDES F Nery, Scippa A Miranda. **Comportamento suicida no transtorno afetivo bipolar e características sociodemográficas, clínicas e neuroanatômicas associadas**. *Rev Psiq Clín*. 2013;40(6):220-4
25. FERRIER IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. **Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder**. *Br J Psychiatry* 1999;175:246–251.
26. FIGUEIREDO W. **Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária**. *Ciênc Saúde Coletiva* 2005; 10:105-9.
27. FLECK DE, Shear PK, Strakowski SM *et al*. **Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder**. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:49–57.
28. FOLAND-ROSS, L.C., Bookheimer, S.Y., Lieberman, M.D., Sugar, C.A, Townsend, J.D., Fischer J., Torrisi, S., Penfold, C., Madsen, S.K., Thompson, P.M., Altshuler, L.L., 2012. **Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia**. *NeuroImage* 59,738–744.
29. FOLSTEIN MF, Folstein SE, McHugh PR. **"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician**. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
30. FOUNTOULAKIS Konstantinos N. **Refractoriness in Bipolar Disorder: Definitions and Evidence-Based Treatment**. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18 (2012) 227–237

31. FULFORD D, Peckham AD, Johnson K, et al. **Emotion perception and quality of life in bipolar disorder.** *J Affect Disord* 2014; 152–154:491–497.
32. FUNKIEWIEZ, A., Bertoux, M., de Souza, L. C., Lévy, R., & Dubois, B. **The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A Clinical Neuropsychological Tool for Early Diagnosis of Frontal Variant of Frontotemporal Lobar Degeneration.** *Neuropsychology.* 2012 Jan;26(1):81-90. doi: 10.1037/a0025318. Epub 2011 Sep 5.
33. FUSAR-POLI, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., Perez, J., McGuire, P., Politi, P., 2009. **Functional atlas of emotional faces processing: a voxel based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies.** *J. PsychiatryNeurosci.*34, 418–432.
34. GILDENGERS, Ariel G., Meryl A. Butters, Karen Seligman, Mary McShea, Mark D. Miller, Benoit H. Mulsant, David J. Kupfer, Charles F. Reynolds III. **Cognitive Functioning in Late-Life Bipolar Disorder.** *Am J Psychiatry* 2004; 161:736–738
35. GOGHARI VM, Sponheim SR. **More pronounced deficits in facial emotion recognition for schizophrenia than bipolar disorder.** *Compr Psychiatry* 2013; 54:388–397.
36. GRAY, J., Venn, H., Montagne, B., Murray, L., Burt, M., Frigerio, E., Perrett, D., Young, A. H., 2006. **Bipolar patients show mood-congruent biases insensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms.** *Cognitive Neuropsychiatry* 11,505–520. GREEN MF, Penn DL, Bentall R, et al. *Social*

- cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008; 34:1211–1220.
37. HAMILTON M. **A rating scale for depression.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56-62.
38. HARMER C, Grayson M, Goodwin G. **Enhanced recognition of disgust in bipolar illness.** *Biol Psychiatry* 2002;51:298–304.
39. HAWKE, Lisa D, Vytas Velyvis Sagar V Parikh. **Bipolar disorder with comorbid anxiety disorders: impact of comorbidity on treatment outcome in cognitive-behavioral therapy and psychoeducation.** *International Journal of Bipolar Disorders.* 2013. DOI: 10.1186/2194-7511-1-15
40. HERT M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. **Prevalence, impact of medication and disparities in health care.** *World Psychiatry.* 2011; 10:52-77.
41. HOERTNAGL, C.M., Muehlbacher, M., Biedermann, F., Yalcin, N., Baumgartner, S., Schwitzer, G., Deisenhammer, E.A., Hausmann, A., Kemmler, G., Benecke, C., Hofer, A., 2011. **Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder.** *Bipolar Disorders* 13, 537–544.
42. IBÁÑEZ, A., Urquina, H., Petroni, A., Baez, S., Lopez, V., do Nascimento, M., Herrera, E., Guex, R., Hurtado, E., Blenkman, A., Beltrachini, L., Gelormini, C., Sigman, M., Lischinsky, A., Torralva, T., Torrente, F., Cetkovich, M., Manes, F.. **Neural processing of emotional facial and semantic expressions in euthymic bipolar disorder (BD) and its association with theory of mind (ToM).** 2012.

