

Dissertação de Mestrado

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS  
COGNITIVOS, DADOS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA EM  
PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR

HELENA CRISTINA ZUEHL DAL TOÉ



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

**HELENA CRISTINA ZUEHL DAL TOÉ**

**AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS  
COGNITIVOS, DADOS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA  
EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade  
do Extremo Sul Catarinense para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. João Quevedo

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Samira S.  
Valvassori

**CRICIÚMA**

**2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

D136aDal Toé, Helena Cristina Zuehl.

Avaliação da correlação entre parâmetros cognitivos, dados clínicos e qualidade de vida em pacientes com transtorno bipolar/ Helena Cristina Zuehl Dal Toé. - 2021.  
56p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2021.

Orientação: João Quevedo.

Coorientação: Samira S. Valvassori.

1. Transtorno bipolar - Tratamento. 2. Psicose maníaco-depressiva. 3. Depressão. 4. Cognição. 5. Memória. 6. Qualidade de vida. I. Título.

CDD 23. ed. 616.895

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

---

## ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – N° 382

Com início às 18h (dezoito horas) de dezesseis de novembro de 2021 (dois mil e vinte e um), realizou-se, via ferramenta digital Google Meet, o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **HELENA CRISTINA ZUEHL DAL TOÉ**, sob a orientação do **Prof. Dr. João Luciano de Quevedo** e coorientação da **Profa. Dra. Samira da Silva Valvassori**, intitulada “**AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS COGNITIVOS, DADOS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**”. A dissertação foi examinada por uma banca examinadora constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Alexandra Ioppi Zugno (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada, Profa. Dra. Josiane Budni (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovada e Prof. Dr. Roger Bitencourt Varela (University of Queensland – Queensland Brain Institute, Austrália) – Conceito final: Aprovada. Com o resultado final: **APROVADA**, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Os trabalhos foram concluídos às 20h (vinte horas), dos quais eu, Fernanda Nunes Peruchi, Assistente Administrativo do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Emilio Luiz Streck, Coordenador do Programa. Criciúma, 16 (dezesseis) de novembro de 2021 (dois mil e vinte e um).

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck  
Coordenador do PPGCS

Fernanda Nunes Peruchi  
Assistente Administrativo

HELENA CRISTINA ZUEHL DAL TOÉ

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS  
COGNITIVOS, DADOS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA EM  
PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade  
do Extremo Sul Catarinense para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde

Aprovado em: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. João Quevedo (Orientador – UNESC)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Samira S. Valvassori (Coorientadora – UNESC)

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Alexandra Zugno (UNESC – PPGCS)

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Josiane Budni

---

Prof. Dr. Roger Bitencourt Varela (University of Queensland –  
Queensland Brain Institute/AUS)

Essa dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Psiquiatria Translacional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Aos meus pais que, melhor do que ninguém, conhecem minhas dificuldades, e, antes de qualquer um, acreditam que eu sou capaz.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos meus colegas de laboratório que dividiram seu conhecimento, sua dedicação e sua trajetória comigo. Cada um de vocês é parte fundamental dessa etapa. Agradeço também à Samira da Silva Valvassori, minha coorientadora. Foram sua paciência, flexibilidade, empatia e positividade que tornaram possível eu conseguir completar essa dissertação.

Agradeço aos meus amigos, pois não se chega a lugar nenhum sem boas amizades. Não consigo imaginar o que seria de mim sem as conversas bobas, o apoio emocional ou os memes.

Agradeço ao Victor Rafael Gonçalves por cercar tudo ao meu redor de carinho, compreensão e amor.

E, aos mais importantes: agradeço ao meu pai Luiz Rogério Dal Toé e minha mãe Berenice Zuehl Dal Toé por dedicarem tanto esforço para que eu pudesse realizar meus sonhos. Tenho a alegria de saber que nenhuma conquista minha existe sem vocês e essa é mais um fruto de todo apoio que recebo.

Obrigada a todos!



## RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é um grupo de transtornos psiquiátricos crônicos, considerado um dos transtornos de humor mais incapacitantes. Diversos estudos indicam que as funções cognitivas de pacientes com TB podem sofrer danos resultando em prejuízos funcionais. Portanto, estudos correlacionando as condições clínicas e qualidade de vida (QV) do paciente com parâmetros cognitivos se tornam importantes para melhorar o manejo do tratamento e o ambiente do paciente. O objetivo do presente estudo foi avaliar a possível correlação entre parâmetros cognitivos, qualidade de vida e dados clínicos e sociodemográficos em pacientes com TB. O diagnóstico foi feito através da entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID, sigla do inglês). As avaliações de episódio de humor atual foram feitas pelas escalas de depressão de Hamilton e de mania de Young. Os principais parâmetros cognitivos foram avaliados pela Escala de Disfunções Cognitivas no Transtorno Bipolar (COBRA), a aprendizagem verbal e déficits de memória pela escala California Verbal Learning (CVL), as funções executivas pelo teste Wisconsin e a QV foi avaliada através do WHOQOL-bref. Dados clínicos e sociodemográficos também foram coletados através de uma anamnese. A escala COBRA apresentou resultados significativos em 96% dos pacientes. O teste Wisconsin indicou um comprometimento na capacidade de raciocínio abstrato e de modificar estratégias. As correlações do CVL foram significativas ao comparar com a escala Hamilton e aos domínios psicológicos, meio ambiente e físico da escala WHOQOL-BREF.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, Mania, Depressão, Cognição, Memória, Aprendizagem.

## ABSTRACT

Bipolar Disorder (BD) is a group of chronic psychiatric disorders, considered one of the most disabling mood disorders. Several studies indicate that the cognitive functions of TB patients can be damaged resulting in functional impairment. Therefore, studies correlating the clinical conditions and quality of life (QoL) of the patient with cognitive parameters become important to improve the treatment management and the patient's environment. The aim of the present study was to assess the possible correlation between cognitive parameters, quality of life and clinical and socio-demographic data in patients with TB. Diagnosis was made through a structured clinical interview for the DSM-IV (SCID). Current mood episode ratings were performed using Hamilton Depression and Young Manic Scales. The main cognitive parameters were assessed by the Cognitive Dysfunctions in Bipolar Disorder Scale (COBRA), verbal learning and memory deficits by the California Verbal Learning (CVL) scale, executive functions by the Wisconsin test and QoL was assessed by the WHOQOL-bref. Clinical and socio-demographic data were also collected through anamnesis. The COBRA scale showed significant results in 96% of patients. The Wisconsin test indicated an impairment in the ability to abstract reasoning and to modify strategies. The CVL correlations were significant when compared to the Hamilton scale and the psychological, environmental and physical domains of the WHOQOL-BREF scale.

**Key-words:** Bipolar Disorder, Mania, Depression, Cognition, Memory, Learning.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
1.1 TRANSTORNO BIPOLAR.....	12
1.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E PSICOTERAPIA NO TB .....	13
1.3 QUALIDADE DE VIDA NO TB.....	15
1.4 DANO COGNITIVO NO TB .....	16
2 OBJETIVOS .....	19
2.1 OBJETIVO GERAL .....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	20
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	20
3.2 LOCAL DE EXECUÇÃO .....	20
3.3 INSTRUMENTOS UTILIZADOS .....	20
3.3.1 Diagnóstico .....	20
3.3.2 Escala Young de Mania .....	20
3.3.3 Escala Hamilton para Depressão.....	21
3.3.4 O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST).....	21
3.3.5 Teste Aprendizado Verbal da Califórnia.....	22
3.3.6 Escala de Disfunções Cognitivas no Transtorno Bipolar (COBRA).....	22
3.3.7 Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-bref).....	22
3.3.8 Entrevista estruturada PATH .....	23
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	23
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	24
4 RESULTADOS.....	25
5 DISCUSSÃO.....	36
6 CONCLUSÃO .....	41
REFERÊNCIAS.....	42
APÊNDICE A .....	55

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

O Transtorno Bipolar (TB) é um grupo de transtornos psiquiátricos crônicos e recorrentes que abrangem alterações patológicas do humor, atividade e ritmos biológicos. É considerado um dos transtornos de humor mais incapacitantes (King et al., 2019). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2013), o TB é conhecido como uma ponte entre os transtornos depressivos e os transtornos do espectro de esquizofrenia devido à sua sintomatologia, aspectos genéticos, e histórico familiar. Dentro do grupo denominado TB existem os tipos: TB tipo I, TB tipo II e transtorno ciclotímico. O que todos esses tipos de TB possuem em comum é não serem quadros induzidos por uso de substância, nem melhor explicados por outros transtornos (American Psychiatric Association, 2013).

O DSM-V esclarece que o marco diagnóstico do TB é o episódio maníaco. Para efetuar o diagnóstico de um episódio maníaco é necessário que o indivíduo apresente humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, com aumento incomum e insistente da atividade dirigida a objetivos ou ao gasto de energia. Nesse período é possível perceber os seguintes sintomas: autoestima inflada ou grandiosidade, redução da necessidade de sono, estar mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando, fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados, distraibilidade, agitação psicomotora e envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para comportamentos de risco. Essa alteração do humor, descrita anteriormente, deve ser suficientemente grave a ponto de 1) causar danos importantes no funcionamento social; 2) no funcionamento profissional; 3) necessitar de hospitalização para prevenção de dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou 4) existir características psicóticas durante o episódio de humor. Para o diagnóstico de episódio maníaco, esses sintomas devem durar, pelo menos, uma semana, quase todos os dias, na maior parte do dia, ou qualquer duração, se for necessário a hospitalização. Também é necessário verificar que o episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (American Psychiatric Association, 2013).

Os sintomas de mania descritos acima caracterizam o TB tipo I, o qual pode apresentar também os sintomas que caracterizam um episódio

depressivo. Para efetuar o diagnóstico de um episódio depressivo é necessário que o indivíduo tenha, pelo menos, cinco ou mais dos seguintes sintomas, por um período mínimo de duas semanas consecutivas, na maior parte do dia, ou quase todos os dias: humor deprimido, assim como acentuada diminuição de interesse ou prazer em diversas atividades; alteração do peso não relacionada a dieta; insônia ou hipersonia; pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico ou tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio. Quase todos os dias o indivíduo deve apresentar agitação ou retardo psicomotor observável por outras pessoas, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade, culpa excessiva e inapropriada, além de capacidade diminuída para pensar, se concentrar, e tomar decisões. Esses sintomas devem gerar prejuízo significativo na vida do indivíduo, mas não existe a exigência de um episódio depressivo maior para o diagnóstico de TB tipo I (American Psychiatric Association, 2013).

