



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

CAROLINE ENCINAS AUDIBERT

**PSICOEDUCAÇÃO PARA PACIENTES COM TRANSTORNO  
BIPOLAR CRÔNICO: PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO DIGITAL,  
ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO E FUNÇÕES COGNITIVAS  
EM UMA AMOSTRA DE CONVENIÊNCIA**

---

Londrina

2023

CAROLINE ENCINAS AUDIBERT

**PSICOEDUCAÇÃO PARA PACIENTES COM TRANSTORNO  
BIPOLAR CRÔNICO: PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO DIGITAL,  
ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO E FUNÇÕES COGNITIVAS  
EM UMA AMOSTRA DE CONVENIÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina, como requisito parcial para a obtenção  
do título de Doutora.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sandra Odebrecht Vargas  
Nunes

Coorientador: Prof. Dr. Robson Zazula

Apoio financeiro CAPES código 001  
(Programa Demanda Social CNPJ nº 00889834/0001-08)

Londrina

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

A911p Audibert, Caroline.

Psicoeducação para pacientes com transtorno bipolar crônico : protocolo de intervenção digital, estratégias de enfrentamento e funções cognitivas em uma amostra de conveniência / Caroline Audibert. - Londrina, 2023.  
158 f. : il.

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Coorientador: Robson Zazula.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2023.

Inclui bibliografia.

1. Psicoeducação - Tese. 2. Cognição - Tese. 3. Coping - Tese. 4. Transtorno Bipolar - Tese. I. Odebrecht Vargas Nunes, Sandra. II. Zazula, Robson . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 61

CAROLINE ENCINAS AUDIBERT

**PSICOEDUCAÇÃO PARA PACIENTES COM TRANSTORNO  
BIPOLAR CRÔNICO: PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO DIGITAL,  
ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO E FUNÇÕES COGNITIVAS  
EM UMA AMOSTRA DE CONVENIÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina, como requisito parcial para a obtenção  
de título de Doutora.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sandra Odebrecht Vargas  
Nunes  
Universidade Estadual de Londrina

---

Coorientador: Prof. Dr. Robson Zazula  
Universidade Federal da Integração Latino Americana  
(UNILA)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marcia Cristina Caserta Gon  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Dr. Celio Roberto Estanislau  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mariana Ragassi Urbano  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Rita Zoega Soares  
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 13 de abril de 2023.

Ao meu pai, Jorge, que me ensinou o valor de *aprender*.

Aos meus filhos, Elis e Lucas, para quem quero deixar essa mesma herança. Que pela educação possamos participar da construção de um futuro melhor!

À minha irmã Esther, que a cada dia aprende e ensina. A todas as pessoas que partilham comigo suas trajetórias e me permitem a cada dia o aprendizado da experiência.

## AGRADECIMENTOS

Quando comecei o doutorado, há cerca de quatro anos, não imaginei como seria seu percurso e o significado que teria para mim. Sou muito grata a tudo que vivi e aprendi neste período e, especialmente, às pessoas que estiveram comigo e me apoiaram até aqui. É fato que esta tese, embora de autoria individual, foi construída com o esforço de muitos. Sou muito grata a todos vocês!

Início os agradecimentos pela pessoa que me orientou nesta pesquisa, foi paciente, atenciosa, gentil, prestativa e incentivadora. Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes, agradeço a oportunidade que me deu de participar do programa, por compartilhar comigo seu tempo e sua experiência e por me mostrar como é possível estar sempre aberta a aprender.

Ao prof. Dr. Robson Zazula, agradeço pela coorientação, pelo incentivo, pela confiança na minha competência, pela amizade e conversas que foram tão importantes para mim. Gratidão por compartilhar comigo sua experiência e sempre resolver de maneira simples questões que pareciam insolúveis. Admiro sua leveza, sua trajetória e competência profissional!

Agradeço de coração aos colegas que se tornaram amigos ao longo do doutorado: Adna Farelli, Juraci de Cassia e Suzana Guariente, pelas partilhas, risadas, apoio e companhia. A presença de vocês tornou o percurso mais prazeroso e produtivo. Sem vocês o doutorado não teria o mesmo brilho! Especialmente, sou muito grata à Suzana, que até mesmo após o término da sua pesquisa de mestrado me auxiliou na finalização da minha. Amiga, você é incrível!

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Ciências de Saúde da UEL, à sua coordenação, secretaria e docentes. Gratidão também aos profissionais do ambulatório de psiquiatria do AEHU da UEL e colegas do grupo de pesquisa em psiquiatria, principalmente à professora Regina Machado, aos estagiários de pesquisa e residentes que colaboraram na coleta dos dados. Aos pacientes que participaram, de modo voluntário, desta pesquisa meu muito obrigada! Gratidão, ainda, à própria Universidade Estadual de Londrina, que me proporcionou a formação em Psicologia, a realização do mestrado e do doutorado, abrindo novos horizontes em minha vida e à CAPES, pelo apoio financeiro que permitiu que eu me dedicasse a esta pesquisa.

Agradeço imensamente aos professores Maria Rita Zoega, Mariana Urbano, Célio Estanislau e Marcia Gon por aceitarem o meu convite para participar da banca de defesa e pelas ricas contribuições que fizeram ao meu trabalho! E à professora Regina Machado, da

banca de qualificação. Rita, Regina, Mariana, Célio e Marcia, admiro a postura profissional de cada um e sou grata à abertura e prontidão que tiveram em contribuir, sempre de maneira tão gentil, para a finalização desta tese. É um privilégio ter a possibilidade de aprender com vocês. Destaco ainda o nome das docentes Dra. Mariana Urbano, que pacientemente nos ajudou na análise estatística dos dados e Dra. Marcia Cristina Caserta Gon, minha orientadora e professora dos primeiros projetos de pesquisa, ainda na graduação, orientadora do mestrado e parte da banca deste doutorado. Marcia, agradeço pelo incentivo em todos os momentos que vivenciamos juntas, pela confiança no meu potencial, pela paciência ao modelar meu comportamento de pesquisa, pelo apoio e auxílio em diferentes momentos da minha vida e disposição em contribuir com o meu trabalho.

Gostaria de agradecer, também, à minha colega de trabalho e amiga desde a graduação, Beatriz Azem Correa, que durante toda a pós-graduação me incentivou na realização da minha pesquisa, foi sempre solícita e ouviu minhas dúvidas e queixas com paciência e carinho!

Agradeço à minha família, meus pais e irmãos, por seus esforços para minha formação acadêmica, interesse nas atividades que precisei desempenhar, disposição em cuidar dos meus filhos e me ajudar, desde a tabulação dos dados até a leitura e sugestões de alteração na redação da tese. Gratidão por me fazerem rir em momentos de desespero, acreditarem em mim e me ajudarem a manter o foco nas atividades que precisava desempenhar. AMO VOCÊS!

Ao meu amado companheiro de vida, Thiago: Sem você não teria chegado até aqui. Obrigada por tolerar minha ausência, me encorajar, cuidar de mim e das crianças. Você não imagina como foi importante! Te amo!

E aos meus filhos Elis e Lucas, de quem retirei atenção, paciência e acompanhamento e que manifestaram preocupação e amor com perguntas do tipo “mãe, ainda falta muito? Quando você vai acabar?” Para vocês, meus amores, minha eterna gratidão.

Assim, agradeço a todos que fizeram parte deste caminho e que, de maneiras diferentes me ajudaram a estar aqui hoje e, sobretudo, à Deus e à sua Mãe, Maria, por sempre ouvirem minhas intenções e acompanharem minhas decisões.

*“Muito obrigada!”*

AUDIBERT, C. E. **Psicoeducação para pacientes com transtorno bipolar crônico: protocolo de intervenção digital, estratégias de enfrentamento e funções cognitivas em uma amostra de conveniência.** 2023. 157 fls. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

## RESUMO

O presente estudo teve como objetivos (1) elaborar um protocolo de intervenção psicoeducacional digital para uma amostra de pacientes diagnosticados com transtorno bipolar em tratamento ambulatorial, (2) avaliar as estratégias de enfrentamento do estresse mais utilizadas pelos participantes da pesquisa frente a uma doença crônica e relacioná-las à história de maus tratos na infância e adesão à intervenção digital realizada e (3) examinar características clínicas, medidas antropométricas, desempenho cognitivo, qualidade de vida e níveis de PCR da população estudada, identificando possíveis associações entre variáveis. Foi realizada uma pesquisa intervencionista de delineamento quase experimental com 38 participantes com TB, selecionados de forma não-randomizada no Ambulatório de Psiquiatria do Ambulatório de Especialidades Clínicas do Hospital Universitário de Londrina. Os participantes foram avaliados por meio de dados sociodemográficos e clínicos, presentes em um questionário estruturado. Outras avaliações utilizadas foram medidas antropométricas, Escala de Gravidade de Depressão de Hamilton (HDRS), Escala de Gravidade de Mania de Young (YMRS), Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS), Escala de Qualidade de Vida (WHOQoL-bref), Questionário de trauma de infância (CTQ), Inventário de Estratégias de Enfrentamento (WCQ), Teste da trilha parte B e Questionário de Déficits Percebidos para Depressão, versão de Cinco Itens (PDQ-5). O biomarcador investigado foi a proteína C-reativa ultrasensível (hs-PCR). Os resultados da pesquisa serão apresentados em três artigos: o estudo 1 descreve o protocolo de intervenção elaborado para a pesquisa. No estudo 2, que avaliou a escala de *Coping*, pacientes ambulatoriais com TB que apresentaram pontuações mais altas em oito fatores das estratégias de enfrentamento, obtiveram pontuações significativamente mais baixas em qualidade de vida, menor adesão à intervenção digital, maior gravidade dos sintomas depressivos e vivenciaram mais situação de maus tratos na infância. Houve uma significativa correlação negativa entre abuso emocional infantil e negligência com o comportamento de busca de suporte social. No estudo 3, os resultados evidenciaram que elevados níveis de PCR-hs  $\geq 3$  mg/L são possíveis preditores de disfunção cognitiva, assim como obesidade e circunferência da cintura elevada. Este estudo sustenta que níveis elevados de PCR e obesidade foram associados ao comprometimento cognitivo em pacientes ambulatoriais com TB, indicando o papel da inflamação no processo neurodegenerativo e comprometimento funcional no TB. Os resultados encontrados apontam para a necessidade de intervenções clínicas que considerem o déficit de estratégias de *coping* adaptativas, que favoreceriam um melhor curso clínico da doença, bem como os mecanismos inflamatórios envolvidos na performance cognitiva dessa população.