43. KALMAR, J.H., Wang, F., et al., 2009. **Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder.** *Journal of the International Neuropsychological Society.* 15, 476–481.
44. KAY SR, Fiszbein A, Opler LA. **The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.** *Schizophr Bull.* 1978. 13 (2): 261–76
45. KEEFE, Richard S.E., Kolleen H. Fox, Vicki G. Davis, Courtney Kennel, Trina M. Walker, Katherine E. Burdick, Philip D. Harvey. **The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls.** *Journal of Affective Disorders* 166(2014)86–92
46. KERR, N., Dunbar, R.I.M., Bentall, R.P., 2003. **Theory of mind deficits in bipolar affective disorder.** *Journal of Affective Disorders* 73,253–259.
47. KESEBIR Sermin, A. Görkem Gençer. **Bipolar disorder and diabetes mellitus.** *Psikiyatride Guncel Yaklasimler*, 01 April 2010, Vol.2(1), pp.66-74
48. KOHLER CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ. **Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review.** *Psychiatry Res.* 2011;188:303-9.
49. KRAEPELIN E. **Dementia praecox and manic-depressive insanity.** reed 1989, New York, NY: The classics of psychiatry and behavioural sciences library; 1919.
50. KRAVITZ E, Schmeidler J, Schnaider Beerli M. **Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes-related therapies.** *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:489–501.

51. LAHERA G, Benito A, Montes JM, et al. **Social cognition and interaction training for outpatients with bipolar disorder.** J Affect Disord 2013; 146:132–136.
52. LAHERA G, Herrería E, Ruiz-Murugarren S et al. **Social cognition and general functioning in bipolar disorder.** 17th EPA Congress – Lisbon, Portugal, January 2009. Eur Psychiatry 2009;4:S583. Abstract.
53. LAHERA, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz, C., Herreria, E., Fernandez-Liria, A., Montes, J.M., 2012. **Social cognition and global functioning in bipolar disorder.** Journal of Nervous and Mental Disease 200,135–141.
54. LALA, Sonali V ; Sajatovic, Martha. **Medical and Psychiatric Comorbidities Among Elderly Individuals With Bipolar Disorder.** Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2012, Vol.25(1), pp.20-25
55. LE BOUC R, Lenfant P, Delbeuck X, et al. **My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease.** Brain. 2012;135(pt 10):3026–3038.
56. LEMBKE, A., Ketter, T.A., 2002. **Impaired recognition of facial emotion in mania.** American Journal of Psychiatry 159,302–304.
57. LENNOX, B.R., Jacob,R., Calder, A.J., Lupson, V., Bullmore, E.T., 2004. **Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated inpatients with mania.** Psychological Medicine 34,795–802.
58. LEUNG. Meranda M.W., Simon S.Y. Lui, Ya Wang, Chi F. Tsui, Angie C.W. Au, Hera K.H. Yeung, Tian-xiao Yang, Zhi Li, Chi-wai Cheng, Eric F.C. Cheung, Raymond C.K. Chan: **Patients with bipolar disorder show**

- differential executive dysfunctions: A case-control study.** *Psychiatry Research* Volume 238, 30 April 2016, Pages 129–136
59. LIN Daniel, Hiram Mok, Lakshmi N. Yatham. **Polytherapy in Bipolar Disorder.** *CNS Drugs* January 2006, Volume 20, Issue 1, pp 29–42
60. LISY, M.E., Jarvis, K.B., et al.. **Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder.** *Bipolar Disorders.* 2011.13, 396–405.
61. MALHI GS, Bargh DM, Coulston CM, Das P, Berk M. **Predicting bipolar disorder on the basis of phenomenology: implications for prevention and early intervention.** *Bipolar Disord* 2014; 16: 455–470.
62. MALHI GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R, Ketter T. **Is lack of disgust something to fear? Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients.** *Bipolar Disord* 2007;9:345–357.
63. MALHI, G.S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., Coulston, C.M., 2008. **A functional MRI study of theory of mind in euthymic bipolar disorder patients.** *Bipolar Disorders* 10,943–956.
64. MALLOY-DINIZ, L.F.; Paula, J.J.; Loschiavo-Alvarez, F.Q.; Fuentes, D.; Leite, W.B. **Exame das funções executivas.** *In: Malloy-Diniz, L.F.; Fuentes, D; Mattos, P.; Abreu, N. e cols. Avaliação neuropsicológica.* Porto Alegre: Artmed, 2010.
65. MARTÍNEZ-ARAN A, Vieta E, Colom F et al. **Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome.** *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.