Por outro lado, o TB não varia apenas entre episódio maníaco e depressivo, pois também é possível que esse transtorno se manifeste como TB tipo II, em que no lugar do episódio maníaco ocorre o episódio hipomaníaco. Na hipomania existem os mesmos sintomas do episódio maníaco, entretanto, a duração dos sintomas deve ter duração mínima de quatro dias, e as alterações do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas. Na hipomania, os sintomas não são suficientemente graves a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional, tampouco haver a necessidade de hospitalização (American Psychiatric Association, 2013).

## 1.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E PSICOTERAPIA NO TB

Existem evidências de alterações em estruturas cerebrais e alterações no funcionamento de conexões cerebrais (Phillips e Swartz, 2014; Hibar et al., 2017), assim como nos marcadores de estresse oxidativo (Brown et al., 2014), função mitocondrial (Andreazza et al., 2018), inflamação (Goldsmith et al., 2016), ritmos circadianos (Melo et al., 2017) e dopamina (Ashok et al., 2017). O início do tratamento farmacológico costuma ter início para o tratamento de episódios graves de mania ou de depressão, seguindo para um tratamento crônico (Sani et al. 2017).

O manejo dos sintomas, em geral, pode ser feito com farmacoterapia adequada. Mesmo assim, sintomas residuais são frequentes e as chances de o paciente voltar a ter o funcionamento e saúde anterior que tinha antes do início do transtorno é baixa (Bobo, 2017). Aproximadamente

apenas um quarto dos pacientes bipolares consegue se recuperar completamente de um episódio grave de depressão (Sachs et al., 2007), e as taxas de remissão da doença e prejuízos funcionais continuam altas, mesmo nos tratamentos bem sucedidos (Goldberg et al., 2005). Sabe-se que as recaídas pioram a evolução do transtorno, aumentando a ocorrência de novos episódios, diminuindo o intervalo entre estes e piorando o funcionamento psicossocial (Kapczinski et al., 2008).

Em quase 80 anos de descoberta, o lítio continua sendo o estabilizador de humor com maior eficácia no tratamento do TB a longo prazo (Pfennig et al., 2014), sendo a única medicação com propriedades preventivas para suicídio (Cipriani et al. 2013). Além do tratamento farmacológico, nas últimas décadas as psicoterapias específicas para o TB vêm crescendo de forma significativa (Popovic et al., 2014). O aumento da psicoterapia no TB está relacionado a taxas de remissão e recuperação baixas, apesar das opções de farmacoterapia disponíveis e esforços crescentes para personalizar o tratamento (Grunze et al., 2013; Yatham et al., 2018).

Uma das estratégias muito utilizadas é a psicoeducação acerca do transtorno. O objetivo principal da psicoeducação é promover uma lógica clara para os indivíduos com TB procurarem, aderirem e permanecerem em tratamento (Perry et al., 1999; Bauer e McBride, 2003; Colom e Vieta, 2006). Ela geralmente inclui sessões estruturadas que se concentram em capacitar um indivíduo para entender melhor sua condição, reconhecer e gerenciar sintomas, resolver situações estressantes e aderir à farmacoterapia. Além disso, trata-se de um método que pode acontecer individualmente, em grupo, ou ainda, mais recentemente, à distância, seja por telefone, *smartphone* ou plataforma da *Web* (Novick e Swartz, 2019).

As psicoterapias que ajudam os indivíduos a desenvolver habilidades necessárias para gerenciar as conseqüências psicossociais, neurocognitivas, vocacionais e interpessoais persistentes, ao longo da vida do TB, podem diminuir a carga da doença e limitar o comprometimento de formas que a farmacoterapia não pode (Salcedo et al., 2016).

Normalmente, durante a psicoterapia, são necessários planos abrangentes de autogerenciamento e intervenção para melhorar os sintomas atuais e prevenir a recaída, incluindo regimes complexos de medicamentos, monitoramento de sintomas, medidas de estilo de vida (por exemplo, rotinas regulares do sono) e técnicas para melhorar as habilidades de regulação emocional e comunicação (Bauer e McBride, 2003).

### 1.3 QUALIDADE DE VIDA NO TB

A QV é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como percepções individuais de posição na vida, no contexto cultural e nos sistemas de valores em que se vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Esse é um conceito amplo que envolve saúde física, estado psicológico, crenças pessoais, nível de independência, relações sociais e ambiente de vida (Group TW, 1998). A situação social, juntamente com a saúde física e emocional, é um domínio relevante da QV e é, em grande parte, uma experiência subjetiva (Pascual-Sanchez et al., 2019).

O TB é, por natureza, um transtorno psiquiátrico de longo prazo, recorrente, complexo e incapacitante de diversas formas para as pessoas que vivem com ele (Ferrari et al., 2016). Estima-se que esse transtorno afeta cerca de 45 milhões de pessoas no mundo todo (GBD, 2017). Os prejuízos têm impacto não só na vida do paciente, mas também para a sua família e meio social (Zendjidjian et al., 2012). Portanto, é importante enfatizar que Qualidade de Vida no TB não é apenas a ausência dos sintomas do transtorno (Miskowiak et al., 2017). Além das dimensões mencionadas anteriormente, outras variáveis surgem, tais como: número de episódios depressivos, a gravidade destes, bem como comorbidades psiquiátricas, tudo isso é associado à perda de QV do indivíduo com TB (Lee et al., 2017; Lozano et al., 2017).

Sabe-se que a QV é mais baixa durante os episódios de humor do que os períodos de remissão (Hofer et al., 2017). Contudo, mesmo em períodos de eutimia, quando se espera que os pacientes estejam predominantemente livres de sintomas, a QV permanece prejudicada (Cotrena et al., 2020). Os indivíduos com TB podem apresentar comprometimento no funcionamento diário e sintomas residuais, até mesmo com o uso dos medicamentos de forma correta (Henry et al., 2013; Kaya et al., 2007; Michalak et al., 2005).

Estudos preliminares sugerem que a idade está associada negativamente à saúde física, enquanto o sexo masculino está relacionado a uma melhor QV no TB (Morton et al., 2018). Além disso, pacientes com comprometimento cognitivo global ou seletivo relataram pior QV, mais estresse percebido e menor função vocacional, quando comparados com pacientes sem danos cognitivos (Jensen et al., 2016; Sole et al., 2016). A baixa QV no TB está intimamente ligada ao menor desempenho acadêmico e profissional (Glahn et al., 2006; Marwaha et al., 2013), desemprego (Kogan et al., 2004; Huxley e Baldessarini, 2007) e problemas familiares e sociais (Decker et al., 2017). Isso levou

a um consenso crescente de que a remissão do quadro clínico, ou seja, sentir-se bem, não é uma meta de tratamento suficiente. Portanto, os pacientes também precisam se sair bem e se recuperar funcionalmente para alcançar boa QV (Vieta e Torrent, 2016). Recuperar o funcionamento saudável e a QV são novos alvos de tratamento importantes para pacientes com TB. Embora a remissão sintomática sustentada seja uma meta alcançável com os atuais tratamentos farmacológicos e psicológicos, os pacientes geralmente não recuperam a capacidade funcional total, incluindo o trabalho e a vida social (Miskowiak et al., 2017).

#### 1.4 DANO COGNITIVO NO TB

Dano cognitivo é um termo amplo que se refere a déficits nas funções mentais ou no processo de aquisição de conhecimento e entendimento por meio de pensamentos, experiências e sentidos (Xu et al., 2020). Essa questão recebeu considerável atenção crítica nas últimas décadas (Bortolato et al., 2015; Martínez-Arán, 2015). Esses déficits cognitivos que resultam em comprometimento social e ocupacional (Martínez-Arán et al., 2004), parecem ser progressivos e se correlacionam com o número de episódios de humor (Kapczinski et al., 2008; Kauer-Sant'Anna et al., 2008).

Nos estados maníaco, depressivo e misto, os resultados mostram consistentemente um comprometimento significativo nos domínios da memória verbal, atenção, linguagem e função executiva (Kurtz e Gerraty, 2009; Rosa et al., 2010). Em pacientes eutímicos, a presença e a extensão de déficits cognitivos são mais variadas: estima-se que 29-48% não apresentem comprometimento, 12-40% apresentem comprometimentos específicos no aprendizado verbal, memória de trabalho e função executiva, e 12-40% relatam estar comprometidos em todos os domínios cognitivos (Burdick et al., 2014; Sole et al., 2016).

De acordo com as evidências meta-analíticas, o comprometimento cognitivo na fase de remissão do TB tem, em média, um tamanho de efeito moderado (Bourne et al., 2013). No entanto, estudos recentes revelaram uma heterogeneidade cognitiva substancial em pacientes em fase de remissão: 12-40% dos pacientes apresentam comprometimentos cognitivos globais em vários domínios, 29-40% mostram déficits seletivos na atenção e na velocidade psicomotora, e 32-48% são relativamente “cognitivamente intactos” (Burdick et al., 2014; Sole et al., 2016).

O comprometimento cognitivo parece se desenvolver precocemente



no curso do TB (Bora et al., 2015; Martino et al., 2015). Há evidências de que prejuízos na memória verbal e na função executiva podem ser identificados na fase prodromica, bem como em parentes de primeiro grau daqueles com TB (Bora et al., 2008; McCormack et al., 2016). Se a função cognitiva permanece estável ou se deteriora ainda mais durante o curso do transtorno, ainda não está bem estabelecida. A maioria dos estudos transversais sugere que a extensão do comprometimento cognitivo de um indivíduo se correlaciona com o número de episódios maníacos e/ou hospitalizações (Martínez-Arán et al., 2004; Cardoso et al., 2015).

Por outro lado, alguns estudos longitudinais fornecem evidências de que a cognição permanece estável ao longo do tempo (Balanza-Martinez, 2005; Schouws et al., 2016). Duas meta-análises de estudos longitudinais concluíram que havia uma falta de evidência para apoiar a hipótese de que a função cognitiva declina progressivamente nos pacientes com TB (Samame et al., 2014; Bora et al., 2017). O pensamento atual sugere que o comprometimento cognitivo progressivo pode ser limitado a um subgrupo de pacientes que experimentam os episódios maníacos mais frequentes (Sanchez-Morla et al., 2019).