**Palavras-chave:** transtorno bipolar; estratégias de enfrentamento; cognição; qualidade de vida; trauma na infância; inflamação.

AUDIBERT, C. E. **Psychoeducation for patients with chronic bipolar disorder: digital intervention protocol, coping strategies and cognitive functions in a convenience sample.** 2023. 157 pp. Doctoral Thesis (Doctorate in Health Sciences). State University of Londrina, Londrina, 2023.

### ABSTRACT

The present study aimed to (1) develop a digital psychoeducational intervention protocol for a sample of patients diagnosed with bipolar disorder undergoing outpatient treatment, (2) evaluate the stress coping strategies most used by research participants in the face of a chronic illness and relate them to the history of abuse in childhood and adherence to the digital intervention performed and (3) examine clinical characteristics, anthropometric measurements, cognitive performance, quality of life and CRP levels of the studied population, identifying possible associations between variables. An interventionist research with a quasi-experimental design was carried out with 38 participants with TB, selected in a non-randomized way at the Psychiatry Outpatient Clinic of the Clinical Specialties Outpatient Clinic of the University Hospital of Londrina. Participants were evaluated using sociodemographic and clinical data, present in a structured questionnaire. Other assessments used were anthropometric measurements, Hamilton Depression Severity Scale (HDRS), Young Mania Severity Scale (YMRS), Sheehan Disability Scale (SDS), Quality of Life Scale (WHOQoL-bref), Questionnaire Trauma Test (CTQ), Coping Strategies Inventory (WCQ), Part B Track Test, and Perceived Deficits Questionnaire for Depression, Five-Item Version (PDQ-5). The investigated biomarker was ultrasensitive C-reactive protein (hs-PCR). The research results will be presented in three articles: Study 1 describes the intervention protocol developed for the research. In study 2, which evaluated the Coping scale, outpatients with TB who presented higher scores in eight factors of coping strategies, obtained significantly lower scores in quality of life, lower adherence to digital intervention, greater severity of depressive symptoms and experienced more abuse in childhood. There was a significant negative correlation between childhood emotional abuse and neglect and social support-seeking behavior. In study 3, the results showed that high levels of hs-CRP  $\geq 3$  mg/L are possible predictors of cognitive dysfunction, as well as obesity and high waist circumference. This study supports that elevated CRP levels and obesity were associated with cognitive impairment in outpatients with BD, indicating the role of inflammation in the neurodegenerative process and functional impairment in BD. The results found point to the need for clinical interventions that consider the deficit of adaptive coping strategies, which would favor a better clinical course of the disease, as well as the inflammatory mechanisms involved in the cognitive performance of this population.

**Keywords:** bipolar disorder; coping strategies; cognition; quality of life; childhood trauma; inflammation.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Telas de monitoramento diário de sintomas .....	51
<b>Figura 2.</b> Outras telas do APP Mybee .....	52
<b>Figure 3.</b> Flowchart of the MyBee project.....	60
<b>Figure 4.</b> General view of MyBee application screens running in an Android mobile phone	65
<b>Figure 5.</b> Dispersion plots for the correlated variables of cluster 2 presented on Table 3 <b>Erro! Indicador não definido.</b>	
<b>Figure 6.</b> Relationship among cognitive performance with quality of live and hs-CRP $\geq 3\text{mg/L}$ . or $\text{hs-CRP} < 3\text{mg/L}$ . The y axis denotes the number of scores on TMT /part B that requires to complete the task, therefore higher scores reveal greater impairment. Th..... <b>Erro! Indicador não definido.</b>	

## LISTA DE TABELAS

<b>Table 1.</b> Summary of measures collected and other activities during the controlled trial phase .....	63
<b>Table 2.</b> Socio-demographic characteristics, clinical features, scales, and anthropometrics measures of bipolar outpatients divided into Cluster 1 and Cluster 2 .....	82
<b>Table 3.</b> Pearson's correlations coefficient ( $\rho$ ) for some pair of variables of clusters 1 and 2 (followed by the p-value of Pearson's correlations coefficient), between two variables (Childhood Trauma Questionnaire and Ways Coping Questionnaire).....	83
<b>Table 4.</b> Comparison of demographic and clinic characteristics between groups according to hs-CRP levels in BD outpatients .....	97
<b>Table 5.</b> Perceived deficit according to PDQ-5 between groups according to hs-CRP levels in BD outpatients .....	97
<b>Table 6.</b> Functioning between groups according to hs-CRP levels in BD outpatients .....	98

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AEHU</b>	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário
<b>APA</b>	Associação Americana de Psiquiatria/ <i>American Psychiatric Association</i>
<b>APP</b>	Aplicativo
<b>BD</b>	<i>Bipolar Disorder</i>
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CEP-UEL</b>	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina
<b>CID-10</b>	Código Internacional de Doenças (10ª edição)
<b>CID-11</b>	Código Internacional de Doenças (11ª edição)
<b>CRP</b>	<i>C-Reactive-Protein</i>
<b>CTQ</b>	Questionário Sobre Traumas na Infância / <i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
<b>DSM-V</b>	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (5ª edição)
<b>HDRS17</b>	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens/ <i>17-item Hamilton Depression Rating Scale</i>
<b>HPA</b>	Hipotalâmico-hipofisário-adrenal
<b>HS-CRP</b>	<i>High- Sensibility C - Reactive Protein</i> (Proteína C-Reativa ultrasensível)
<b>HUL</b>	Hospital Universitário de Londrina
<b>IDO</b>	Indoleamina 2,3-dioxigenase
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>MetS</b>	<i>Metabolic Syndrome</i>
<b>MTI</b>	Maus Tratos na Infância
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Proteína C-Reativa
<b>PDQ-5</b>	Questionário de Déficits Percebidos para Depressão, versão de Cinco Itens
<b>QUESI</b>	Questionário Sobre Traumas na Infância/ <i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
<b>ReBEC</b>	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
<b>SCID-V</b>	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-V/ <i>Structured Clinical Interview for DSM-V</i>
<b>SDS</b>	Escala de Incapacidade de Sheehan/ <i>Scale Disability Sheehan</i>
<b>TB</b>	Transtorno Bipolar
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TMT</b>	Teste da Trilha/ <i>Trail Making Test</i>
<b>UEL</b>	Universidade Estadual de Londrina
<b>WC</b>	<i>Waist Circumference</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>WHOQoL-bref</b>	Escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde versão abreviada/ <i>World Health Organization Quality of Life Instrument brief version</i>

**WCQ**  
**YMRS**

Inventário fatorial de Coping/ *Ways of Coping Questionnaire*  
Escala de Avaliação de Mania de Young/ *Young Mania Rating Scale*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	18
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>20</b>
2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O TRANSTORNO BIPOLAR (TB) .....	20
2.1.1 Epidemiologia do Transtorno Bipolar e Principais Comorbidades .....	20
2.1.2 O Transtorno Bipolar segundo o DSM-5 .....	20
2.1.3 Critérios Diagnósticos e Tratamento do TB .....	21
2.2 TRANSTORNO BIPOLAR E <i>COPING</i> .....	23
2.2.1 Conceituando <i>Coping</i> .....	23
2.2.2 Inventário de Estratégias de <i>Coping</i> .....	25
2.2.3 Alguns estudos sobre <i>Coping</i> no Transtorno Bipolar .....	26
2.2.4 Fatores ambientais relacionados ao <i>Coping</i> no Transtorno Bipolar – O papel do trauma na infância .....	31
2.2.5 <i>Coping</i> e cognição .....	32
2.3 TRANSTORNO BIPOLAR E PERFORMANCE COGNITIVA .....	34
2.3.1 Avaliação da função cognitiva em pacientes com TB .....	35
2.3.2 Relação entre inflamação e função cognitiva no Transtorno Bipolar .....	36
2.4 TRANSTORNO BIPOLAR E QUALIDADE DE VIDA .....	38
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>40</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	40
<b>4 MÉTODO .....</b>	<b>42</b>
4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA .....	43
4.2 LOCAL DE COLETA .....	43
4.3 POPULAÇÃO .....	43
4.4 COLETA DE SANGUE E AVALIAÇÃO LABORATORIAL .....	44
4.5 INSTRUMENTOS DE COLETA .....	45
4.5.1 Questionário de dados sociodemográficos e clínicos .....	45
4.5.2 Entrevista Estruturada para os Critérios Diagnósticos do DSM-5 para TB e comorbidades psiquiátricas (SCID) .....	45

4.5.3 Escala de avaliação do estado depressivo de Hamilton (HDRS) .....	45
4.5.4 Escala de avaliação de sintomas de mania de Young (YMRS).....	45
4.5.5 Questionário de Trauma Infantil (CTQ).....	45
4.5.6 Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS).....	46
4.5.7 Escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde versão abreviada (WHOQoL-bref).....	46
4.5.8 Inventário fatorial de estratégias de <i>coping</i> (WCQ).....	47
4.5.9 Avaliação da função cognitiva .....	47
4.5.9.1 <i>Questionário de Déficits Percebidos para depressão, versão de Cinco Itens (PDQ-5)</i>	47
4.5.9.2 <i>Teste da Trilha (TMT-Parte B)</i> .....	48
4.6 LEVANTAMENTO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	48
4.7 PROCEDIMENTO DE COLETA .....	49
4.8 INTERVENÇÃO PSICOEDUCACIONAL DIGITAL .....	50
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
5.1 ARTIGO 1: <i>DEVELOPMENT OF DIGITAL INTERVENTION THROUGH A MOBILE PHONE APPLICATION AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT FOR BIPOLAR DISORDER: MYBEE PROJECT</i> .....	55
5.2 ARTIGO 2: <i>THE WAYS OF COPING AND CHILDHOOD TRAUMA IN BIPOLAR DISORDER OUTPATIENTS: A CLUSTER ANALYSIS</i> .....	76
5.3 ARTIGO 3: <i>EXECUTIVE FUNCTION IMPAIRMENT, OBESITY, AND ELEVATED C-REACTIVE-PROTEIN LEVELS AMONG BIPOLAR DISORDER OUTPATIENTS</i> .....	92
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>107</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXOS 126</b>	
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE).....	127
ANEXO B – Questionários e Escalas de Avaliação Inicial .....	129
ANEXO C – Termo de Confidencialidade e Sigilo .....	154
ANEXO D – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.....	156

# 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma condição crônica que tem frequente refratariedade ao tratamento e pode gerar disfunção cognitiva e consequente incapacidade funcional (1,2,4). As pessoas com TB apresentam pior qualidade de vida (3). Além disso, o TB é considerado a sexta causa de anos vividos com incapacidade no mundo entre transtornos médicos e psiquiátricos (5), é acompanhado de alto risco de suicídio, quinze vezes maior do que na população geral (6) e baixa adesão ao tratamento (7).