66. MARTINO DJ, Strejilevich SA, Scapola M et al. **Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder.** J Affect Disord 2008;109:149–156.
67. MARTINO, D.J., Strejilevich, S.A., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., 2011. **Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders.** Psychiatry Research 189, 379–384.
68. MARTINO, D.J., Strejilevich, S.A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E.D., Perinot, L., 2008. **Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder.** Journal of Affective Disorders 109, 149–156.
69. MERIKANGAS KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. **Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative.** Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241-51.
70. MONTAG C, Ehrlich A, Neuhaus K, et al. **Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients.** J Affect Disord 2010; 123:264–269.
71. MORENO DH, ANDRADE LH. **The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study.** J Affect Disord. 2005;87:231-41.
72. NITRINI, Ricardo; Paulo Caramelli; Cássio Machado de Campos Bottino; Benito Pereira Damasceno; Sonia Maria Dozzi Brucki; Renato Anghinah. **Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia.** Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.63 no.3a São Paulo Sept. 2005

- 73.OMS, Organização Mundial de Saúde. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)**.10ª Revisão. Geneva: OMS; 1992.
- 74.PARKER, Gordon B. **Comorbidities in bipolar disorder: models and management**. Med J Aust 2010; 193 (4): 18.
- 75.PEREIRA. **Rastreo de demência através do mini exame do estado mental e teste do relógio em idosos**. Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança – Dez. 2014;12(2)
- 76.PINHEIRO RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. **Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil**. Ciênc Saúde Coletiva 2002; 7:687-707.
- 77.PREMACK, D., Woodruff, G., 1978. **Does the chimpanzee have a theory of mind?** Behavioral and Brain Sciences 4, 515–526.
- 78.PURCELL, A.L., Phillips, M., Gruber, J., 2013. In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? Journal of Affective Disorders 151 (3), 1113–1119.
- 79.ROBINSON LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. **A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder**. J Affect Disord. 2006;93:105-15.
- 80.ROCCA, C.C., Heuvel, E., Caetano, S.C., Lafer, B. **Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review**. Rev.Bras.Psiquiatria. 2009. 31,171–180.
- 81.ROCCA, Cristiana C A; Beny Lafer. **Neuropsychological disturbances in bipolar disorder**. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.28 no.3 São Paulo Sept. 2006

82. ROSA AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. **Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder.** Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2007 Jun 7;3:5.
83. RUBINSTEIN JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. **Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder.** *Psychol Med*2000;30:1025–1036.
84. RYAN, Kelly A ; Vederman, Aaron C ; Mcfadden, E Michelle ; Weldon, Anne L ; Kamali, Masoud ; Langenecker, Scott A ; Mcinnis, Melvin G. **Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder.** Bipolar Disorders, August 2012, Vol.14(5), pp.527-536
85. SAEDI Elham, Mohammad Reza Gheini, Firoozeh Faiz, Mohammad Ali Arami. **Diabetes mellitus and cognitive impairments.** World J Diabetes. 2016 Sep 15; 7(17): 412–422.
86. SALGADO JV, Carvalhaes CFR, Pires AM, Neves MC, Cruz BF, Cardoso CS, et al. **Sensitivity and applicability of the Brazilian version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS).** Dement Neuropsychol. 2007;1(3):260-5.
87. Samamé, C. **Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: a state-of-the-art overview.** Psychiatry Res. 2013; 210: 1275–1286
88. Samamé, C., Martino, D.J., and Strejilevich, S.A. **Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach.** Acta Psychiatr. Scand. 2012; 125: 266–280