O que os estudos sugerem é que o TB é acompanhado por comprometimentos cognitivos, não apenas durante episódios de alteração de humor, mas também durante as fases eutímicas (Bora et al., 2008). No entanto, existe uma variabilidade individual, sendo que enquanto muitos pacientes eutímicos atuam dentro da faixa normal, outros são cognitivamente comprometidos em um grau clinicamente significativo (Cullen et al., 2016).

O que parece, é que existem também diferenças significativas entre os pacientes que sofreram poucos e muitos episódios de humor, que são acompanhados por alterações neuroanatômicas (Strakowski et al., 2002; Lyoo et al., 2006), funcionamento executivo (Rosa et al., 2014), e fatores inflamatórios e neurotróficos (Kauer-Sant'Anna et al., 2008). Pacientes com TB que sofreram com um número maior de episódios de humor, tanto depressivos quanto de mania, tendem a ter piores características clínicas do que outros pacientes (Schuepbach et al., 2008; Rosa et al., 2012). Os episódios agudos de humor foram associados à inflamação sistêmica, com consequente déficit cognitivo no TB (Kapczinski et al., 2010; Grande et al., 2012), sendo que esses efeitos podem ser cumulativos (Kapczinski et al., 2011).

Vale ressaltar que o comprometimento neurocognitivo precisa ser considerado um alvo clínico terapêutico, a fim de melhorar tanto o funcionamento psicossocial quanto a QV dos pacientes com TB (Grande

et al., 2016). As evidências disponíveis ressaltam que a disfunção cognitiva é um mediador crítico de resultados psicossociais adversos no TB e um preditor desfavoráveis no emprego (Tse et al., 2014; Baune e Malhi, 2015).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação entre parâmetros cognitivos com dados clínicos e QV em pacientes com TB.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar as principais disfunções cognitivas de pacientes com TB, através do COBRA;
2. Avaliar aprendizagem verbal e déficits de memória de pacientes com TB, através da escala *california verbal learning*;
3. Avaliar as funções executivas de pacientes com TB, através do teste Wisconsin;
4. Avaliar a QV de pacientes com TB, através da escala WHOQOL-bref;
5. Correlacionar dificuldades cognitivas com QV e dados clínicos de pacientes com TB;
6. Correlacionar aprendizagem verbal e déficits de memória com QV e dados clínicos de pacientes com TB;
7. Correlacionar habilidades cognitivas com QV e dados clínicos de pacientes com TB;
8. Correlacionar as funções executivas com QV e dados clínicos de pacientes com TB.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto apenas foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). As entrevistas foram feitas somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou responsável (ver Apêndice A).

#### **3.2 LOCAL DE EXECUÇÃO**

As entrevistas aconteceram nas clínicas integradas da UNESC, no Ambulatório de Transtorno Bipolar.

#### **3.3 INSTRUMENTOS UTILIZADOS**

##### **3.3.1 Diagnóstico**

Os pacientes foram diagnosticados com TB através da Entrevista Clínica Estruturada para os DSM-IV Transtornos do Eixo I (SCID, sigla do inglês). A SCID-I é uma entrevista clínica estruturada e traduzida, utilizada para a elaboração de diagnósticos clínicos psiquiátricos fundamentados no DSM-IV. A SCID é dividida em módulos que obedecem às categorias diagnósticas maiores.

##### **3.3.2 Escala Young de Mania**

A Escala Young de Mania (Young Mania Rating Scale – YMRT) é uma das mais utilizadas para avaliar sintomas maníacos. É um instrumento capaz de caracterizar e quantificar a intensidade variável de sintomas presentes em um episódio maníaco, podendo ser utilizado tanto como medida complementar na avaliação clínica desse transtorno como no controle metodológico em estudos clínicos controlados.

A metodologia é similar à escala Hamilton, que foi desenvolvida em 1978, e buscou ser mais efetiva que as outras escalas da mesma categoria, incluindo como aspecto principal as observações do avaliador (Young et al., 1978).

A escala se baseia no relato subjetivo do paciente sobre sua condição clínica nos últimos sete dias, porém alguns itens são respondidos pela

observação do aplicador. As observações clínicas são efetuadas durante o decorrer da entrevista. Uma classificação de gravidade de 0 - 4, ou não observável, é atribuída a cada um dos onze itens. O grau de gravidade de sintomas maníacos individuais no momento da avaliação é registrado a partir dos escores fornecidos pela escala. A soma desses escores individuais representa um indicador clínico da gravidade do episódio maníaco, sendo interpretado da seguinte forma: escore total até 19, considerado mínimo; total de 20 a 25, considerado leve; de 26 a 37, moderado; e a partir de 38, considerado grave. A observação do comportamento do sujeito tem maior ênfase. Quatro itens (5, 6, 8 e 9) recebem o dobro do peso do sete restantes, a fim de compensar falta de cooperação de pacientes gravemente doentes (Young et al, 1978). O escore  $\leq 8$  na escala aponta indicativo de sintomas de episódio de mania nos pacientes.

### **3.3.3 Escala Hamilton para Depressão**

A Escala Hamilton para Depressão foi utilizada para avaliar a presença de episódio atual depressivo. Foi utilizada a versão com 21 itens. As perguntas são relacionadas ao humor deprimido, aos sentimentos de culpa, suicídio, às alterações de sono, a trabalhos e atividades, a retardo, agitação, ansiedade psíquica, ansiedade somática, sintomas somáticos gastrintestinais, sintomas somáticos gerais, sintomas genitais, hipocondria, variação de peso, insight, despersonalização e desrealização, bem como sintomas paranóides e obsessivos compulsivos. O escore  $\leq 8$  na escala aponta episódio depressivo nos pacientes (Hamilton, 1960).

### **3.3.4 O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)**

O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) foi utilizado para avaliar as funções executivas dos pacientes. Esse teste psicológico propõe ao respondente a tarefa básica de classificar cartas a partir de estímulos-padrão. O teste é composto de dois baralhos idênticos com 64 cartas cada e quatro cartas-estímulo, fornecendo escores quanto aos acertos, assim como aponta as fontes de dificuldade nas tarefas. A realização deste teste, segundo, possibilita avaliar a capacidade de adaptação das estratégias cognitivas diante das alterações das contingências ambientais, assim como avaliar a capacidade de raciocínio abstrato (Parekh et al., 2018).

### **3.3.5 Teste Aprendizado Verbal da Califórnia**

O Teste Aprendizado Verbal da Califórnia (California Verbal Learning Test – CVLT-II) foi utilizado neste estudo para a avaliação abrangente e detalhada da aprendizagem verbal e dos déficits de memória dos pacientes com TB. O teste foi projetado para medir não apenas o quanto um sujeito aprendeu, mas também para mostrar como ele aprendeu, ou seja, quais estratégias ou processos ele usou e que tipos de erros ele cometeu (Alioto et al., 2017). Uma lista de 16 itens organizados em quatro categorias semânticas é apresentada ao indivíduo em cinco partes que são imediatamente revisadas. Uma revisão livre e por categoria é testada após períodos curtos e mais longos, de no máximo 20 minutos. Um teste de reconhecimento sim-não é então aplicado.

### **3.3.6 Escala de Disfunções Cognitivas no Transtorno Bipolar (COBRA)**

No presente estudo também foi utilizada a escala Escala de Disfunções Cognitivas no Transtorno Bipolar (Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment – COBRA) que é uma escala de auto-relato desenvolvida para avaliar o comprometimento cognitivo subjetivo nas atividades da vida diária vivenciadas por pacientes com TB, medindo assim, as principais dificuldades cognitivas descritas na literatura e vivenciadas pelos pacientes com TB. Esse teste permite medir dificuldades cognitivas subjetivas, incluindo função executiva, velocidade de processamento, memória de trabalho, aprendizado e memória verbal, atenção/concentração e rastreamento mental (Lima et al., 2018).

Os itens vão de 0 a 3, sendo 0= nunca, 1= às vezes, 2= frequentemente, 3= sempre. Quanto maior o paciente pontua maior o grau de disfunção cognitiva.

### **3.3.7 Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-bref)**

Para a avaliação da QV dos pacientes com TB foi utilizado o WHOQOL-bref, que apresenta somente consta de 26 questões. Duas questões são gerais de QV, ao passo que as demais representam cada uma das 24 facetas que compõem o instrumento original. Estão

divididas em: domínios físico, psicológico, das relações sociais e do meio ambiente.

Além do caráter transcultural, os instrumentos WHOQOL valorizam a percepção individual da pessoa, podendo avaliar QV em diversos grupos e situações. Esse instrumento pode ser utilizado tanto para populações saudáveis como para populações acometidas por agravos e doenças crônicas (Development..., 1998).

### **3.3.8 Entrevista estruturada PATH**

A entrevista estruturada PATH, foi utilizada para obtermos informações referentes a dados de identificação como idade, situação conjugal, trabalho, trajetória no ensino formal. Pontos principais do desenvolvimento são investigados como idade em que começou a falar e andar, assim como complicações sobre o parto. Também se obtêm dados acerca de questões gerais de saúde do paciente, como variação de peso, uso de álcool, outras doenças que o entrevistado possa vir a ter. Para as mulheres, pergunta-se sobre uso de métodos contraceptivos e a respeito de seu histórico gestacional. No caso dos pacientes acometidos pelo TB, também são feitas questões acerca dos aspectos de saúde envolvendo o tratamento, como quais medicações já fez uso e quais usa atualmente. O histórico acerca do transtorno é investigado perguntando sobre idade com que recebeu o diagnóstico, se houve a necessidade de hospitalização em algum momento, se utilizou outros tratamentos que não só farmacológicos, tentativas de suicídio, histórico familiar, etc.

## **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- (a) Ser acometido pelo TB do Humor Tipo I ou II com episódio atual maníaco, misto, depressivo ou eutímico, de acordo com o SCID-I (DSM V);
- (b) Ter 18 anos ou mais;
- (c) Capacidade do paciente de fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em casos mais severos, o familiar responsável deve fornecer.

## **3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- (a) estar sob uso de substâncias ilícitas
- (b) estar sob uso de álcool

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram analisados em planilhas do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão, caso apresentem distribuição normal e mediana e amplitude interquartil se não seguirem esse tipo de distribuição. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem. As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância  $\alpha = 0,05$ , ou seja, um nível de confiança de 95%. A investigação da normalidade foi realizada por meio da aplicação do teste de Shapiro Wilk. A variabilidade das variáveis quantitativas entre as categorias das qualitativas foi apurada por meio da aplicação do teste de Levene.