A identificação de comprometimentos associados ao funcionamento do paciente com TB está entre os critérios de diagnóstico, segundo o DSM-5 (6). Entre essa população, pessoas que sofreram maus-tratos na infância apresentam uma pior evolução do transtorno e maior perda da funcionalidade (8,9). A experiência de traumas na infância também foi relacionada ao agravamento de alterações inflamatórias e metabólicas, como o aumento dos níveis de proteína C-reativa (PCR) no sangue (8,9,63). Cerca de 51% das pessoas com TB vivenciaram experiências adversas na infância, com prevalência de abuso emocional estimada em 37%, de abuso físico em 24%, de negligência emocional em 24%, de abuso sexual em 21% e de negligência física em 12% (8). Além disso, o trauma infantil contribui para alterar o funcionamento cerebral, tendo por consequência maior vulnerabilidade a diferentes estressores na vida adulta e risco para o adoecer, levando a um pior curso clínico e uma pior resposta ao tratamento em pacientes com transtornos do humor (159).

Os sintomas do TB tipicamente começam a ser observados nos pacientes por volta dos 20 anos de idade, embora possam ocorrer desde a infância, e há evidências de que a neuroprogressão da doença altera a estrutura cerebral e a função celular, levando ao comprometimento funcional e cognitivo (12). O déficit cognitivo já pode ser identificado nos primeiros episódios (hipo)maníacos ou depressivos (13). Contudo, a recorrência dos sintomas favorece sua piora (1). Os mecanismos biológicos associados à neuroprogressão do TB são complexos e as trajetórias do transtorno são amplamente variáveis (19,159). Durante o curso do TB são observadas alterações de neuroimagem, neurocognição e biomarcadores envolvendo o sistema nervoso central e periférico (87,159). Em estudos anteriores postulou-se que elevados níveis de inflamação, principalmente elevados níveis de PCR, em pacientes com TB, estão associados a uma pior performance cognitiva e maior resistência ao tratamento (14-16,18).

Implicam, ainda, no prognóstico do TB, as comorbidades clínicas, como a síndrome metabólica, com alta ocorrência entre a população com esse diagnóstico (12) e

caracterizada por obesidade abdominal, resistência insulínica, hipertensão e dislipidemia (17). Como fatores de risco que contribuem com a ocorrência de obesidade e alterações metabólicas em pacientes com TB, estão o uso de tabaco, álcool e outras substâncias, dietas inadequadas e sedentarismo, maus-tratos na infância, além do uso de alguns estabilizadores de humor e antipsicóticos que contribuem para o ganho de peso (17). A inflamação se relaciona à síndrome metabólica em indivíduos diagnosticados com TB e a obesidade têm sido considerada um preditor do declínio das funções executivas nessa população (17).

Outro fator relevante, no que diz respeito ao curso do TB, parece ser o repertório de estratégias de enfrentamento do estresse (*coping*) dos pacientes e seus familiares, que, segundo a literatura, utilizam estratégias de enfrentamento baseadas na emoção (158). As estratégias de *coping* desempenham um importante papel na adesão ao tratamento, auxiliando na prevenção de recorrências e da neuroprogressão do TB (24). Em uma pesquisa anterior foi constatado que pacientes com TB utilizaram em menor grau estratégias adaptativas, quando comparados aos participantes do grupo controle sem diagnóstico para doenças psiquiátricas (10). De maneira semelhante, seus familiares também utilizaram mais estratégias desadaptativas (10). Além disso, é descrito na literatura que pacientes com TB que apresentaram repertório de estratégias de enfrentamento mais adaptativas conseguiram auto monitorar seus sintomas e tiveram melhor evolução clínica (11). Entretanto, os estudos encontrados sobre o tema não avaliavam a história de vida dos participantes, ou o estilo de vida das amostras estudadas, bem como a associação entre o enfrentamento desadaptativo e o déficit funcional (47).

A manutenção ou melhora da performance cognitiva pode levar a um melhor funcionamento e maior qualidade de vida dos pacientes, sendo um dos desafios do tratamento do TB alcançar, além da remissão clínica, a recuperação funcional e social de pessoas com esse diagnóstico. O TB necessita de tratamento médico para comorbidades e intervenções psicoeducacionais que contribuam para melhorar o resultado de longo prazo na sua neuroprogressão, especialmente por favorecerem a adesão ao tratamento (19), mas também por contribuírem para a redução de recaídas e a melhora do funcionamento global dos pacientes (131,132).

Com o avanço tecnológico, têm sido desenvolvidas intervenções psicoeducacionais digitais com uso de aplicativo de celular, para pessoas com TB (20, 133-136). O uso de *app* no âmbito da psicoeducação já foi descrito na literatura com resultados promissores no automonitoramento dos sintomas e estilo de vida saudável (24,31) em países desenvolvidos. No Brasil não foram encontrados estudos com essa finalidade (137).

Sendo assim, recentemente, nosso grupo de pesquisa, vinculado à Universidade Estadual de Londrina, desenvolveu um aplicativo para *smartphone*, denominado *MyBee*, descrito de forma pormenorizada em Reis, 2021 (137), como forma de tratamento do TB adjuntiva ao tratamento convencional, com o objetivo de estimular a adesão ao tratamento e promover hábitos de vida mais saudáveis. O aplicativo permitia automonitoramento diário de sintomas de humor, sono, alimentação, uso de álcool e realização de atividade física, além do controle sobre o uso da medicação. No *app* também era possível encontrar informações acerca das fases do TB, comorbidades, tratamentos disponíveis, estilo de vida, incluindo qualidade do sono e dieta, informações sobre suicídio e estigma, controle do estresse e exercícios de relaxamento baseados em técnicas de atenção plena (137). Para avaliar a amostra participante da pesquisa foi feito o planejamento de um estudo com *design* quase-experimental, no qual foram coletados dados clínicos, sócio-demográficos e laboratoriais antes e após uma intervenção de 12 semanas com o uso do aplicativo, como melhor descrito no Artigo 1 dessa tese, intitulado ***Development of digital intervention through a mobile phone application as an adjunctive treatment for bipolar disorder: MyBee Project***. Dessas coletas diferentes análises de dados foram feitas. Algumas delas descritas na presente tese.

Considerando essas informações, as seguintes hipóteses foram levantadas:

- A. Variáveis históricas, como a vivência de maus tratos na infância, têm relação com o repertório de estratégias de *coping* de pacientes com TB.
- B. Pacientes com TB com maiores níveis plasmáticos de inflamação (PCR) têm maior probabilidade de apresentar pior performance cognitiva, pior qualidade de vida e maior obesidade.

Os resultados obtidos foram apresentados nos dois artigos seguintes. O Artigo 2, ***The ways of coping and childhood trauma in bipolar disorder outpatients: A cluster analysis***, objetivou avaliar quais estratégias de enfrentamento do estresse eram mais utilizadas por pacientes com TB em acompanhamento ambulatorial, na linha de base da intervenção psicoeducacional digital descrita acima, frente a uma doença crônica e relacioná-las a história de maus tratos na infância e adesão ao uso do *app*. Por fim, o Artigo 3, intitulado ***Executive function impairment, obesity, and elevated C-reactive-protein levels among bipolar disorder outpatients***, buscou identificar a relação entre a presença de altos níveis de proteína C-reativa, obesidade, medidas antropométricas, qualidade de vida e o desempenho cognitivo dessa amostra.

O primeiro artigo apresenta o protocolo de pesquisa pensado e iniciado no ano de 2019, mas interrompido em fevereiro de 2020 devido à pandemia da COVID-19, a partir

da qual o encontro presencial para a coleta de dados se tornou inviável, até mesmo pelo fechamento do ambulatório onde foi realizada a pesquisa. Os dois artigos seguintes são recortes de análise dos dados obtidos na coleta de dados em fase basal.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

O manejo do TB tem se mostrado relevante, para aumentar as chances de um bom curso clínico do transtorno, com menos episódios de (hipo)mania e/ou depressão, preservação cognitiva e menor impacto funcional e relacional na vida do paciente, fortalecendo a integração de ações farmacológicas, intervenções psicossociais e a promoção de um estilo de vida saudável (21).

Sabe-se que pacientes com TB precisam superar muitos desafios para uma vida saudável e estável, posta a complexidade e cronicidade da doença. O paciente e seus familiares precisam aprender estratégias de enfrentamento adaptativas para evitar recaídas (23), para melhorar seu desempenho funcional, qualidade de vida e bem-estar (26). Conhecer quais estratégias são utilizadas por essa população, bem como as variáveis históricas que interferem na construção desse repertório, pode auxiliar na construção de intervenções mais eficazes. Nesse sentido, o presente estudo buscou identificar se havia relação entre uma história de maus tratos na infância e o repertório de *coping* de pacientes com TB, evidenciando a importância de conhecer a história de aprendizagem individual de cada paciente.