89. SCHAEFER, K.L., Baumann, J., Rich, B.A., Luckenbaugh, D.A., Zarate Jr., C.A., 2010. Perception of facial emotion in adults with bipolar or unipolar depression and controls. *Journal of Psychiatric Research* 44, 1229–1235.
90. SCHENKEL L.S., Pavuluri, M.N., Herbener, E.S., Harral, E.M., Sweeney, J.A., 2007. **Facial emotion processing in acutely ill and euthymic patients with pediatric bipolar disorder.** *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46, 1070–1079.
91. SHAMAY-TSOORY, S., Harari, H., Szepsenwol, O., Levkovitz, Y., 2009. **Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder.** *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 21,59–67.
92. SHEEHAN D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. **The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10.** *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20);22-33.
93. SOEIRO-DE-SOUZA, M.G., Bio, D.S., David, D.P., Rodrigues dos Santos Jr., D., Kerr, D.S., Gattaz, W.F., Machado-Vieira, R., Moreno, R.A., 2012. **COMTMet(158) modulates facial emotion recognition in bipolar I disorder mood episodes.** *Journal of Affective Disorders* 136,370–376.
94. SOUZA, F. G. M. **Tratamento do transtorno bipolar – Eutimia.** *Rev. Psiq. Clín.* v. 32, n. 1; p. 63-70, 2005.
95. STONE, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). **Frontal lobe contributions to theory of mind.** *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10,640–656. doi: 10.1162/089892998562942.

96. SUMMERS, M., Papadopoulou, K., Bruno, S., Cipolotti, L., Ron, M.A., 2006. **Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing.** *Psychological Medicine* 36,1799–1809
97. TAYLOR V, MACQUEEN G. **Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review.** *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(7):1034-41.
98. Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabolicos de antipsicoticos e estabilizadores de
99. THALER, Nicholas S., Griffin P.Sutton, Daniel N. Allen. **Social cognition and functional capacity in bipolar disorder and schizophrenia.** *PsychiatryResearch*220(2014)309–314
100. TOHEN M, Frank E, Bowden CL, et al. **The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders.** *Bipolar Disord* 2009;11:453–473.
101. TORRES, I.J.; Bourdreau, V.G.; Yatham, L.N. **Neurophysiological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis.** *Acta Psychiatr Scand*, v.116 n.434, p.17-26, 2007.
102. VAN RHEENEN, Tamsyn Elizabeth, Susan Lee Rossell. **Let's Face It: Facial Emotion Processing Is Impaired in Bipolar Disorder.** *Journal of the International Neuropsychological Society* (2014), 20, 200–208.
103. VANCAMPFORT D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, et al. **Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis.** *J Clin Psychiatry.* 2015; 76:1490–9.
104. VANCAMPFORT Davy, Brendon Stubbs, Alex J Mitchell, Marc De Hert, Martien Wampers, Philip B Ward, Simon Rosenbaum, and Christoph U

- Correll. **Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.** World Psychiatry. 2015 Oct; 14(3): 339–347.
105. VILELA JAA, LOUREIRO SR. **Escala de Avaliação de Mania de Young-Estudos das Qualidades Psicométricas da Versão Brasileira.** Rev Psiq Clin. 1998; 25:113-119.
106. WOLF, F., Brune, M., Assion, H.J., 2010. **Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder.** Bipolar Disorders 12(6),657–666.
107. YATHAM, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., Burdick, K. E., Martínez-Arán, A., Dittmann, S., Goldberg, J. F., Ozerdem, A., Aydemir, O. and Chengappa, K. N. R. (2010), **The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC).** Bipolar Disorders, 12: 351–363.
108. YOUNG RC, Biggs Jt, Ziegler Ve, Meyer Da. **A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.** Br J Psychiatry 1978; 133: 429–435.

9 APÊNDICES

9.1 Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Avaliação de células mononucleares do sangue periférico, genes relacionados a resposta imune e suas relações com a cognição em pacientes com transtorno bipolar

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Avaliação de células mononucleares do sangue periférico, genes relacionados a resposta imune e suas relações com a cognição em pacientes com transtorno bipolar”. Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de você aceitar o convite para participar.