A comparação da média das variáveis quantitativas entre as categorias das variáveis qualitativas dicotômicas foi realizada por meio da aplicação do teste t de Student para amostras independentes quando observada distribuição Normal e U de Mann-Whitney quando a variável não seguiu esse tipo de distribuição. A comparação da média das variáveis quantitativas entre as categorias das variáveis qualitativas politômicas foi realizada por meio da aplicação do teste H de Kruskal-Wallis.

A correlação entre as variáveis quantitativas foi realizada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson quando observada distribuição Normal e coeficiente de correlação de Spearman quando a variável não seguiu esse tipo de distribuição. A investigação da existência de associação entre as variáveis qualitativas foi realizada por meio da aplicação do teste Associação Linear por Linear, seguido de análise de resíduo quando observada significância estatística.



## 4 RESULTADOS

A idade média dos participantes do estudo é de 45 anos. Em termos quantitativos, 72% dos indivíduos estudados são mulheres, 21% dos indivíduos possuem trabalho remunerado, 13% não estão atuando devido à invalidez e 14,5% possuem auxílio-doença. Entre os envolvidos no estudo, 55,1% dos indivíduos são casados. Os participantes relatam o tempo de doença de aproximadamente 20,09 anos. Ainda sobre renda, 36,8% dos pacientes possuem até um salário mínimo e 39,7% recebe até dois salários mínimos. Os dados sociodemográficos obtidos estão apresentados na **tabela 1**.

**Tabela 1. Dados demográficos**

	Média ± DP, n(%) n=70
<b>Idade (anos)</b>	45,69 ± 11,43
<b>Gênero</b>	
Feminino	51 (72,9)
Masculino	19 (27,1)
<b>Ocupação*</b>	
Trabalho remunerado	21 (30,4)
Aposentado por invalidez	13 (18,8)
Do lar	11 (15,9)
Auxílio-doença	10 (14,5)
Sem ocupação	9 (13,0)
Aposentado por tempo de serviço ou idade	4 (5,8)
Estudante	1 (1,4)
<b>Estado Civil*</b>	
Casado/União Estável	38 (55,1)
Separado/Divorciado	16 (23,2)
Solteiro	13 (18,8)
Viúvo	2 (2,9)
<b>Escolaridade (anos)*</b>	9,45 ± 5,21
<b>Tempo da doença (anos)*</b>	20,09 ± 12,19
<b>Índice de Massa Corporal (IMC)*</b>	
Baixo peso	1 (1,4)
Peso Normal	17 (24,6)

Pré Obeso	25 (36,2)
Obesidade I	16 (23,2)
Obesidade II	8 (11,6)
Obesidade III	2 (2,9)
<b>Renda Familiar (reais)**</b>	
Até 1 salário mínimo	25 (36,8)
De 1 a 2 salários mínimo	27 (39,7)
De 2 a 3 salários mínimo	8 (11,8)
De 3 a 4 salários mínimo	3 (4,4)
De 4 a 5 salários mínimo	4 (5,9)
Mais de 5 salários mínimo	1 (1,5)

\*n=69; \*\*n=68; Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Os principais medicamentos utilizados estão apresentados na **tabela 2**. O lítio apareceu em 46%, e o clonazepam em 36,2% das medicações que o paciente estava em uso no momento da entrevista. O clonazepam apareceu em 43,5% e a fluoxetina apareceu em 59,4% dos questionários quando perguntado qual a medicação que tinha sido administrada no passado, mas que não estava em uso no momento da entrevista.

**Tabela 2. Medicações**

	n(%)		
	n=69		
	Atual	Passado	Não
Clonazepam	25 (36,2)	30 (43,5)	14 (20,3)
Pisperidona	14 (20,3)	23 (33,3)	32 (46,4)
Clorpromazina	7 (10,1)	20 (29,0)	42 (60,9)
Carbamazepina/Oxcarbamazepina	6 (8,6)	27 (39,1)	36 (52,2)
Fluoxetina	5 (7,2)	41 (59,4)	23 (33,3)

Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

A **tabela 3**, localizada na página a seguir, mostra os dados sobre o estado de humor dos participantes no momento da entrevista. Pode-se observar que 30,9% dos participantes estavam em depressão, 5% estavam em estado de mania.

**Tabela 3. Checagem de humor**

	n(%)	
	<8	≥8
Escala de Hamilton – Depressão, n=68	47 (69,1)	21 (30,9)
Escala de Young – Mania, n=64	59 (92,2)	5 (7,8)

Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Ao avaliar a qualidade de vida dos pacientes com a escala WHOQOL-BREF em todos os domínios, os pacientes apresentaram boa qualidade de vida (QV). A escala é composta por quatro domínios diferentes que são distribuídos entre 26 questões, duas questões são gerais e as demais são divididas entre os quatro domínios. Todas as perguntas partem do ponto de vista do entrevistado, e os dados podem ser conferidos na **tabela 4**.

**Tabela 4. WHOQOL-BREF**

Domínio	N	Mínimo	Máximo	Média ± DP
Físico	48	0	89	61,13 ± 18,03
Psicológico	44	26	84	62,80 ± 15,11
Relações Sociais	47	26	94	64,40 ± 15,24
Meio Ambiente	47	37	83	65,10 ± 9,29
Geral	46	30	80	59,78 ± 14,68

Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Ao avaliarmos as funções executivas, duas medidas do teste Wisconsin foram escolhidas para avaliação. Com isso, 66,7% dos pacientes obtiveram pontuações equivalentes à média nos escores de Erros Perseverativos (avaliação da dificuldade em mudar de estratégia), enquanto 72,9% estavam abaixo da média na contagem de Categorias Completas (média geral do teste), conforme observável na **tabela 5**.

**Tabela 5. Wisconsin**

	n(%)
	n=48
<b>Erros perseverativos</b>	
Abaixo da média	7 (14,6)
Média	32 (66,7)
Acima da média	4 (8,3)
Leve a moderadamente comprometido	2 (4,2)
Moderado a gravemente comprometido	3 (6,3)
<b>Categorias completas</b>	
Abaixo da média	35 (72,9)
Acima da média	4 (8,3)
Leve a moderadamente comprometido	9 (11,3)

Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

A escala COBRA foi escolhida para a avaliação subjetiva de prejuízo cognitivo, na qual 96% dos participantes do estudo apresentaram queixa subjetiva de prejuízo cognitivo com uma pontuação importante, enquadrando-se no nível alto de severidade. Por outro lado, o ponto de corte para significativo é maior ou igual a 15, com uma média de 29,47, conforme apresentado na **tabela 6**.

**Tabela 6. Escala de Disfunções Cognitivas no Transtorno Bipolar (COBRA)**

	Média ± DP, n(%)
	n=64
COBRA*	29,47 ± 11,09
<15	1 (3,1)
≥15	31 (96,9)

\*n=32, Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Ao correlacionar os dados obtidos pela escala de Hamilton e pela WHOQOL, foi possível verificar que os pacientes que pontuaram maior na escala de depressão também mostraram maior prejuízo na qualidade de vida. Além disso, quando avaliados os domínios individualmente, podemos observar uma correlação nos domínios psicológico e relações sociais com episódio depressivo, sendo que, quanto maior a pontuação na escala de depressão, piores os resultados nesses dois domínios, de acordo com a **tabela 7**.

**Tabela 7. WHOQOL-BREF correlacionado com Hamilton**

	Escala de Hamilton – Depressão, Média ± DP		Valor-p
	<8	≥8	
	n=33	n=13	
Físico	64,06 ± 16,75	52,96 ± 20,59	0,072 <sup>‡</sup>
	n=30	n=12	
Psicológico	66,88 ± 12,80	51,11 ± 15,06	0,001 <sup>†</sup>
	n=33	n=12	
Relações Sociais	68,48 ± 12,83	50,55 ± 13,47	<0,001 <sup>†</sup>
	n=33	n=12	
Meio Ambiente	65,98 ± 9,55	62,50 ± 9,23	0,281 <sup>†</sup>
	n=32	n=12	
Geral	62,81 ± 13,01	50,00 ± 15,37	0,021 <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup>Valor obtido após aplicação do teste U de Mann-Whitney. <sup>†</sup>Valor obtido após aplicação do teste t de Student para amostras independentes. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Os diferentes domínios da WHOQOL-BREF foram comparados de forma individual com os resultados obtidos pelo CVL. Ao comparar o domínio físico com o CVL e os resultados de Total de Interferência (atribuir palavras não citadas no teste) e Total de Perseveração (insistir em palavras erradas) diminuíram, conforme a **tabela 8**. O mesmo acontece com o domínio de qualidade de vida referente ao aspecto Meio ambiente e o resultado de Total de Falsos Positivos (em que o examinando atribui palavras novas á lista original citada) no CVL visto na **tabela 9**. O domínio psicológico implicou em uma diminuição do resultado de total de aprendizagem, significando maior dificuldade em acertar a lista de perguntas, como observado na **tabela 10**.

**Tabela 8. WHOQOL-BREF x CVL**

Físico x Califórnia Verbal Learning	$r_s^*$	Valor-p <sup>†</sup>
Total de palavras corretas	-0,108	0,563
Total de erros	0,072	0,698
Total de reconhecimento	0,011	0,955
Total de falsos positivos	0,129	0,490
Total de interferência	-0,361	0,046
Total de perseveração	-0,399	0,026
Total de aprendizagem	0,266	0,149
Evocação total	-0,172	0,356

Evocação tardia livre 1 correta	0,025	0,895
Evocação tardia livre 1 intrusões	-0,001	0,996
Evocação tardia livre 1 perseverações	-0,034	0,860
Evocação tardia livre 2 corretas	-0,008	0,966
Evocação tardia livre 2 intrusões	-0,106	0,577
Evocação tardia livre 2 perseverações	0,130	0,492
Evocação tardia dirigida 1 correta	0,087	0,641
Evocação tardia dirigida 1 intrusões	0,041	0,826
Evocação tardia dirigida 1 perseverações	-	-
Evocação tardia dirigida 2 corretas	0,130	0,486
Evocação tardia dirigida 2 intrusões	-0,202	0,28
Evocação tardia dirigida 2 perseverações	-	-

†Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman. \*Símbolo indicando teste de correlação de Spearman. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