Outra questão relevante diz respeito à relação entre inflamação e déficit cognitivo no TB. A inflamação e aumento dos níveis de PCR tem sido relacionados, na literatura, com uma pior performance cognitiva em pacientes com TB (15,18). A obesidade também foi relacionada a um pior funcionamento e menor satisfação com a própria vida em pacientes com esse diagnóstico, bem como com comorbidades de doenças metabólicas e cardiovasculares (17,19). Além disso, pacientes com TB que sofreram traumas na infância têm maior risco de agravamento da doença (63). Desse modo, precisam ser compreendidas essas relações e pensadas intervenções que reduzam o impacto negativo do TB sobre o funcionamento cognitivo.

Por fim, há evidências empíricas contundentes sobre os benefícios de intervenções psicoeducativas que promovam a detecção precoce de pródomos e ensinem estratégias de *coping* adaptativas para pacientes com TB (31). A literatura destaca que intervenções aplicadas precocemente teriam potencial de prevenir a disfunção cognitiva no TB

(4). O desenvolvimento de intervenções digitais pode aumentar o acesso de pessoas com TB a informações relevantes sobre a doença, incentivar a adesão ao tratamento e a utilização de estratégias de enfrentamento mais adaptativas, tendo como consequência a redução do número de recorrências e da neuroprogressão para déficit cognitivo (20,31).

Nesse cenário, mostrou-se relevante desenvolver e aplicar uma intervenção psicoeducacional por meio de um *app* de smartphone e relacionar sua utilização com características da população de um país em desenvolvimento, como o Brasil, considerando possíveis facilitadores ou dificultadores da adesão ao tratamento. Além disso, avaliar as estratégias de enfrentamento do estresse (*coping*) dessa população e variáveis históricas associadas a elas, de modo a identificar os perfis de pacientes mais suscetíveis a uma intervenção não-farmacológica, bem como os mecanismos associados à elevação de biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR) que contribuem para maior déficit cognitivo em pacientes com TB, podem auxiliar a promoção de intervenções mais específicas e assertivas no tratamento do transtorno.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O TRANSTORNO BIPOLAR (TB)

O Transtorno Bipolar (TB) tem sido alvo de pesquisas que variam desde a sintomatologia até as intervenções clínicas, farmacológicas e sociais. O interesse justifica-se pela incidência e características do transtorno como a longevidade do tratamento, a complexidade do diagnóstico e o risco de suicídio ou incapacidade, principalmente quando o transtorno não é diagnosticado ou tratado corretamente (32).

#### 2.1.1 Epidemiologia do Transtorno Bipolar e Principais Comorbidades

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o TB atinge cerca de 30 milhões de pessoas ao redor do mundo e é considerado uma das principais causas de incapacidade (25). Para o TB tipo 1, a prevalência em 12 meses estimada nos Estados Unidos foi de 0,6%, para o TB tipo 2 a prevalência em 12 meses, internacionalmente, é de 0,3% e nos Estados Unidos, a prevalência em 12 meses é de 0,8%. A prevalência ao longo da vida do Transtorno Ciclotímico é de 0,4 a 1% na população em geral, apresentando-se igualmente comum em ambos os sexos (6). O risco de suicídio em pessoas com TB é estimado em, pelo menos, 15 vezes o da população em geral (6).

Alguns aspectos que se destacam neste quadro são: a complexidade do diagnóstico assertivo, a longevidade do tratamento, por ser uma condição crônica, e o alto índice de comorbidade. A comorbidade ocorre quando há duas ou mais condições patológicas concomitantes, e as mais comumente relacionadas ao TB são: transtornos de ansiedade, transtornos alimentares, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtornos de personalidade e por uso de substâncias. Dentre as citadas, o uso de substâncias se destaca com um índice três vezes superior quando comparado com a depressão unipolar (33).

#### 2.1.2 O Transtorno Bipolar segundo o DSM-5

O TB tem um quadro clínico definido por alterações no humor, energia e capacidade de funcionamento do indivíduo, classificadas em episódios depressivos e episódios maníacos ou hipomaníacos. O uso da palavra episódio pressupõe uma delimitação temporal

mínima. A Associação Americana de Psiquiatria, por meio do DSM-5, classifica o TB como um espectro e destaca três principais tipos: TB Tipo 1, TB Tipo 2 e Transtorno Ciclotímico, que diferem, principalmente, na intensidade dos sintomas e na frequência, duração e alternância entre os episódios de humor (6,34).

Os sintomas de mania incluem, por um período mínimo de uma semana: humor eufórico, autoestima elevada, pouca necessidade de sono, agitação psicomotora, aumento da libido, ideias descoordenadas associadas ao desvio da atenção e fala compulsiva, irritabilidade e impaciência, envolvimento em comportamentos de risco em âmbito sexual, financeiro ou uso de álcool e drogas e possíveis sintomas psicóticos (i.e., delírio e alucinações) (35).

Os sintomas hipomaniacos assemelham-se aos da mania, mas têm menor intensidade e precisam durar apenas quatro dias consecutivos. Enquanto os sintomas de mania comumente acarretam prejuízos significativos pessoais e ocupacionais, os episódios hipomaniacos podem não gerar consequências negativas importantes no funcionamento social, podendo inclusive trazer um aumento temporário da produtividade (35).

Já os episódios depressivos caracterizam-se por: intensa tristeza ou desespero; perda de interesse em atividades que a pessoa antes gostava; sentimentos de inutilidade ou culpa; fadiga; aumento ou diminuição do sono; aumento ou diminuição do apetite; inquietação ou movimento lento; dificuldade de concentração e pensamentos frequentes de morte ou suicídio (35).

### 2.1.3 Critérios Diagnósticos e Tratamento do TB

O TB Tipo 1 inclui dois principais critérios diagnósticos diferenciais. O critério A descreve que o indivíduo apresenta pelo menos um episódio de mania no curso de sua vida, que pode ser precedido ou sucedido por episódios hipomaniacos ou depressivos maiores. O humor pode retornar a um estado “normal” entre episódios. Este estado de humor estável é denominado eutímico. O critério B aponta que os sintomas de episódio maníaco não podem ser melhor explicados por um Transtorno Esquizoafetivo, Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno do Espectro da Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos com outras especificações ou não especificados (6). Para um diagnóstico assertivo do TB tipo 1 é importante que o psiquiatra ou psicólogo responsável pela avaliação do caso esteja capacitado a identificar sintomas dos Transtornos Psicóticos, citados acima (35). Além disso, o primeiro episódio de mania tende a acontecer no final da adolescência e início

da idade adulta, podendo ser confundido com a forte abertura à experiência e impulsividade característica da faixa etária, sendo esse mais um fator que dificulta o diagnóstico (6).

O tratamento do TB tipo 1 inclui medicação psiquiátrica, geralmente com estabilizadores de humor, e psicoterapia com os principais objetivos de psicoeducação, adesão ao tratamento, desenvolvimento de estratégias de regulação emocional e diminuição de comportamentos impulsivos (36).

O diagnóstico do TB tipo 2 requer a ocorrência de pelo menos um episódio depressivo maior e um episódio hipomaníaco. É comum que o indivíduo retorne ao estado eutímico entre episódios. A busca por auxílio médico ou psicológico geralmente ocorre durante um episódio depressivo maior, visto que os sintomas hipomaníacos tendem a ser interpretados de forma agradável pelo indivíduo. Por isso, ele tende a ser confundido com o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (35). É necessário que o profissional conduzindo a avaliação possua sólida formação e experiência com anamnese para um bom diagnóstico diferencial entre depressão bipolar e unipolar. O tratamento para o TB tipo 2 é semelhante ao do tipo 1, com uso de medicação psiquiátrica e psicoterapia (36).

O Transtorno Ciclotímico é compreendido como uma forma branda do TB, no qual os sintomas são mais leves e a ciclagem mais rápida e menos estável. Os critérios diagnósticos são: (a) por pelo menos dois anos, muitos períodos de sintomas hipomaníacos e depressivos, mas os sintomas não preenchem os critérios para episódio hipomaníaco ou depressivo; (b) durante o período de dois anos, os sintomas (mudanças de humor) tiveram duração de pelo menos metade do tempo e nunca pararam por mais de dois meses. O tratamento para o Transtorno Ciclotímico envolve psicoterapia e pode incluir o uso de medicação. Diferente do TB tipo 1 e tipo 2, é possível ter alta do tratamento, não se caracterizando como uma condição crônica (6).

Diagnosticar corretamente o TB é importante, tanto por sua prevalência e impacto social, quanto para aumentar as chances de um bom curso clínico para o paciente, com menos episódios de (hipo)mania e/ou depressão, preservação cognitiva e menor impacto funcional e relacional (21,35).

## 2.2 TRANSTORNO BIPOLAR E *COPING*

### 2.2.1 Conceituando *Coping*

Estresse é um termo que descreve a resposta a uma experiência desafiadora ou ameaçadora para um organismo, emocional ou fisiologicamente (37). As estratégias de gerenciamento de situações estressoras e os esforços despendidos pelos indivíduos para lidar com tais situações, sejam crônicas ou agudas, têm sido investigadas em pesquisas na área de saúde mental com o objetivo de compreender padrões de manejo do estresse e verificar estratégias mais ou menos adequadas no auxílio da solução e aceitação de problemas (38). A palavra *coping*, original do inglês, é amplamente utilizada na comunidade científica e refere-se a “lidar com”, “adaptar-se” ou “enfrentar” situações de estresse. Entretanto, segundo a literatura, esses termos não abrangem todo o seu significado (38,39).

*Coping* é conceituado como um conjunto das estratégias utilizadas pelas pessoas para adaptarem-se a circunstâncias adversas, bem como os esforços empregados pelos indivíduos ao lidarem com situações estressantes, crônicas ou agudas (38). Na literatura é possível identificar três grupos de pesquisadores que estudaram o *coping* a partir de diferentes ópticas. O primeiro grupo, vinculado à psicologia do ego, compreendeu o *coping* como correlato aos mecanismos de defesa, uma forma de lidar com conflitos internos e externos em que os indivíduos possuiriam um estilo de *coping* estável mais ou menos saudável (38).