O objetivo deste estudo é avaliar alterações no sistema imune de pessoas com transtorno bipolar. Essa avaliação é importante tanto para se compreender o transtorno bipolar e para tentar auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos. Muitos estudos científicos mostram que há alterações na ativação de células e na produção de moléculas do sistema imune. Entretanto, no Brasil, esse tipo de estudo é inédito e, portanto, é importante verificar se tais alterações também ocorrem em pacientes com transtorno bipolar.

Este estudo consiste de uma entrevista para coletarmos algumas informações de seu histórico médico, que terão garantia de sigilo restrita aos pesquisadores do projeto. A seguir faremos uma coleta de 30 mL de seu sangue. O trabalho estuda pessoas com transtorno bipolar e outras que não têm transtorno bipolar, pois precisamos saber se as alterações no sistema imune de pessoas com transtorno bipolar sejam exclusivas desse grupo. Um dos pesquisadores coletará 30 mL de sangue. O sangue retirado será processado para que se possa estudar as células presentes nele.

Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. É importante informar que qualquer publicação dos dados não o identificará. As informações obtidas serão analisadas pela equipe em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito à privacidade e os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade de seus registros. Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo. Não há para o senhor (a) nenhum benefício direto na participação desse estudo, e não é prevista qualquer compensação financeira.

Os riscos que essa pesquisa pode causar aos participantes são apenas relacionados à retirada do sangue e incluem dor e equimoses no local da picada de agulha e em raras ocasiões, tonturas, desmaios e infecção local. Faremos o máximo para evitar que isso ocorra, uma vez que apenas pesquisadores devidamente treinados serão coletarão seu sangue.

O senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar desse estudo não implicará em prejuízo de relacionamento profissional ou pessoal.

Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Dr. Antônio Lúcio Teixeira ou a Dra. Izabela Guimarães Barbosa pelo telefone 3409-9785, ou a Comissão de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, Cep: 31270-901, pelo telefone 3409-9364.

Consentimento: Declaro que li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participarmos do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante _____ RG: _____