**Tabela 9. WHOQOL-BREF x CVL**

Meio Ambiente x California Verbal Learning	$r_s^*$	Valor-p <sup>†</sup>
Total de palavras corretas	-0,050	0,795
Total de erros	-0,008	0,965
Total de reconhecimento	0,042	0,824
Total de falsos positivos	-0,374	0,042
Total de interferência	0,022	0,910
Total de perseveração	0,139	0,465
Total de aprendizagem	-0,209	0,269
Evocação total	0,076	0,690
Evocação tardia livre 1 correta	0,050	0,792
Evocação tardia livre 1 intrusões	0,146	0,450
Evocação tardia livre 1 perseverações	0,124	0,523
Evocação tardia livre 2 corretas	0,105	0,581
Evocação tardia livre 2 intrusões	0,107	0,581
Evocação tardia livre 2 perseverações	-0,222	0,246
Evocação tardia dirigida 1 correta	0,106	0,576
Evocação tardia dirigida 1 intrusões	-0,266	0,156
Evocação tardia dirigida 1 perseverações	-	-
Evocação tardia dirigida 2 corretas	0,052	0,785
Evocação tardia dirigida 2 intrusões	-0,023	0,904
Evocação tardia dirigida 2 perseverações	-	-

†Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman. \*Símbolo indicando teste de correlação de Spearman. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

**Tabela 10. WHOQOL-BREF x CVL**

Psicológico x California Verbal Learning	$r_s^*$	Valor-p <sup>†</sup>
Total de palavras corretas	-0,211	0,281
Total de erros	0,159	0,418
Total de reconhecimento	0,028	0,888
Total de falsos positivos	0,064	0,746
Total de interferência	-0,248	0,203
Total de perseveração	-0,297	0,125
Total de aprendizagem	-0,399	0,035
Evocação total	-0,139	0,480
Evocação tardia livre 1 correta	0,160	0,416
Evocação tardia livre 1 intrusões	0,112	0,571
Evocação tardia livre 1 perseverações	0,060	0,762
Evocação tardia livre 2 corretas	0,132	0,504
Evocação tardia livre 2 intrusões	0,078	0,694
Evocação tardia livre 2 perseverações	0,072	0,716
Evocação tardia dirigida 1 correta	0,238	0,223
Evocação tardia dirigida 1 intrusões	0,054	0,786
Evocação tardia dirigida 1 perseverações	-	-
Evocação tardia dirigida 2 corretas	0,209	0,285
Evocação tardia dirigida 2 intrusões	-0,127	0,521
Evocação tardia dirigida 2 perseverações	-	-

<sup>†</sup>Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman. <sup>\*</sup>Símbolo indicando teste de correlação de Spearman. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Os dois subtestes do Wisconsin (Categorias Completas e Erros Perseverativos) foram avaliados separadamente com as outras variáveis. Ambos foram comparados com o tempo de doença, todos os domínios do WHOQOL-BREF, COBRA e Hamilton. As correlações não foram significativas tanto para as Categorias Completas quanto para os Erros Perseverativos, indicando que o desempenho nos testes de cognição não estão relacionados entre si, entre o humor e tão pouco entre a qualidade de vida, conforme a **tabela 11** e a **tabela 12**.

**Tabela 11. Categorias completas**

	Wisconsin – categorias completas, Média ± DP, Mediana (AIQ)			Valor-p <sup>†</sup>
	Abaixo	Acima	Leve a Moderado	
	n=15	n=1	n=4	
COBRA	30,80 ± 11,54	29,00	23,25 ± 6,55	0,278
	n=23	n=3	n=7	
Hamilton	4,0 (2,0 – 8,0)	6,0 (3,5 – 8,0)	3,0 (2,5 – 4,5)	0,608
	n=18	n=1	n=5	
WHOQOL-BREF				
Físico	3,16 ± 0,94	3,29	2,97 ± 0,46	0,484
Relações Sociais	3,13 ± 0,84	4,00	3,26 ± 0,68	0,901
Psicológico	3,20 ± 0,81	3,17	3,40 ± 0,27	0,390
Meio ambiente	3,17 ± 0,59	3,13	3,27 ± 0,58	0,938
	n=28	n=3	n=7	
Tempo da doença (anos)	19,18 ± 11,42	21,33 ± 8,62	14,29 ± 15,14	0,365

<sup>†</sup>Valor obtido após aplicação do teste H de Kruskal-Wallis. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

**Tabela 12. Erros Perseverativos**

	Wisconsin - erros perseverativos, Média ± DP, Mediana (AIQ)					Valor-p <sup>†</sup>
	Abaixo	Média	Acima	Leve a Moderado	Moderado a Grave	
	n=3	n=13	n=1	n=1	n=3	
COBRA	34,67 ± 6,11	29,15 ± 10,45	41,00	42,00	25,00 ± 6,92	0,341
Hamilton	6,0 (3,0 – 8,0)	3,0 (1,0 – 8,0)	6,0 (4,0 – 8,0)	8,0 (4,0 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,5)	0,736
Qualidade de Vida						
Físico	3,05 ± 0,67	3,18 ± 0,60	2,57	2,29	3,47 ± 0,21	0,488
Relações Sociais	3,78 ± 0,19	3,07 ± 0,94	2,67	2,33	3,44 ± 0,69	0,927



Psicológico	3,11 ± 1,08	3,10 ± 0,92	2,83	3,00	3,39 ± 0,25	0,345
Meio ambiente	2,96 ± 0,25	3,16 ± 0,59	3,50	3,25	3,04 ± 0,14	0,623
Tempo da doença (anos)	25,40 11,65	18,72 ± 13,46	24,67 ± 3,78	27,00	11,67 ± 1,52	0,600

†Valor obtido após aplicação do teste H de Kruskal-Wallis. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Na **tabela 13** pode-se observar a correlação dos resultados do COBRA com o número de tentativas de suicídio e renda familiar. Não houve correlação estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis avaliadas.

**Tabela 13. Número de tentativas e Renda familiar**

	$r_s^*$	Valor-p <sup>†</sup>
COBRA x Tentativas de Suicídio	-0,007	0,971
COBRA x Renda familiar	-0,019	0,919

†Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman.

\*Símbolo indicando teste de correlação de Spearman.

Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

A **tabela 14** mostra os cálculos de correlação entre o COBRA com a escala Hamilton. Pode-se verificar uma correlação estatisticamente significativa, sendo que quanto maior a pontuação na escala Hamilton, maior a pontuação na escala COBRA.

**Tabela 14. Correlação entre COBRA e Hamilton.**

	$r_s^*$	Valor-p <sup>†</sup>
COBRA x Hamilton	0,471	0,007

†Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman. \*Símbolo indicando teste de correlação de Spearman. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

Já a **tabela 15** mostra que a comparação do COBRA ao CVL não houve resultados significativos, indicando que a memória verbal não está relacionada com a queixa subjetiva de prejuízo cognitivo:

**Tabela 15. Comparação entre dois critérios.**

COBRA x California Verbal Learning	$r_s^*$	$\rho^*$	Valor-p
Total de palavras corretas		0,084	0,654 <sup>‡</sup>
Total de erros		-0,040	0,830 <sup>‡</sup>
Total de reconhecimento	-0,290		0,114 <sup>†</sup>
Total de falsos positivos	-0,295		0,107 <sup>†</sup>
Total de interferência	0,210		0,256 <sup>†</sup>
Total de perseveração	0,217		0,241 <sup>†</sup>
Total de aprendizagem	-0,051		0,785 <sup>†</sup>
Evocação total		0,123	0,509 <sup>‡</sup>
Evocação tardia livre 1 correta	-0,011		0,953 <sup>†</sup>
Evocação tardia livre 1 intrusões	-0,233		0,214 <sup>†</sup>
Evocação tardia livre 1 perseverações	0,112		0,556 <sup>†</sup>
Evocação tardia livre 2 corretas	0,059		0,759 <sup>†</sup>
Evocação tardia livre 2 intrusões	-0,035		0,854 <sup>†</sup>
Evocação tardia livre 2 perseverações	-0,190		0,314 <sup>†</sup>
Evocação tardia dirigida 1 correta		0,094	0,615 <sup>‡</sup>
Evocação tardia dirigida 1 intrusões	-0,084		0,655 <sup>†</sup>
Evocação tardia dirigida 1 perseverações	-		-
Evocação tardia dirigida 2 corretas		0,037	0,844 <sup>‡</sup>
Evocação tardia dirigida 2 intrusões	-0,052		0,784 <sup>†</sup>
Evocação tardia dirigida 2 perseverações	-		-

<sup>†</sup>Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman. <sup>‡</sup>Valor obtido após aplicação da correlação de Pearson. \*Símbolo indicando teste de correlação de Spearman. \*Símbolo indicando teste de correlação de Pearson. Fonte: Tabela elaborada pela autora, 2021.

A correlação da Hamilton com o CVL foi significativa nos resultados de Total de Falsos Positivos, Evocação Tardia Livre 1 Correta e Evocação Tardia 1 Intrusões, conforme **tabela 16**. Quanto menor a pontuação da escala Hamilton menor o numero de palavras falsas o examinando atribuía à lista original de palavras. Enquanto isso, quanto maior a pontuação na escala Hamilton, mais o examinando atribuía palavras que não estavam na lista original e demorava para lembrar de palavras da lista original.

**Tabela 16. Correlação com resultados significativos**

Hamilton x California Verbal Learning	$r_s^*$	Valor-p <sup>†</sup>
Total de palavras corretas	0,243	0,083
Total de erros	-0,215	0,125
Total de reconhecimento	-0,144	0,308
Total de falsos positivos	-0,280	0,045
Total de interferência	0,040	0,777
Total de perseveração	0,267	0,055
Total de aprendizagem	0,125	0,378
Evocação total	0,289	0,038
Evocação tardia livre 1 correta	0,275	0,049
Evocação tardia livre 1 intrusões	-0,253	0,074
Evocação tardia livre 1 perseverações	-0,190	0,181
Evocação tardia livre 2 corretas	0,214	0,128
Evocação tardia livre 2 intrusões	-0,045	0,751
Evocação tardia livre 2 perseverações	0,017	0,908
Evocação tardia dirigida 1 correta	0,212	0,131
Evocação tardia dirigida 1 intrusões	-0,129	0,363
Evocação tardia dirigida 1 perseverações	0,077	0,590
Evocação tardia dirigida 2 corretas	0,207	0,140
Evocação tardia dirigida 2 intrusões	-0,129	0,367
Evocação tardia dirigida 2 perseverações	-	-

<sup>†</sup>Valor obtido após aplicação da correlação de Spearman. \*Símbolo indicando teste de correlação de Spearman. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

## 5 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi investigar a correlação do desempenho cognitivo com a qualidade de vida em pacientes com TB. Os testes para avaliar o desempenho cognitivo escolhidos foram o CVL, Wisconsin e COBRA, os quais foram correlacionados com a escala que avalia a qualidade de vida, o WHOQOL-BREF. Neste estudo, não foi observado prejuízo na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, os domínios do WHOQOL-BREF que apresentaram menor pontuação foram da saúde física e psicológica. As perguntas sobre saúde física abrangem dor e desconforto, sono, energia para tarefas, dependência em medicamento e mobilidade. Já as perguntas sobre saúde psicológica vão desde autoestima, presença de sentimentos positivos e negativos, espiritualidade e capacidade de concentração, até aprendizagem. Morton et al. (2018) mostram que durante a remissão dos sintomas de humor existe uma melhora na qualidade de vida física e mental dos pacientes como um todo. Essa pode ser uma possível explicação para os resultados observados aqui, visto que a maioria dos pacientes estava eufórica, ou seja, não estava em um episódio de humor.