Outro grupo de pesquisadores considerou o *coping* como um processo transacional, resultado da interação de pessoas com o ambiente em que estavam inseridas e enfatizando os comportamentos emitidos e seus determinantes cognitivos e situacionais. Nessa perspectiva, *coping* é um processo e sua função é gerenciar a situação estressora (38). Esta foi a perspectiva adotada no presente trabalho.

Há, ainda, mais uma perspectiva encontrada na literatura, que estuda as convergências entre *coping* e personalidade ou estilos de *coping* e estilos cognitivos. Esta linha de análise é motivada pelas evidências científicas de estudos sobre personalidade, em especial, o modelo dos Cinco Grandes Fatores. Nesta perspectiva o *coping* é um estilo, um padrão de enfrentamento que ocorre na maioria das circunstâncias estressoras (38).

O treino de habilidades de *coping* tem sido usado em intervenções psicossociais para pacientes com TB, auxiliando-os no manejo de estressores, o que melhora os desfechos clínicos do transtorno (10). As intervenções, recentemente incluindo plataformas

digitais, objetivam o auto manejo dos estados do humor, a adesão ao tratamento e a implementação de estratégias de *coping* como um fator de prevenção de recaídas (20,24,31,46).

Embora muitos anos de pesquisa tenham se passado e uma grande variedade de inventários tenha sido desenvolvida, ainda não há uma compreensão completa da estrutura do *coping* e de como mensurá-lo (41). Após mais de 50 anos de pesquisas, existem divergências quanto ao seu constructo teórico. Como sinalizado acima, neste estudo, utilizou-se a compreensão conceitual de Folkman (1984) (153), em que as pessoas respondem à percepção de ameaça, perda ou dano de diversas maneiras, esforçando-se para impedir ou reduzir o sofrimento provindo delas. Assim, *coping* pode ser compreendido como um conjunto de esforços cognitivos e comportamentais com objetivo de administrar demandas específicas resultantes de situações de estresse, internas ou externas (42).

O modelo de Folkman e Lazarus (1980) traz como conceitos centrais que: (a) *coping* é um processo que ocorre a partir da interação que se dá entre o indivíduo e o ambiente; (b) tem função de manejo da situação estressora; (c) os processos de *coping* dependem de como o fenômeno é percebido, interpretado e cognitivamente concebido para o indivíduo; (d) o processo de *coping* pressupõe o emprego de esforços cognitivos e comportamentais para administrar, minimizar ou tolerar as demandas internas e externas que passam a existir na sua relação com o ambiente (40).

Desse modo, no modelo de Folkman e Lazarus (1980), as estratégias de *coping* envolvem ações e pensamentos utilizados na vivência de um evento estressor e são vinculadas a fatores situacionais (40). É interessante destacar que, nesta perspectiva, as estratégias de *coping* não são respostas estereotipadas que ocorrem sempre da mesma forma, mas podem modificar-se ao longo do tempo, tornando-se mais funcionais, de modo que, um dos fatores que potencialmente poderia melhorar as estratégias de *coping* utilizadas, seria a intervenção psicoterapêutica (40, 41).

As respostas de enfrentamento do estresse são classificadas por Folkman e Lazarus (1980) em: (a) *coping* focalizado na emoção e (b) *coping* focalizado no problema, dependendo de sua função. O *coping* focalizado na emoção refere-se ao esforço para regular o estado emocional que é associado ao estresse. Já o *coping* focalizado no problema trata-se do esforço para atuar na situação que deu origem ao estresse. As estratégias utilizadas podem mudar de uma situação para outra ou durante diferentes momentos de uma mesma situação estressante, a partir da avaliação da situação feita pelo sujeito (40). Em 1990, estudos deram uma continuidade a essa classificação descrevendo também o *coping* orientado para a evitação, que envolveria atividades e mudanças cognitivas destinadas a evitar situações estressantes e

aliviar o estresse (43). Segundo a literatura, pacientes com TB e transtorno depressivo maior usam mais estratégias de *coping* orientadas para as emoções do que focalizadas na solução de problemas e mais estratégias de evitação (i.e. fuga), o que pode ter efeitos negativos no início e curso da doença (44).

No modelo proposto por Folkman (1984) (153), independentemente do resultado, qualquer tentativa de manejar o estressor é considerada *coping*. Assim, uma estratégia de *coping* não é boa ou má em si, de modo que, para fazer essa avaliação é necessário considerar o estressor, a disponibilidade de recursos e o resultado do esforço de *coping* (153). Numa outra perspectiva, é encontrada na literatura a classificação das estratégias de *coping* em adaptativas ou mal adaptativas (45). Sob essa ótica, estratégias adaptativas incluiriam enfrentamento, solução de problemas, planejamento, uso de suporte emocional ou instrumental, reinterpretação positiva, aceitação, religião e humor. Já as classificadas como desadaptativas englobariam negação, desengajamento comportamental (desistir), uso abusivo de substâncias, ruminação, evitação (fuga/esquiva) e autculpabilização (11,45,46).

O déficit de comportamentos adaptativos e habilidades de resolução de problemas de uma pessoa no enfrentamento de demandas e papéis cotidianos é associado na literatura com a diminuição do bem-estar psicológico e funcionamento social do indivíduo (47). Subescalas adaptativas de *coping* são relacionadas com resultados funcionais, enquanto as subescalas desadaptativas a resultados disfuncionais. O *coping* mal adaptativo está associado à incapacidade (47).

### 2.2.2 Inventário de Estratégias de *Coping*

O Inventário de Estratégias de *Coping* de Folkman e Lazarus (1985) (48) é um questionário de 66 itens que contempla pensamentos e ações utilizados para lidar com demandas internas ou externas de um evento estressante específico. Ele consiste em uma escala de oito diferentes fatores: confronto, autocontrole, suporte social, aceitação de responsabilidade, auto-culpabilização, resolução de problemas e reavaliação positiva (39).

O Inventário de Estratégias de *Coping* foi traduzido para o português e adaptado à população brasileira por Savoia et al. (1996) (39). O instrumento foi construído por meio de análise fatorial e validado seguindo critérios técnicos de aceitabilidade e conteúdo (39). Foi construída então uma escala semelhante à original com oito diferentes fatores sugeridos pela análise fatorial dos itens utilizados, sendo eles: confronto; afastamento; autocontrole;

suporte social; aceitação de responsabilidade; fuga-esquiva; resolução de problemas e reavaliação positiva (49).

Em uma revisão de literatura em que a versão brasileira do Inventário de Estratégias de *Coping* foi utilizada como instrumento de coleta de dados (49), foram encontrados 102 estudos, 92 incluídos na análise dos autores por seus critérios de inclusão e exclusão, com um total de 8291 sujeitos avaliados em pesquisas na área da saúde, especialmente na psicologia, enfermagem e medicina. Entre os estressores selecionados para as pesquisas, destacaram-se doenças físicas e psiquiátricas para pacientes e cuidadores de pacientes, situações profissionais de algumas áreas específicas (i.e., professores, enfermeiros e juízes), relacionamento entre adolescentes e diferenças culturais. Este artigo apresenta a consolidação da confiabilidade do instrumento e o descreve como um dos mais utilizados nas pesquisas brasileiras sobre *coping*, o que justifica a sua escolha para a realização do presente estudo. Os autores ainda destacaram que, embora o instrumento não tenha sido desenvolvido para avaliar o *coping* como um estilo geral ou traço de personalidade, essa adaptação poderia ser feita a partir do reestabelecimento de propriedades psicométricas (49).

### 2.2.3 Alguns estudos sobre *Coping* no Transtorno Bipolar

As estratégias de enfrentamento de situações estressoras utilizadas por pessoas com TB têm sido investigadas em diferentes fases da doença e sob diferentes constructos (10,11,23,24,41,44-47,51-54,56,58,59,62,75). A relevância de conhecer alguns desses estudos está na compreensão de que respostas de enfrentamento têm a capacidade de influenciar distintamente o curso da doença nos transtornos de humor (11).

Lam e Wong (1997) (50) publicaram os resultados de uma pesquisa sobre o uso de estratégias de enfrentamento durante sintomas prodrômicos dos episódios (hipo)maníacos e depressivos do TB. Seu estudo foi feito com 40 pacientes que não estavam em estágio agudo e objetivava investigar o efeito das estratégias de enfrentamento e do *insight* sobre a administração de sintomas prodrômicos e sua influência no funcionamento social dos participantes. Os autores identificaram que o nível de depressão dos pacientes no período de aplicação influenciou os resultados e observaram relação entre o funcionamento social e a utilização de estratégias de *coping* durante pródromos de mania, bem como entre o funcionamento e a capacidade de identificar precocemente os pródromos da depressão. O *insight* também teve contribuição significativa, embora mais fraca.

Em 2001, Lam, Wong e Sham (11) publicaram os resultados de um estudo prospectivo que examinava quais sintomas prodrômicos do TB foram relatados com frequência e confiabilidade durante o período de 18 meses pelos mesmos 40 pacientes da publicação de 1997, e quais estratégias de *coping* estavam relacionadas com um melhor curso da doença. Nesta pesquisa os autores apontaram que os pacientes com TB foram capazes de informar de forma confiável sintomas prodrômicos e que, significativamente, menos pacientes que relataram o uso de estratégias comportamentais de enfrentamento durante a vivência de sintomas prodrômicos experimentaram episódios maníacos ou depressivos. Além disso, encontraram relação direta entre menor número de tarefas para listas realistas e a diminuição da chance de recaída em episódio maníaco.