Assinatura do pesquisador _____ RG/CRM: _____

9.2 Apêndice B – Correlações de pacientes com transtorno bipolar

			Correlações só pacientes												
			Idade	Escolaridade	PANSS	Nº de episódios de humor	Tempo de doença	internações	MEEM	FAB	BACA (Z-escore)	Faux Pas	Emoções	Rec de	MiniSEA
rô de Spearman	Idade	Coeficiente de Correlação	1,000	-,111	,049	,380	,821**	,573**	-,281	-,592**	-,667**	-,529*	-,066	-,426	-,043
		Sig. (2 extremidades)		,615	,823	,180	,000	,007	,217	,005	,001	,014	,776	,054	,846
		N	23	23	23	14	20	21	21	21	21	21	21	21	21
	Escolaridade	Coeficiente de Correlação	-,111	1,000	-,169	,081	-,218	-,041	,496*	,391	,365	,521*	,467*	,499*	,019
		Sig. (2 extremidades)	,615		,441	,782	,355	,859	,022	,079	,104	,015	,033	,021	,931
		N	23	23	23	14	20	21	21	21	21	21	21	21	23
	PANSS	Coeficiente de Correlação	,049	-,169	1,000	-,181	,127	,128	-,112	,188	,056	-,137	-,119	-,033	,324
		Sig. (2 extremidades)	,823	,441		,537	,594	,579	,628	,414	,810	,553	,606	,887	,131
		N	23	23	23	14	20	21	21	21	21	21	21	21	23
	Nº de episódios de humor	Coeficiente de Correlação	,380	,081	-,181	1,000	,469	,773**	,037	-,692**	-,606*	-,210	-,415	-,376	-,193
		Sig. (2 extremidades)	,180	,782	,537		,091	,002	,904	,009	,037	,491	,159	,206	,509
		N	14	14	14	14	14	13	13	13	12	13	13	13	14
	Tempo de doença	Coeficiente de Correlação	,821**	-,218	,127	,469	1,000	,611**	-,146	-,463*	-,589*	-,548*	-,049	-,389	-,118
		Sig. (2 extremidades)	,000	,355	,594	,091		,005	,552	,046	,010	,019	,848	,111	,621
		N	20	20	20	14	20	19	19	19	18	18	18	18	20
	Nº de internações	Coeficiente de Correlação	,573**	-,041	,128	,773**	,611**	1,000	-,165	-,318	-,482*	-,222	-,080	-,181	-,360
		Sig. (2 extremidades)	,007	,859	,579	,002	,005		,486	,172	,032	,361	,744	,458	,109
		N	21	21	21	13	19	21	20	20	20	19	19	19	21
	MEEM	Coeficiente de Correlação	-,281	,496*	-,112	,037	-,146	-,165	1,000	,435*	,262	,382	,302	,325	-,096
		Sig. (2 extremidades)	,217	,022	,628	,904	,552	,486		,049	,278	,107	,208	,175	,678
		N	21	21	21	13	19	20	21	21	19	19	19	19	21
	FAB	Coeficiente de Correlação	-,592**	,391	,188	-,692**	-,463*	-,318	,435*	1,000	,792**	,691**	,557*	,688**	,055
		Sig. (2 extremidades)	,005	,079	,414	,009	,046	,172	,049		,000	,001	,013	,001	,813
N		21	21	21	13	19	20	21	21	19	19	19	19	21	
BACA (Z-escore)	Coeficiente de Correlação	-,667**	,365	,056	-,606*	-,589*	-,482*	,262	,792**	1,000	,732**	,620**	,763**	,313	
	Sig. (2 extremidades)	,001	,104	,810	,037	,010	,032	,278	,000		,000	,005	,000	,167	
	N	21	21	21	12	18	20	19	19	21	19	19	19	21	
Faux Pas	Coeficiente de Correlação	-,529*	,521*	-,137	-,210	-,548*	-,222	,382	,691**	,732**	1,000	,555**	,939**	,142	
	Sig. (2 extremidades)	,014	,015	,553	,491	,019	,361	,107	,001	,000		,009	,000	,540	
	N	21	21	21	13	18	19	19	19	19	21	21	21	21	
Rec de Emoções	Coeficiente de Correlação	-,066	,467*	-,119	-,415	-,049	-,080	,302	,557*	,620**	,555**	1,000	,743**	,010	
	Sig. (2 extremidades)	,776	,033	,606	,159	,848	,744	,208	,013	,005	,009		,000	,965	
	N	21	21	21	13	18	19	19	19	19	21	21	21	21	
MiniSEA	Coeficiente de Correlação	-,426	,499*	-,033	-,376	-,389	-,181	,325	,688**	,763**	,939**	,743**	1,000	,165	
	Sig. (2 extremidades)	,054	,021	,887	,206	,111	,458	,175	,001	,000	,000	,000		,476	
	N	21	21	21	13	18	19	19	19	19	21	21	21	21	
FAST	Coeficiente de Correlação	-,043	,019	,324	-,193	-,118	-,360	-,096	,055	,313	,142	,010	,165	1,000	
	Sig. (2 extremidades)	,846	,931	,131	,509	,621	,109	,678	,813	,167	,540	,965	,476		
	N	23	23	23	14	20	21	21	21	21	21	21	21	23	

** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

9.3 Apêndice C – Correlações de pacientes e controles

		Correlações (todos)												
		Idade	Escolaridade	PANSS	Nº de episódios de humor	Tempo de doença	Nº de internações	MEEM	FAB	Faux Pas	Rec. de emoções	MiniSEA	FAST	
rô de Spearman	Idade	Coefficiente de Correlação	1,000	-,089	-,100	,380	,821**	,573**	-,166	-,319*	-,255	-,011	-,174	-,029
		Sig. (2 extremidades)		,571	,522	,180	,000	,007	,300	,042	,107	,948	,278	,854
		N	43	43	43	14	20	21	41	41	41	41	41	41
	Escolaridade	Coefficiente de Correlação	-,089	1,000	-,089	,081	-,218	-,041	,362*	,191	,326*	,282	,342*	,056
		Sig. (2 extremidades)	,571		,572	,782	,355	,859	,020	,231	,038	,074	,028	,722
		N	43	43	43	14	20	21	41	41	41	41	41	43
	PANSS	Coefficiente de Correlação	-,100	-,089	1,000	-,181	,127	,128	-,295	-,255	-,243	-,472**	-,362*	,517**
		Sig. (2 extremidades)	,522	,572		,537	,594	,579	,061	,107	,126	,002	,020	,000
		N	43	43	43	14	20	21	41	41	41	41	41	43
	Nº de episódios de humor	Coefficiente de Correlação	,380	,081	-,181	1,000	,469	,773**	,037	-,692**	-,210	-,415	-,376	-,193
		Sig. (2 extremidades)	,180	,782	,537		,091	,002	,904	,009	,491	,159	,206	,509
		N	14	14	14	14	14	13	13	13	13	13	13	14
	Tempo de doença	Coefficiente de Correlação	,821**	-,218	,127	,469	1,000	,611**	-,146	-,463*	-,548*	-,049	-,389	-,118
		Sig. (2 extremidades)	,000	,355	,594	,091		,005	,552	,046	,019	,848	,111	,621
		N	20	20	20	14	20	19	19	19	18	18	18	20
	Nº de internações	Coefficiente de Correlação	,573**	-,041	,128	,773**	,611**	1,000	-,165	-,318	-,222	-,080	-,181	-,360
		Sig. (2 extremidades)	,007	,859	,579	,002	,005		,486	,172	,361	,744	,458	,109
		N	21	21	21	13	19	21	20	20	19	19	19	21
	MEEM	Coefficiente de Correlação	-,166	,362*	-,295	,037	-,146	-,165	1,000	,563**	,598**	,535**	,634**	-,335*
		Sig. (2 extremidades)	,300	,020	,061	,904	,552	,486		,000	,000	,000	,000	,032
		N	41	41	41	13	19	20	41	41	39	39	39	41
	FAB	Coefficiente de Correlação	-,319*	,191	-,255	-,692**	-,463*	-,318	,563**	1,000	,736**	,565**	,727**	-,276
		Sig. (2 extremidades)	,042	,231	,107	,009	,046	,172	,000		,000	,000	,000	,081
		N	41	41	41	13	19	20	41	41	39	39	39	41
	Faux Pas	Coefficiente de Correlação	-,255	,326*	-,243	-,210	-,548*	-,222	,598**	,736**	1,000	,558**	,902**	-,163
		Sig. (2 extremidades)	,107	,038	,126	,491	,019	,361	,000	,000		,000	,000	,308
		N	41	41	41	13	18	19	39	39	41	41	41	41
	Rec. de emoções	Coefficiente de Correlação	-,011	,282	-,472**	-,415	-,049	-,080	,535**	,565**	,558**	1,000	,837**	-,417**
		Sig. (2 extremidades)	,948	,074	,002	,159	,848	,744	,000	,000	,000		,000	,007
		N	41	41	41	13	18	19	39	39	41	41	41	41
	MiniSEA	Coefficiente de Correlação	-,174	,342*	-,362*	-,376	-,389	-,181	,634**	,727**	,902**	,837**	1,000	-,327*
		Sig. (2 extremidades)	,278	,028	,020	,206	,111	,458	,000	,000	,000	,000		,037
		N	41	41	41	13	18	19	39	39	41	41	41	41
	FAST	Coefficiente de Correlação	-,029	,056	,517**	-,193	-,118	-,360	-,335*	-,276	-,163	-,417**	-,327*	1,000
		Sig. (2 extremidades)	,854	,722	,000	,509	,621	,109	,032	,081	,308	,007	,037	
		N	43	43	43	14	20	21	41	41	41	41	41	43

** . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

* . A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

10 ANEXOS

10.1 Escala Breve de funcionamento (FAST)

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

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala: **(0): nenhuma, (1): pouca, (2): bastante ou (3): muita.**

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