Cruz et al. (2011) desenvolveram um trabalho para encontrar pontuações de qualidade de vida para a população geral do Sul do Brasil, utilizando a escala WHOQOL-BREF. É importante ressaltar que os escores da população geral observados no estudo de Cruz e colegas (2011) foram equivalentes aos encontrados nos pacientes com TB do presente estudo. Devido à localização geográfica, essa comparação torna-se bastante interessante para a presente discussão, já que os pacientes aqui avaliados são todos do Extremo Sul de Santa Catarina. Talvez, uma única diferença que possa ser destacada entre o estudo acima citado e o presente estudo é o domínio de relações sociais, sendo que neste estudo pode-se observar uma média de  $64,40 \pm 15,24$ , enquanto o estudo prévio teve de  $76,2 \pm 18,8$ . Como não foi feito nenhum tipo de cálculo estatístico para comparação entre as populações dos dois estudos, a análise discutida aqui é subjetiva e observacional. Entretanto, a pontuação mais baixa no domínio social dos pacientes com TB pode estar diretamente relacionada ao transtorno, uma vez que já é estabelecido que pacientes com TB tem menos interações sociais do que indivíduos saudáveis (Bauwens et al., 1998). É importante destacar que o prejuízo nas relações sociais impacta negativamente na saúde mental do indivíduo. As dificuldades de interações sociais vividas por pacientes com TB flutuam em paralelo com a severidade dos sintomas de humor (Kawachi e Berkman, 2001). Portanto, mesmo que não tenha sido

detectado aqui um prejuízo no domínio das relações sociais, a observação desse item é de extrema importância e se faz necessária na clínica médica para um melhor prognóstico no TB.

Outra discussão digna de nota é que os pacientes deste estudo que tiveram maior pontuação na escala de depressão também mostraram menor pontuação para QV nos domínios psicológico e relações sociais. Corroborando com tais resultados, um estudo recente mostrou que as pontuações basais do WHOQOL-BREF foram positivamente correlacionadas com o número de episódios maníacos e negativamente correlacionadas com o número de episódios depressivos anteriores. Esses resultados indicam que episódios depressivos podem ter um impacto maior na QV dos pacientes, até porque os autores demonstram que esta percepção permanece mesmo quando os participantes estão eutímicos (Khafif et al., 2021). De fato, existe uma gama de pesquisas corroborando essa informação e sugerindo que os pacientes com TB em episódio de depressão ou em recuperação de episódios depressivos possuem escores mais baixos em vários domínios de QV, os quais se correlacionam negativamente com os escores da Escala Depressão de Hamilton (MacQueen et al., 2000; Vojta et al., 2001; Yatham et al., 2004). Pessoas com TB frequentemente apresentam sintomas residuais persistentes, o que diminui a QV, gerando problemas no funcionamento psicossocial e comprometimento cognitivo (Khafif et al., 2021), o que nos leva à próxima discussão deste trabalho.

Os resultados acerca da cognição, mensurada através do COBRA, mostrou que 96% dos pacientes possuem uma pontuação relevante quanto à sua percepção subjetiva de prejuízo cognitivo. Isso significa que os participantes sentem que o seu funcionamento está prejudicado quando comparado com um período anterior ao diagnóstico do TB. Um estudo prévio demonstrou que pacientes com TB relatam déficit cognitivo subjetivo, também avaliado através do COBRA (Rosa et al., 2014). Corroborando com a presente análise, Tatay-Manteiga e colegas (2019) demonstraram que pacientes em estágio avançado do TB apresentaram maior número de queixas cognitivas subjetivas e relataram pior QV em comparação ao grupo em fase inicial do TB e do grupo controle. É digno de nota que os pacientes do presente estudo também são considerados em estágio avançado do transtorno, sendo que apresentam aproximadamente  $20,09 \pm 12,19$  anos de doença. De fato, é bem descrito na literatura que a neuroprogressão do TB, o qual sugere que quanto mais episódios de humor e quanto maior o tempo de doença pior a QV, funcionamento e cognição (Kapczinski et al., 2008).

A correlação entre a escala COBRA e a Hamilton mostrou que quanto

maior a pontuação para sintomas depressivos, maior a queixa subjetiva de dificuldades cognitivas. Este é o primeiro estudo, até o momento, que correlaciona gravidade de sintoma depressivo e cognição subjetiva de pacientes com TB, o que dificultou a comparação com estudos prévios. No entanto, é bem estabelecido que sintomas depressivos se caracterizam por, via de regra, atrapalhar a execução de tarefas de rotina, uma vez que alteram a qualidade de sono, capacidade de atenção e disposição para realização de qualquer atividade. Essas características se agravam conforme a severidade do episódio depressivo (Mitchell e Malhi, 2004). Outro ponto importante é que pacientes com TB passam um maior tempo de suas vidas em depressão do que em episódios de mania (Sani et al., 2017). Portanto, a correlação entre cognição e gravidade de depressão é de extrema importância nessa população. O COBRA avalia cognição subjetiva dos pacientes e leva em consideração o que o paciente sentia antes do diagnóstico.

No presente estudo, no teste Wisconsin foi optado por utilizar duas medidas oriundas do teste, sendo a primeira Erros Perseverativos e a segunda Categorias Completas. Apenas 14,6% dos participantes ficaram abaixo da média, com comprometimento cognitivo leve; 4,2% tiveram pontuação considerada de leve a moderadamente comprometido; e 6,3% tiveram pontuação considerada moderada a gravemente comprometido. Como pode ser observado, os resultados de cognição subjetiva e de cognição objetiva não estão de acordo no presente estudo. De fato, a literatura mostra uma correlação pequena entre instrumentos de perspectiva objetiva e subjetiva para avaliar cognição em pacientes com TB (Burdick et al. 2005; Svendsen et al. 2012). Realizar a avaliação da cognição levando em consideração apenas ferramentas objetivas não é visto como o ideal por muitos autores. Medidas objetivas, como testes Wisconsin e CVL comparam o paciente com uma população normativa (Miskowiak et al., 2016; Jensen et al. 2015), entretanto, esses testes objetivos não levam em consideração a avaliação que o paciente fazia de si antes do início da doença.

Foi observada uma correlação negativa entre o domínio físico do WHOQOL com o CVL para resultados de total de interferência. Além disso, ocorreu uma correlação negativa entre o domínio meio ambiente e o total de falsos positivos no CVL. Quando correlacionado o domínio psicológico com o total de aprendizagem do CVL, uma correlação negativa também foi encontrada, o que significa que quanto maior dificuldade em acertar a lista de perguntas, menor a pontuação para domínio psicológico no WHOQOL.

Um estudo prévio demonstrou que os déficits da Teoria da Mente, que

é a capacidade cognitiva de se relacionar, estavam intimamente relacionados ao déficit no aprendizado verbal, avaliado através do CVL, nos indivíduos com TB, mas não nos controles saudáveis (Dalkner et al., 2019). Além disso, Sumiyoshi e colegas (2017) demonstraram déficit na memória verbal de pacientes com TB, também avaliada pelo CVL. Para muitos autores, os déficits cognitivos são uma característica central do TB (Bourne et al., 2013; Robinson et al., 2006; Sole et al., 2017; Torres et al., 2014). É importante ressaltar que as deficiências cognitivas podem prever resultados psicossociais e QV piores em pacientes com TB (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Mur et al., 2008), sendo um parâmetro importante tanto para clínica médica quanto para estudos futuros.

A correlação da escala de Depressão de Hamilton com o CVL foi significativa nos resultados para Total de Falsos Positivos, Evocação Tardia Livre 1 Correta e Evocação Tardia 1 Intrusões. Isso significa que quanto menor a pontuação da escala Hamilton, menor o número de total de falsos positivos, enquanto que quanto maior a pontuação na escala Hamilton, menores serão a Evocação total e Evocação tardia livre 1. Em um estudo longitudinal em que os indivíduos foram re-testados conforme o episódio de humor variava, os déficits de atenção e velocidade de processamento se mantinham estáveis enquanto os sintomas maníacos e depressivos flutuavam; entretanto, os déficits de fluência verbal eram mais proeminentes quando os sintomas depressivos estavam presentes. De fato, os sintomas depressivos e maníacos estão relacionados ao pior desempenho em testes cognitivos (Kurtz e Gerraty, 2009) e ao pior funcionamento cognitivo autorrelatado. Como já discutido anteriormente, os episódios depressivos pioram a execução de tarefas, alteram a qualidade de sono e a capacidade de atenção, diminuindo a disposição para realização das atividades diárias (Tohen et al., 2009).

No presente estudo, o prejuízo na função executiva, demonstrada pelo teste do Wisconsin, foi leve. Segundo Dickinson et al. (2007), pacientes com TB demonstram pior resultados em testes de função executiva quando comparados com controles saudáveis, corroborando com nossos resultados. Outro estudo prévio, também encontrou que adultos e crianças com TB apresentam déficits cognitivos, e que esses déficits podem ser observados mesmo durante a remissão dos sintomas. Os déficits mais proeminentes envolviam função executiva, atenção, memórias verbal e não verbal, indicando que o perfil dos déficits cognitivos no TB é bastante amplo (Lima et al., 2018). É digno de nota que o comprometimento na função executiva observado aqui é leve, ao

contrário dos artigos acima citados. Ainda assim, é importante ressaltar que os déficits cognitivos resultam em comprometimento social e ocupacional (Martínez-Arán et al., 2004), parecem ser progressivos e se correlacionam com o número de episódios de humor e adesão do tratamento (Kapczinski et al., 2008; Kauer-Sant'Anna et al., 2008). Portanto, cada grupo de pacientes avaliados pode apresentar diferenças nestes aspectos clínicos, o que torna difícil a reprodução dos resultados de estudos prévios. De qualquer modo, o menor déficit encontrado nos pacientes é importante, pois quanto pior a cognição, pior o desfecho psicossocial (Martínez-Arán et al., 2004).