Em 2005, estes autores publicaram um artigo (46) de revisão de estudos controlados que visavam, por meio de intervenções psicológicas adjuntivas ao tratamento farmacológico, ensinar os pacientes com TB estratégias de enfrentamento adaptativas para lidarem com sintomas prodrômicos da doença. Os autores concluíram que havia evidências empíricas claras sobre os benefícios de intervenções psicoeducativas que promoviam a detecção precoce de pródromos e ensinavam estratégias de *coping* adaptativas para esses pacientes.

Ainda investigando a relação entre a identificação de pródromos e estratégias de *coping* no TB, Parikh et al. (2007) (51) avaliaram as respostas de enfrentamento em pacientes com TB tipo I e tipo II, utilizando propriedades psicométricas de um novo instrumento de identificação de estratégias de *coping* durante a fase pródroma (*Coping Inventory for Prodromes of Mania - CIPM*) e sua relação com fatores demográficos, clínicos, atitudes disfuncionais e sintomas de humor. O estudo (51) foi realizado com 203 pacientes diagnosticados com TB. Os resultados demonstraram que os participantes com TB tipo I adotaram uma ampla gama de estratégias de enfrentamento, buscaram mais ajuda profissional e reduziram as respostas para pródromos (hipo)maníacos em relação aos pacientes com TB tipo II, que, por sua vez, mostraram-se mais propensos a responderem com negação e culpa.

Com a finalidade de avaliar adesão ao tratamento medicamentoso para o TB, Greenhouse et al. (2000) (24) examinaram a relação entre estilos de *coping* e adesão ao tratamento medicamentoso em 32 pacientes com TB tipo I, utilizando as subescalas Aceitação e Negação da escala *Brief COPE* e um autorrelato de adesão. Os autores concluíram que baixos índices em Aceitação e altos níveis em Negação prejudicavam a adesão ao uso da medicação. Corroborando esses dados, em 2016, Aksoy e Kelleci (52) concluíram que diferentes formas de *coping* em pacientes com TB afetavam a adesão ao tratamento medicamentoso, ao verificarem que pacientes com estilo de enfrentamento passivo tinham menor adesão. Os autores ainda

sugeriram que as intervenções para tais pacientes deveriam envolver treinamento para determinar maneiras mais ativas de lidar com o estresse.

Kabzińska-Milewska et al. (2022) (53) avaliaram aceitação, estratégias de *coping* e comportamentos saudáveis em pacientes com TB que utilizavam lítio ou outros medicamentos como forma de tratamento. Com 40 participantes, os pesquisadores identificaram que altos escores em comportamentos de promoção de saúde (i.e., hábitos alimentares adequados, exames preventivos, atividade física e atitude mental positiva) e estratégias de enfrentamento adaptativas, impactaram positivamente no curso da doença. Além disso, a estabilidade do humor influenciou a constância no tratamento. Cerca de 85% dos participantes da pesquisa descontinuaram o tratamento medicamentoso sem conhecimento do médico pelo menos uma vez. Pacientes com TB medicados com carbonato de lítio tiveram uma concordância significativamente menor com o diagnóstico, possivelmente, segundo os autores, devido à percepção desse medicamento como tóxico e com efeitos colaterais graves. A análise dos dados indicou que a aceitação da doença se correlacionou com outros comportamentos propícios para a manutenção da saúde e com estratégias de enfrentamento ativo.

Em artigo de revisão de estudos sobre *coping* e transtornos afetivos em adultos, Christensen e Kessing (2005) (55) encontraram 11 estudos transversais e 17 longitudinais, sendo apenas dois deles exclusivamente com pacientes com TB. Segundo os autores, tais estudos mostraram que estratégias de *coping* orientadas à emoção e evitação estavam associadas a recaídas de episódios depressivos, enquanto o *coping* centrado no problema e orientado para a tarefa foi associado a bons desfechos.

Ainda, com resultados semelhantes aos anteriormente descritos, em 2008, Goossens, Klein e Achterberg, publicaram um artigo (23) sobre estilos de *coping* conduzido com 157 pacientes com TB em tratamento ambulatorial na Holanda, sendo estes comparados a participantes de grupo controle sem diagnóstico de transtornos psiquiátricos. Os resultados mostraram que pacientes com TB apresentavam um padrão mais passivo de *coping* e um estilo de enfrentamento mais evasivo quando comparados com as pessoas da população em geral e que o estilo de enfrentamento passivo estava relacionado com episódios agudos de depressão e/ou (hipo)mania. Observou-se, também, que os homens com TB utilizaram mais suporte social, reações paliativas e menos expressão de emoções em comparação ao grupo controle. Já as mulheres diagnosticadas com TB utilizaram mais reações passivas que o grupo controle e apresentaram menos pensamentos reasseguradores e abordagens ativas de *coping*.

Na mesma direção, os resultados de Gruber et al. (2011), (57) identificaram maior frequência de estratégias de enfrentamento desadaptativas em pacientes com TB tipo I,

quando comparados com familiares e participantes de grupo controle sem diagnóstico de TB, por meio de estratégias como ruminação sobre o afeto negativo, catastrofização e auto-culpabilização em resposta a eventos negativos da vida.

Com o mesmo objetivo, de comparar comportamentos de *coping* entre pacientes com TB e participantes de grupo controle sem o diagnóstico de doenças psiquiátricas, Moon et al. (2014) realizou um estudo (56) com 206 participantes, dos quais 103 eram pacientes com TB tipo I e II e os demais participantes controles pareados por idade e sexo. Comportamentos de enfrentamento do estresse social, como '*viagem*', '*socializar com amigos*' e '*conversar sobre algo*' foram significativamente menos frequentes nos participantes com TB do que nos do grupo controle. Por outro lado, comportamentos de busca de prazer como '*fumar*', '*masturbação*' e '*roubar*' foram significativamente mais frequentes naquela população. Os resultados mostraram que os participantes com TB apresentaram mais respostas de enfrentamento de estresse mal adaptativas do que indivíduos sem esse diagnóstico. Corroborando esses dados, Dodd et al. (2019), (60) em uma revisão de literatura, destacaram que pacientes com TB utilizavam estratégias mal adaptativas para regular o afeto negativo (i.e., ruminação, auto-culpa, supressão e catastrofização) com maior frequência do que indivíduos não clínicos de grupos controle. Além disso, sugeriram que avaliações positivas de estados internos previam engajamento em comportamentos de *coping* ativo (e.g., assumir riscos), e que avaliações negativas de estados internos previam engajamento em comportamentos passivos (e.g., ruminação).

Buscando avaliar as estratégias de enfrentamento como possíveis mediadores do autogerenciamento do TB, Blixen et al. (2016) (54), realizaram um estudo qualitativo, com 21 participantes pouco aderentes ao tratamento, em que identificaram que orientar os pacientes a tomarem sua medicação não resultaria em adesão consistente e de longo prazo, e que, para abordar o uso de medicamentos e a adesão consistente, fundamental para um bom curso do transtorno, seria importante entender como os indivíduos compreendem a influência da medicação na emissão de comportamentos saudáveis. Enfatizaram, também, que o enfrentamento focado no problema pareceu ser particularmente relevante para o autocontrole no TB, já que as características da doença incluem mudanças cíclicas nos comportamentos motores e nos padrões de sono-vigília. Para os autores (54), ajudar os pacientes com TB pouco aderentes à medicação a reconhecerem gatilhos pessoais ou sinais de recaída e implementar um enfrentamento focado no problema poderia levar a um melhor prognóstico, corroborando o resultado de pesquisas anteriores.

Fletcher et al. (2013) (45) publicaram um estudo prospectivo abordando a relação entre estilo cognitivo e estilo de *coping* em pacientes com TB de tipos I e II. Em uma amostra de 151 participantes (69 com TB tipo I e 82 com TB tipo II), foram mensurados por diferentes questionários o estilo cognitivo e de *coping* na linha de base, enquanto os sintomas de humor foram monitorados durante um período de seis meses por avaliação clínica. Os resultados demonstraram diferenças nos estilos cognitivos e de *coping* entre indivíduos diagnosticados com TB do tipo I e tipo II, sugerindo que as intervenções psicológicas precisariam respeitar as especificidades de cada subtipo. No ano seguinte os autores publicaram um artigo sobre perfis de enfrentamento no TB em contraste com grupo controle de pessoas com diagnóstico de depressão maior e sem diagnóstico de doenças psiquiátricas. Este estudo (58) foi feito com 94 participantes com TB tipo I, 114 com TB tipo II, 109 com depressão recorrente unipolar e 100 participantes sem doença psiquiátrica diagnosticada. Nele, observou-se que os participantes com TB de tipos I e II eram mais propensos do que os participantes com depressão unipolar a ruminarem sobre afeto positivo e assumirem riscos quando confrontados com afeto negativo. As estratégias de enfrentamento comportamental foram diferentes nos subtipos de TB, sendo que os participantes com TB tipo II eram menos propensos a buscarem apoio quando confrontados com o estresse e se envolverem em estratégias para regular a (hipo)mania.

Investigando a relação entre estratégias de *coping* utilizadas por pacientes com TB e funcionalidade, Nitzburg et al. (2016) realizaram um estudo (47) com 92 pacientes ambulatoriais afetivamente estáveis. Os resultados mostraram que o enfrentamento desadaptativo foi associado ao déficit funcional, especialmente desistir e se culpar, considerados preditores significativos para a incapacidade funcional. Além disso, os autores sugeriram que crenças derrotistas influenciariam negativamente os resultados funcionais de pacientes com transtornos psiquiátricos.

Apaydin e Atagun (2018) investigaram os efeitos das estratégias de enfrentamento e da impulsividade na funcionalidade de pacientes com TB e se o efeito da impulsividade é mediado por estratégias de *coping* disfuncionais (59). Com uma amostra de 74 participantes com TB em remissão e 74 participantes considerados saudáveis e sem diagnóstico para TB, o estudo detectou que a funcionalidade foi negativamente afetada pela impulsividade e positivamente afetada pelas estratégias de *coping* adaptativas. Concluiu, também, que não houve mediação entre impulsividade e estratégias de *coping*, sugerindo que essas dimensões eram independentes uma da outra.

#### 2.2.4 Fatores ambientais relacionados ao *Coping* no Transtorno Bipolar – O papel do trauma na infância

Maus-tratos na infância, segundo a OMS (125), envolvem todos os tipos de abuso físico e/ou emocional e negligência que resultam em dano real ou potencial à saúde, sobrevivência, desenvolvimento e dignidade da pessoa com menos de 18 anos e aumentam a gravidade dos transtornos mentais (61). A situação de abuso ou violência contra a criança tem impactos negativos imediatos e de longo prazo na saúde mental. Conforme a literatura (62), experimentar maus tratos na infância aumenta os riscos de desenvolvimento de transtornos de humor, sendo que, aproximadamente 49% dos indivíduos diagnosticados com TB vivenciaram alguma forma de abuso ou negligência.

A vivência do trauma na infância mostrou-se altamente associada à gravidade da expressão clínica no TB (63), assim como a um início precoce da doença e um curso rápido de ciclagem, maior número de tentativas de suicídio, maior incidência de abuso de álcool e outras substâncias, além de desfechos clínicos desfavoráveis (63).

Sabe-se que crianças maltratadas podem apresentar prejuízo no desenvolvimento de habilidades relacionadas ao reconhecimento emocional (138), ser mais susceptíveis a responder a sinais de agressividade (139,140) e associar certas expressões emocionais com experiências traumáticas, influenciando o significado atribuído por elas a essas expressões (140). Além disso, crianças que sofreram abuso são, frequentemente, mais agressivas e estabelecem relações com menor grau de intimidade em suas interações sociais (65).

Nesse sentido, a família pode ser fator de proteção ou de risco no curso do TB (67). Em estudos que avaliaram o ambiente familiar de pacientes com esse diagnóstico, identificou-se que o padrão comportamental parental, quando disfuncional, pode criar um ambiente familiar estressante e imprevisível, reduzindo o apoio e a estrutura emocional necessários aos filhos (67).

Em uma pesquisa anterior sobre estratégias de *coping* utilizadas por pacientes com TB com histórico de trauma na infância, principalmente negligência física e abuso físico, os participantes apresentaram preferência por estilos e estratégias de enfrentamento que focavam no controle emocional, associadas à reavaliação cognitiva de problemas, e estratégias que incluíam a evitação de enfrentamento (9). Um estudo demonstrou haver relação entre

gravidade do abuso emocional e sintomatologia do trauma na infância para diferentes níveis de suporte social percebidos (68).

No que se refere ao abuso sexual na infância e *coping*, identificou-se na literatura que pessoas que sofreram esse tipo de violência apresentaram dificuldade de planejar e resolver problemas (64). Contudo, em pesquisa com o uso de intervenções comportamentais, que teve duração de quatro semanas, na qual houve treinamento em gerenciamento de estresse, observou-se aumento da busca de apoio social, diminuição da evitação de fuga, aumento da resolução de problemas planejados e aumento da reavaliação positiva (161).

Alguns estudos têm investigado as anormalidades do volume cerebral associadas à situações de maus tratos na infância, sugerindo que as áreas límbico-temporal-frontais podem ser as mais comprometidas (141–144). As experiências negativas precoces parecem estar ligadas à diminuição do volume do hipocampo, importante na regulação do eixo HPA e no funcionamento cognitivo (145).

O trauma infantil contribui para alterar o funcionamento cerebral, interferindo na regulação emocional, no controle de impulsos e no funcionamento cognitivo (63). A experiência de maus tratos na infância pode alterar várias vias biológicas diferentes [eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), transmissão serotoninérgica, neuroplasticidade, imunidade, sinalização de cálcio e ritmos circadianos] (63). Assim, inflamação crônica, distúrbios do sono ou encurtamento dos telômeros são mediadores biológicos potenciais dos efeitos negativos da experiência de traumas na infância em pacientes com TB (63).

A avaliação de trauma na infância pode proporcionar suporte fundamental para o direcionamento e implementação de estratégias de enfrentamento mais adaptativas para pacientes com TB, por isso a presente pesquisa utilizou o Questionário Sobre Traumas na Infância (*Childhood Trauma Questionnaire*) que contém itens que contemplam abuso físico, abuso sexual, abuso psicológico, negligência física e negligência emocional (69), validado para a população brasileira (70).

### 2.2.5 *Coping* e cognição

A literatura sobre TB descreve que pacientes com este transtorno apresentam prejuízo em vários domínios das funções cognitivas, como nas funções executivas, de memória, de atenção e na velocidade de processamento, mesmo durante o estado eutímico (71–73).

O estudo de estruturas e processos neurobiológicos subjacentes ao enfrentamento do estresse sugere que as estratégias de *coping* dependem da função executiva

regulada pelo córtex pré-frontal. Tanto o controle primário (e.g., resolução de problemas) como o controle secundário (e.g., reestruturação cognitiva, aceitação) foram associados com estratégias de enfrentamento e relacionados com melhores medidas neuropsicológicas de controle inibitório, enquanto um desengajamento no enfrentamento, como a evitação, foi relacionado a um pior desempenho em medidas de inibição (74).

Além disso, as habilidades de enfrentamento podem influenciar na relação entre estresse e recorrência de episódios, que levam a danos neurofuncionais e neuroestruturais, interferindo no curso da doença (23). Adicionalmente, pior desempenho em medidas de memória verbal e funções executivas em pacientes com TB comparados com pessoas sem diagnóstico para transtornos psiquiátricos, foram associados a prejuízos na funcionalidade. A diminuição no desempenho da memória verbal foi relacionada à variáveis como duração da doença, número de episódios maníacos anteriores, hospitalizações e tentativas de suicídio (23).

Ainda, de acordo com Grassi-Oliveira et al. (2010) (41), os esforços de enfrentamento dependeriam de função cognitiva regulada pela ativação da amígdala. Os autores destacaram que, em exames de imagem de pacientes com TB, verificou-se um volume reduzido de massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsal e ventral, o que pode apontar para deficiências cognitivas duradouras que independem do humor.

É sabido que o número de recorrências e um maior tempo de doença produzem um impacto neuropatológico negativo e cumulativo, fazendo com que as funções executivas se tornem progressivamente menos eficientes (41). Assim, a função de *coping*, sendo dependente da integridade das funções executivas, passaria também a ser ineficiente (41). Com a redução do uso de estratégias eficientes para o enfrentamento de eventos adversos, a vulnerabilidade ao estresse aumentaria em conjunto com o desenvolvimento de psicopatologias.

O estudo de Paans et al. (2018) no qual se examinou enfrentamento, perfil neuropsicológico (75), incluindo memória, atenção, função executiva e fluência, queixas cognitivas subjetivas e sintomas de humor para os estilos de *coping* passivo e ativo em 90 indivíduos com TB em eutimia e idade superior a 60 anos, corrobora essa perspectiva. Neste estudo, os autores concluíram que um melhor funcionamento executivo e menor número de sintomas depressivos estavam associados a um enfrentamento mais ativo (75).

A literatura aponta, ainda, que o enfrentamento pode ser um possível alvo de intervenções psicossociais. Parece haver uma ligação causal entre o enfrentamento do estresse e o curso da doença, sendo que essas intervenções deveriam incluir estratégias preventivas para grupos de risco e de reabilitação para pacientes em estágio de comprometimento clínico e cognitivo avançados (23,41).

Além da relação do uso de estratégias adaptativas de *coping* com a cognição, alguns estudos têm relacionado a performance cognitiva do paciente, a progressão do transtorno e a presença de inflamação, como será descrito a seguir.

### 2.3 TRANSTORNO BIPOLAR E PERFORMANCE COGNITIVA

Os episódios de mania, depressão e eutimia, afetam o funcionamento social, profissional e escolar de indivíduos com TB (76), afetando a realização de atividades cotidianas, a capacidade de trabalho, os relacionamentos interpessoais e a qualidade de vida dos pacientes (3,77). A maioria dos sintomas clínicos de transtornos psiquiátricos (i.e. delírios, ansiedade, irritabilidade ou insônia) pode ser tratada com psicofármacos de forma eficaz. No entanto, a disfunção cognitiva é uma dimensão pouco controlada e muito relevante nesse tipo de transtorno, em especial no TB (78).

A cognição tem como funções básicas a aprendizagem, a memória, a atenção, a velocidade de processamento, as funções executivas, a motivação e a vigília, e uma grande parte dos pacientes com TB apresentam um curso progressivo com disfunção cognitiva possivelmente relacionada à inflamação (30). O comprometimento cognitivo pode ser considerado uma característica clínica deste transtorno e, segundo a literatura, pode ser influenciado por inúmeros fatores, como o tipo (I, II ou Ciclotímico), a cronicidade da doença (período desde o primeiro episódio e início do tratamento), a sintomatologia clínica, a presença de sintomas subclínicos, particularmente a depressão subliminar, a presença e o número de episódios psicóticos, o tipo de medicamento psicotrópico utilizado e o tempo de uso, comorbidades psiquiátricas e estresse de vida precoce (4,28,79).

Durante os períodos de mania e depressão, os pacientes com TB apresentam defasagem em vários domínios neurocognitivos (28). No entanto, a perda cognitiva persiste na fase de remissão, não sendo revertida por antidepressivos ou tratamento com estabilizadores de humor (27,80–82). O grau do comprometimento cognitivo é associado a uma pior resposta ao tratamento e ao aumento do risco de recaída maníaca (79,83). Sabe-se, também, que o estilo de vida do paciente, incluindo o uso abusivo de álcool e drogas, sedentarismo e má alimentação, pode contribuir para a manutenção ou perda cognitiva (79,83).

O comprometimento cognitivo ocorre em diferentes domínios, dentre os quais, os mais afetados, com efeito variando de moderado a alto, são: atenção sustentada, memória verbal, memória de trabalho e funções executivas (28,37,84,86). Outro dado relevante é a identificação de prejuízo cognitivo também em estágios pré-mórbidos (4), embora a

literatura apresente como um fator de influência sobre o déficit cognitivo em pacientes com TB, a própria a progressão da doença (1,84).