Algumas limitações do presente estudo devem ser levadas em consideração para que pesquisas futuras possam melhor responder às questões relacionadas à memória e qualidade de vida dos pacientes: 1) é preciso um número experimental maior para uma amostra mais diversificada para uma análise estatística mais confiável; 2) um grupo controle pareado para que se possa melhor comparar os resultados encontrados; 3) um estudo longitudinal para o acompanhamento dos efeitos das variações; 4) um estudo com pacientes em diferentes episódios de humor (mania, depressão, estado misto) e em eutímia; e 5) avaliação de comorbidades físicas e psicológicas.



## 6 CONCLUSÃO

Em suma, os pacientes do presente estudo não apresentaram prejuízo na QV, a qual foi avaliada através do WHOQOL-BREF. Por outro lado, houve correlação entre os domínios físico, psicológico, relações sociais e gerais do WHOQOL com a escala de Depressão de Hamilton. Isso significa que quanto menor a pontuação no WHOQOL, maior a gravidade na escala de depressão. Além disso, foi observada uma correlação entre a escala COBRA e a Hamilton, sendo que quanto maior a pontuação no COBRA, maior o valor na escala de depressão, indicando que a percepção subjetiva de prejuízo cognitivo aumenta conforme a gravidade da depressão no TB. Houve também uma correlação entre CVL e WHOQOL, sendo que os resultados indicam que quanto pior a memória verbal menor a pontuação nos domínios físico, psicológico e ambiental na escala de QV. Por fim, foi observado um prejuízo leve da função executiva, que foi avaliada através do teste de Wisconsin.

Como discutido anteriormente, o diferencial deste estudo é que foca não somente nos testes objetivos, mas também na análise de cognição subjetiva, utilizando o COBRA. Por ser subjetivo, o COBRA leva em consideração o que o paciente sentia antes do diagnóstico. Já as medidas objetivas, como testes Wisconsin e CVL comparam o paciente como uma população normativa (Miskowiak et al., 2016; Jensen et al. 2015). Entretanto, esses testes objetivos não levam em consideração a avaliação que o paciente fazia de si antes do início da doença.

## REFERÊNCIAS

- Alioto AG, Kramer JH, Borish S, Neuhaus J, Saloner R, Wynn M, Foley JM. Long-term test-retest reliability of the California Verbal Learning Test - second edition. *Clin Neuropsychol*. 2017;31(8):1449–1458.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, 2013.
- Andreazza AC, Duong A, Young LT. Bipolar disorder as a mitochondrial disease. *Biol Psychiatry*. 2018;83(9):720–1.
- Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, Howes OD. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. 2017;22(5):666–679.
- Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom*. 2005;74(2):113–9.
- Bauer MS, McBride L. *Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program*. 2nd ed. New York (NY): Springer, 2003.
- Baune BT, Malhi GS. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17(2):41–55.
- Bauwens F, Pardoën D, Staner L, Dramaix M, Mendlewicz J. Social adjustment and the course of affective illness: A one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. *Dep. And Anxiety*. 1998; 2(8): 50–57.
- Bobo W V. (2017). *The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update*. Mayo Clinic Proceedings. 2017;92(10):1532-1551.

Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, Goikolea JM, Benabarre A, AyusoMateos JL, Ferrer M, Vieta E, Torrent C. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord.* 2012;136(3):650–9.

Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med.* 2017;47(16):2753–2766.

Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull.* 2015;41(5):1095–1104.

Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008;161(3):318–324.

Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;17(11):3111–3125.

Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh J T O, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck D E, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martínez-Arán A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith D J, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SDR, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(3):149–162.

Brown NC, Andreatza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014; 218(1-2):61–8.

Burdick, KE, Endick, CJ, Goldberg, JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res.* 2005;136(1):43–50.

Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, Malhotra AK. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med.* 2014;44(14):3083–3096.

Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res.* 2008;160(1): 55–62.

Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(9):75.

Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f3646.

Colom F, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder.* Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Samamé C, Milman Shansis F, Paz Fonseca R. Executive functions and memory in bipolar disorders I and II: new insights from meta-analytic results. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(2):110–130.

Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, & Evans JJ. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016;205:165–181.

Cruz LN, Polanczyk CA, Camey SA, Hoffmann JF, Fleck MP. Quality of life in Brazil: normative values for the Whoqol-bref in a southern general population sample. *Qual. Life Res.* 2011; 20:1123–1129.

Decker L, Träger C, Miskowiak K, Waehrens E, Vinberg M. Ability to perform Activities of Daily Living among patients with bipolar disorder in remission. *Edorium J Disabil Rehabil.* 2017;3:69–79.

Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life. *Psychol Med.* 1998; 28(3):551–8.

Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(5):532–42.

Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, Whiteford HA. The prevalence and burden of bipolar disorder, findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016;18(5):440–450.

Fox, LS, Olin JT, Erbllich J, Ippen CG, Schneider LS. Severity of cognitive impairment in Alzheimer’s disease affects list learning using California Verbal Learning Test (CVLT). *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(8): 544–9.

Gao K, Su M, Sweet J, Calabrese JR. Correlation between depression/anxiety symptom severity and quality of life in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *J. Affect Disord.* 2019;244: 9–15.

Gazalle FK, Andrezza AC, Hallal PC, Kauer-Sant’Anna M, Ceresér KM, Soares JC, Santin A, Kapczinski F. Bipolar depression: the importance of being on remission. *Braz J Psychiatry.* 2006;28(2):93–6.

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858.

Glahn DC, Bearden CE, Bowden CL, Soares JC. Reduced educational attainment in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006 92(2-3):309–312.

Goldberg JF, Garno JL, Harrow M. Long-term remission and recovery in bipolar disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(6):456–461.

Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons

between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696–1709.

Grande I, Magalhães PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*. 2012;106(1):46–50.

Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord*. 2017;208:621–627.

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(3):154–219

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62.

Harvey PD. Domains of cognition and their assessment *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227–237.

Henry BL, Minassian A, Perry W. Everyday functional ability across different phases of bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2013;210(3):850–6.

Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, Versace A, Bilderbeck AC, Uhlmann A, Mwangi B, Krämer B, Overs B, Hartberg CB, Abé C, Dima D, Grotegerd D, Sprooten E, Bøen E, Jimenez E, Howells FM, Delvecchio G, Temmingh H, Starke J, Almeida JRC, Goikolea JM, Houenou J, Beard LM, Rauer L, Abramovic L, Bonnin M, Ponteduro MF, Keil M, Rive MM, Yao N, Yalin N, Najt P, Rosa PG, Redlich R, Trost S, Hagenaars S, Fears SC, Alonso-Lana S, van Erp TGM, Nickson T, Chaim-Avancini TM, Meier TB, Elvsåshagen T, Haukvik UK, Lee WH, Schene AH, Lloyd AJ, Young AH, Nugent A, Dale AM, Pfennig A, McIntosh AM, Lafer B, Baune BT, Ekman CJ, Zarate CA, Bearden CE, Henry C, Simhandl C, McDonald C, Bourne C, Stein DJ, Wolf DH, Cannon DM, Glahn DC, Veltman DJ, Pomarol-Clotet E, Vieta E, Canales-Rodriguez EJ, Nery FG, Duran FLS, Busatto GF, Roberts G, Pearlson GD, Goodwin GM, Kugel H, Whalley HC, Ruhe HG, Soares JC, Fullerton JM, Rybakowski

JK, Savitz J, Chaim KT, Fatjó-Vilas M, Soeiro-de-Souza MG, Boks MP, Zanetti MV, Otaduy MCG, Schaufelberger MS, Alda M, Ingvar M, Phillips ML, Kempton MJ, Bauer M, Landén M, Lawrence NS, van Haren NEM, Horn NR, Freimer NB, Gruber O, Schofield PR, Mitchell PB, Kahn RS, Lenroot R, Machado-Vieira R, Ophoff RA, Sarró S, Frangou S, Satterthwaite TD, Hajek T, Dannlowski U, Malt UF, Arolt V, Gattaz WF, Drevets WC, Caseras X, Agartz I, Thompson PM, Andreassen OA. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017; 23(4):932–942.

Hofer A, Mizuno Y, Wartelsteiner F, Wolfgang Fleischhacker W, Frajo-Apor B, Kemmler G, Mimura M, Pardeller S, Sondermann C, Suzuki T, Welte A, Uchida H. Quality of life in schizophrenia and bipolar disorder: the impact of symptomatic remission and resilience. *Eur Psychiatry*. 2017;46:42–7.

Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):183–196.

Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: associations with functional abilities. *J Affect Disord*. 2016;205:378–86.

Jensen JH, Støttrup MM, Nayberg E, Knorr U, Ullum H, Purdon SE, Kessing LV, Miskowiak KW. Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord*. 2015;187:10–9.

Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Bittencourt Pasquali MA, Quevedo J, Gama CS, Post R. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol. Psychiatry*. 2010;15(8):784–6.

Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Moreira JC, Bittencourt Pasquali MA, Fries GR, Quevedo J, Gama CS, Post R. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):156–161.

Kapczinski F, Vieta E, Andreazza A.C, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM.

Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4): 675–692.

Kauer-Sant'anna M, Yatham LN, Tramontina J, Weyne F, Cereser KM, Gazalle FK, Andreazza AC, Santin A, Quevedo J, Izquierdo I, Kapczinski F. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2008;192(6):458–463.

Kawachi I, Berkman LF. Social ties and mental health. *J Urban Health.* 2001;78(3):458–67.

Kaya E, Aydemir O, Selcuki D. Residual symptoms in bipolar disorder: the effect of the last episode after remission. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2007;31(7): 1387–1392.

Khafir TC, Belizario GO, Silva M, Gomes BC, Lafer B. Quality of life and clinical outcomes in bipolar disorder: An 8-year longitudinal study. *J Affect Disord.* 2021;278:239–243.

King S, Jelen LA, Horne CM, Cleare A, Pariante CM, Young AH, Stone JM. Inflammation, Glutamate, and Cognition in Bipolar Disorder Type II: A Proof of Concept Study *Front Psychiatry.* 2019;(1):10–66.

Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Zhang HW, Ketter T, Rudorfer MV, Wisniewski SR, Thase ME, Calabrese J, Sachs GS. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disord.* 2004;6(6):460–9.

Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551–562.

Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Arán A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, Gallagher P, Lafer B, López-Jaramillo C, Sumiyoshi T, McIntyre RS, Schaffer A, Porter RJ, Torres IJ, Yatham LN, Young HN, Kessing LV, Vieta E. Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord.* 2017;19(8):614–626.



Lee D, Cha B, Park CS, Kim BJ, Lee CS, Lee SJ, Seo JY, Cho YA, Ha JH, Choi JW. Effects of resilience on quality of life in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;207, 434–441.

Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment.* 5th ed. New York (NY): Oxford University Press; 2012

Lima FM, Cardoso TA, Serafim SD, Martins DS, Solé B, Martínez-Arán A, Vieta E, Rosa AR. Validity and reliability of the Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) in Brazilian bipolar patients. *Trends Psychiatry Psychother.* 2018;40(2):170–8.

Lozano Ó, Rojas AJ, Calderón FF. Psychiatric comorbidity and severity of dependence on substance users: how it impacts on their health-related quality of life? *J Ment Heal.* 2017;26(2):119–126.

Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF. 2006. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8(1):65–74.

MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(5):374–81.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004; 6(3): 224–32.

Martínez-Arán A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(2):151–157.

Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res.* 2015;226(1): 23–30.

Martín-Subero M, Berk L, Dodd S, Kamalesh V, Maes M, Kulkarni J, De Castella A, Fitzgerald PB, Berk M. Quality of life in bipolar and

schizoaffective disorder—a naturalistic approach. *Compr Psychiatry*. 2014;55(7):1540–1545.

Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128:179-193.

McCormack C, Green MJ, Rowland JE, Roberts G, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Joslyn C, Lau P, Wright A, Levy F, Lenroot RK, Mitchell PB. Neuropsychological and social cognitive function in young people at genetic risk of bipolar disorder. *Psychol Med*. 2016;46(4):745–758.

Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med*. 2017; 34:46–58.

Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3(72).

Miskoiak KW, Kjaerstad HL, Meluken I. The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes: A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;73:1–22.

Morton E, Murray G, Michalak EE, Lam RW, Beaulieu S, Sharma V, Cervantes P, Parikh SV, Yatham LN. Quality of life in bipolar disorder: towards a dynamic understanding. *Psychol Med*. 2018;48(7):1111–8.

Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(5):373–81.

Novick DM, Swartz HA. Evidence-Based Psychotherapies for Bipolar Disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019;17(3):238–248.

Parekh P, Shukla A, Dacruz MM, Suhas S, Andrade C. Wisconsin card sorting test performance impairment in schizophrenia: Flaws in a report. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(1):155–6.

Pascual-Sanchez A, Jenaro C, Montes-Rodriguez JM. Quality of life in euthymic bipolar patients: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019;255:105–115.

Perry A, TARRIER N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ.* 1999;318(7177):149–153.

Pfennig A, Alda M, Young T, MacQueen G, Rybakowski J, Suwalska A, Simhandl C, König B, Hajek T, O'Donovan C, Wittekind D, von Quillfeldt S, Ploch J, Sauer C, Bauer M. Prophylactic lithium treatment and cognitive performance in patients with a long history of bipolar illness: no simple answers in complex disease-treatment interplay. *Int J Bipolar Disord.* 2014;2(16).

Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry.* 2014;171(8):829–843.

Popovic D, Yildiz A, Murphy P, Colom F. Unexplored areas of psychotherapy in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22(6):373–8.

Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Arán A, Ugarte A, Fernández M, Vieta E. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):335–341.

Rosa AR, Magalhães PVS, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, Gama CS, Kapczinski F. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J. Clin. Psychiatry.* 2014;75(5):450–6.

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93(1-3):105–115.

Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, Comes M, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment and

disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health*. 2010;13(8):984–8.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rappaport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1711–1722.

Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG. Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord*. 2016;201:203–214.

Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014;164:130–8.

Sanchez-Morla EM, Lopez-Villarreal A, Jimenez-Lopez E, Aparicio AI, Martinez-Vizcaino V, Roberto RJ, Vieta E, Santos JL. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychol Med*. 2019;49(8):1299–1307.

Sani G, Perugi G, Tondo L. Treatment of Bipolar Disorder in a Lifetime Perspective: Is Lithium Still the Best Choice? *Clin Drug Investig*. 2017;37(8):713–727.

Schouws SNTM, Comijs HC, Dols A, Beekman ATF, Stek ML. Five Year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18(2):148–154.

Schouws SNTM, Comijs HC, Stek ML, Beekman ATF. Self-reported cognitive complaints in elderly bipolar patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(8):700–6.

Schuepbach D, Novick D, Haro J, Reed C, Boeker H, Noda S, Angst J, Hell D. Determinants of voluntary vs. involuntary admission in bipolar disorder and the impact of adherence. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(1):29–36.

Sierra P, Livianos, L, Rojo, L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord.* 2005;7(2):159–165.

Sole B, Jimenez E, Torrent C, Del Mar Bonnin C, Torres I, Reinares M, Priego A, Salamero M, Colom F, Varo C, Vieta E, Martínez-Arán A. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord.* 2016;18(3):288–299.

Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman, ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler, CM. Ventricular and periventricular structural volumes in First- Versus Multiple-Episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1841–1847.

Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord.* 2008;109(3):286–299.

Tatay-Manteiga A, Cauli O, Tabarés-Seiscedo R, Michalak EE, Kapczinski F, Balanzá-Martínez V. Subjective neurocognition and quality of life in patients with bipolar disorder and siblings. *J Affect Disord.* 2019;245:283–288.

Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2009;11(5):453–73.

Torres IJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014; 16(2):159–171.

Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16(3):217–229.

Vieta E, Torrent C. Functional Remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2016;15(3):288–9.

Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2001;42(3):190–5.

Xu N, Huggon B, Saunders KEA. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2020;34(1):29–46.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2): 97–170.

Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):379–385.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–435.

Zendjidjian X, Richieri R, Adida M, Limousin S, Gaubert, N, Parola N, Lançon C, Boyer L. Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. *J Affect Disord*. 2012;136(3):660–5.

**APÊNDICE A**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO –**  
**TCLE**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS COGNITIVOS, DADOS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR

**Objetivo:** Determinar as alterações cognitivas e de qualidade de vida que ocorrem em pacientes com transtorno bipolar para assim podermos melhor conhecer os efeitos do transtorno bem como melhorar os tratamentos disponíveis.

**Período da coleta de dados:** 01/03/2019

**Tempo estimado para cada coleta:** 01/06/2021

**Local da coleta:** Clínicas Integradas da UNESC

**Pesquisador/Orientador:** Samira **Telefone:** (48) 34312792  
da Silva Valvassori

**Pesquisador/Acadêmico:** Helena **Telefone:** (48) 99927-9048  
Dal Toé

Como convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa acima intitulada e aceitando participar do estudo, declaro que:

Poderei desistir a qualquer momento, bastando informar minha decisão diretamente ao pesquisador responsável ou à pessoa que está efetuando a pesquisa.

Por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, não haverá nenhuma remuneração, bem como não terei despesas para com a mesma. No entanto, fui orientado(a) da garantia de ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS 466/2012, foi garantido a mim (participante de pesquisa) e ao meu acompanhante (quando necessário) o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte, alimentação e hospedagem (quando necessário) nos dias em que for necessária minha presença para consultas ou exames.

Foi expresso de modo claro e afirmativo o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário a mim (participante da pesquisa),

garantido pelo(a) pesquisador(a) responsável (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Estou ciente da garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Item IV.3.h, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Os dados referentes a mim serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução nº 466/2012 do CNS - Conselho Nacional de Saúde - podendo eu solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Para tanto, fui esclarecido(a) também sobre os procedimentos, riscos e benefícios, a saber:

### **DETALHES DOS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA**

Na triagem será realizado uma entrevista estruturada para dados de identificação, sociodemográficos, nascimento e desenvolvimento infantil, histórico de doenças e hábitos de vida, em seguida será confirmado o diagnóstico pela SCID-I. Após serão aplicadas a Escala Young para mania e a Escala de Hamilton para Depressão. Em um segundo momento as escalas WHOQOL-BREF e COBRA são aplicadas. Por fim, os testes WISCONSIN e California Verbal Learning.

### **RISCOS**

Desconforto emocional causado pelas escalas.

### **BENEFÍCIOS**



Sem benefícios direto para o paciente.

Declaro ainda, que tive tempo adequado para poder refletir sobre minha participação na pesquisa, consultando, se necessário, meus familiares ou outras pessoas que possam me ajudar na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a resolução CNS 466/2012 item IV.1.C.

Diante de tudo o que até agora fora demonstrado, declaro que todos os procedimentos metodológicos e os possíveis riscos, detalhados acima, bem como as minhas dúvidas, foram devidamente esclarecidos, sendo que, para tanto, firmo ao final a presente declaração, em duas vias de igual teor e forma, ficando na posse de uma e outra sido entregue ao(a) pesquisador(a) responsável (o presente documento será obrigatoriamente assinado na última página e rubricado em todas as páginas pelo(a) pesquisador(a) responsável/pessoa por ele(a) delegada e pelo(a) participante/responsável legal).

Em caso de dúvidas, sugestões e/ou emergências relacionadas a pesquisa, favor entrar em contato com o(a) pesquisador(a) Helena Cristina Zuehl Dal Toé pelo telefone 48 99927-9048 e/ou pelo e-mail bipolar@unesc.net

Em caso de denúncias, favor entrar em contato com o Comitê de Ética – CEP/UNESC (endereço no rodapé da página).

O Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP) da Unesc pronuncia-se, no aspecto ético, sobre todos os trabalhos de pesquisa realizados, envolvendo seres humanos. Para que a ética se faça presente, o CEP/UNESC revisa todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos. Cabe ao CEP/UNESC a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na Instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Tem também papel consultivo e educativo, de forma a fomentar a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e requerer a sua apuração.

<b>ASSINATURAS</b>	
<b>Voluntário(a)/Participante</b>	<b>Pesquisador(a) Responsável</b>
<hr/> <hr/> <b>Assinatura</b>	<hr/> <hr/> <b>Assinatura</b>
<b>Nome:</b>	<b>Nome:</b>
_____	_____
_____	_____
<b>CPF:</b> _____ . _____ . _____ - _____	<b>CPF:</b> _____ . _____ . _____ - _____
_____	

Criciúma (SC), \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_.

**Parecer comitê de ética:**

Número do Parecer: 3.718.458