Dificuldades no aprendizado verbal e na memória podem prejudicar a resposta ao tratamento farmacológico, provavelmente por baixa adesão (89), assim como limitações em armazenar e recuperar novas informações podem prejudicar os benefícios das intervenções psicológicas (27). Os modelos de sensibilização e *kindling*, como modelos de progressão e estadiamento do TB, explicam que, em decorrência de episódios recorrentes, ocorrem alterações na epigenética e de estruturas cerebrais. Os episódios, com um intervalo eutímico mais curto sucessivamente, requerem menos precipitação dos estressores e se tornam mais autônomos. Desse modo passam a surgir comorbidades médicas e psiquiátricas e a cognição se deteriora, os déficits corticais pré-frontais aumentam, assim como a refratariedade ao tratamento (90). O modelo de sensibilização e *kindling* poderia explicar os déficits de aprendizado e memória, bem como mais recaídas em pacientes com TB (27,90). Além disso, uma análise histórica de exposição a fatores de risco de cada paciente, contribuiria também na prevenção da recaída por meio de tratamento profilático adequado e psicoeducação, podendo ajudar a reduzir ou prevenir o comprometimento cognitivo em pacientes com TB (27). Intervenções precoces poderiam prevenir a neuroprogressão do TB e preservar a neurocognição desde o início da doença, favorecendo melhores resultados funcionais (1,87,92). A manutenção ou melhora da performance cognitiva favoreceriam, assim, melhor funcionamento e maior qualidade de vida dos pacientes.

### 2.3.1 Avaliação da função cognitiva em pacientes com TB

Evidências mostram que pacientes com TB apresentam comprometimento cognitivo tanto durante os episódios agudos quanto nos períodos de remissão (28,80). O TB está associado a prejuízo cognitivo e a população acometida por esse transtorno demonstrou pior desempenho em memória verbal e função executiva em comparação com pessoas de grupos controle saudáveis (27,28). Além disso, os déficits neurocognitivos parecem afetar negativamente a alostase (93), a adesão ao tratamento (94), o funcionamento psicossocial e a intervenção de remediação cognitiva (88,95,96). Compreender melhor a função cognitiva e os prejuízos relacionados a ela pode ajudar na implementação de um tratamento mais eficaz para pessoas com TB (97).

Quando se trata de avaliar as funções cognitivas, relatos subjetivos de disfunção são considerados estimativas ruins de déficits objetivos (94,96–98). Isso porque as

queixas cognitivas subjetivas não refletem uma disfunção mensurável objetivamente (99). Assim, uma ampla gama de instrumentos tem sido utilizada para avaliar as funções neurocognitivas, que foram divididas em medidas subjetivas e objetivas (99), dependendo de quais domínios se pretende avaliar e do tempo disponível para avaliação. Na presente pesquisa utilizou-se o teste da trilha (TMT) (102) e o questionário de déficits percebidos de cinco itens (PDQ) (100).

O TMT (*Trail Making Test*) foi desenvolvido como uma ferramenta para avaliar a atenção dividida e vem sendo usado desde 1938 (151). Esse instrumento possui duas partes, A e B, que podem ser utilizadas juntas ou separadamente. Na parte A o avaliado deve desenhar um trajeto em menor tempo possível dos números de um ao 25 (151). O TMT-B é considerado mais complexo e avalia componentes de atenção, função executiva e flexibilidade mental, permitindo uma rápida, ampla e eficiente avaliação da função cognitiva (102,151). Sua execução e critérios de correção estão mais bem descritos no método. Já o PDQ-5 é um instrumento de autorrelato para identificar prejuízos cognitivos subjetivos no transtorno depressivo maior. Ele inclui cinco perguntas avaliando atenção, memória e concentração nos sete dias anteriores à aplicação do teste. Pontuações mais altas no PDQ-5-D denotam uma avaliação subjetiva de maior déficit (100,101). Maiores informações também estão disponíveis na descrição do instrumento, no método deste trabalho.

### 2.3.2 Relação entre inflamação e função cognitiva no Transtorno Bipolar

Compreender os mecanismos biológicos subjacentes às alterações cognitivas observadas nos transtornos de humor torna-se necessário, uma vez que a manutenção da cognição tem sido também um alvo terapêutico no tratamento. A neuroinflamação destaca-se na literatura como tendo um importante papel no prejuízo cognitivo do TB (30,103), isso porque o processo inflamatório crônico pode levar a alterações estruturais no cérebro e, assim, afetar as funções cognitivas em diferentes domínios (104).

Em pacientes com TB, os níveis de biomarcadores pró inflamatórios encontrados são elevados e de anti-inflamatórios são baixos (105–107). Kauer-Sant'Anna et al. (2009) (154) examinaram citocinas pró e anti-inflamatórias, em particular o TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 e identificaram que as citocinas pró-inflamatórias interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) estavam elevadas tanto no estágio inicial quanto no tardio do TB, enquanto a citocina anti-inflamatória interleucina 10 (IL-10) estava aumentada no início, mas não em estádios finais. Além disso, descreveu que o TNF- $\alpha$ , embora elevado ao longo de

todo o curso do transtorno, era mais alto em estágios avançados do que nos iniciais. Isso confirma a presença de um estado inflamatório que é maior conforme o TB progride (87).

No TB os mecanismos bioquímicos da neuroprogressão incluem alterações nos níveis de citocinas inflamatórias, neurotrofinas e estresse oxidativo (87). De acordo com a literatura, a neurodegeneração, responsável pelo déficit cognitivo, inicia-se por meio de gatilhos, que podem estar tanto no ambiente externo quanto no organismo (i.e., predisposição para doenças gerais ou psiquiátricas). Um “gatilho” ativaria alterações em nível periférico e, posteriormente, as células microgliais, aumentando os níveis inflamatórios e gerando alterações neurobiológicas (85,109). Em pesquisas que buscaram a associação entre o desempenho cognitivo, a proteína C-Reativa (110) e o TNF- $\alpha$  e seus receptores (sTNFR1 e 2) em pacientes com TB, elevados níveis de TNF- $\alpha$  e os receptores sTNFR1 e 2, a proteína C-reativa e o IL-6 foram correlacionados negativamente com o desempenho em diferentes domínios cognitivos (111–114). Um crescente corpo de evidências tem indicado que biomarcadores inflamatórios, como níveis aumentados de proteína C-reativa (PCR) podem estar associados a piores resultados cognitivos (15, 146,147). A PCR é uma proteína que tem produção e secreção pela via hepática. O aumento em seus níveis no sangue é induzido pela ação das citocinas IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-17 (148). Em indivíduos saudáveis, a PCR apresenta níveis séricos que variam entre 0,6 e 1,0 mg/L. Porém, em quadros inflamatórios, de injúria e infecções, sofre alteração na sua concentração de aproximadamente 25%, inclusive em quadros crônicos (149). A medição de PCR no sangue fornece um marcador confiável de inflamação crônica causada por agentes infecciosos e outros agentes inflamatórios. Níveis aumentados de PCR têm sido associados a infecções crônicas e condições inflamatórias (149).

Em pessoas com TB as concentrações de PCR têm níveis aumentados, independentemente da fase, mas são maiores durante a mania do que na depressão e na eutímia, sugerindo uma carga inflamatória aumentada na mania (146). Um estudo anterior (15) que avaliou a relação entre desempenho cognitivo e nível de PCR no sangue de 222 pacientes eufímicos com TB, comparando-os a um grupo controle de 52 pessoas saudáveis, os resultados indicaram que a PCR elevada estava associada a uma ampla disfunção cognitiva em pacientes com TB em remissão afetiva. Observou-se um efeito estatisticamente significativo da PCR no desempenho cognitivo em diferentes testes de avaliação cognitiva; participantes com PCR  $\geq$  5 mg/L tiveram desempenho pior em várias medidas de funcionamento executivo, resolução de problemas, velocidade de processamento e raciocínio em relação àqueles com PCR mais baixo. Assim, a PCR foi considerada um preditor significativo de declínio cognitivo (15).

O papel dos mediadores periféricos e dos mediadores da inflamação cerebral (citocinas) na aprendizagem e na memória pode ser compreendido pelo “modelo inflamatório da função cognitiva” descrito por Fourier et al. (2019) (30), segundo o qual, a micróglia, que tem por função central a defesa imunológica do cérebro, regulando as funções neurológicas. De acordo com esse modelo, a micróglia pode tanto modular diretamente o funcionamento cognitivo, quanto secretar citocinas inflamatórias e, assim, alterar as funções cognitivas. Desse modo, elevados níveis de citocinas inflamatórias ativariam as células microgliais, influenciando a produção dos hormônios do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) e modulando a função dos receptores glicocorticoides (30).

Para além dos seus efeitos sobre os fatores neurotróficos e o eixo HPA, os processos inflamatórios podem induzir a ativação da via quinurenina, levando à produção da enzima indoleamina 2,3 – dio-oxigenase (IDO), ligada à regulação da aprendizagem e memória (115). A IDO pode ocasionar a quebra do triptofano, que reduz os níveis de serotonina e aumenta de ácido quinolínico, levando a um desequilíbrio neurotóxico da neuroproteção do cérebro (85,109). A neurotoxicidade causada pela elevação de ácido quinolínico ocorre pelo excesso de glutamato e morte dos neurônios hipocâmpais. Além disso, pode ocorrer um aumento dos níveis de cortisol devido à falta de inibição do eixo HPA, colaborando para atrofia do hipocampo (116). A excitotoxicidade leva à morte celular e à redução na neuroproteção e no reparo neuronal (117).

Ainda, tem sido observado em pacientes diagnosticados com transtornos de humor, particularmente TB, uma diminuição no volume cerebral (redução da massa cinza), que pode gerar mudanças no processo de neurogênese (118). Alterações na estrutura do cérebro interferem na aprendizagem e na memória e, conseqüentemente, em outras funções cognitivas, tendo como resultado o aumento da recaída e diminuição da recuperação, da qualidade de vida e da funcionalidade dos pacientes (85). No entanto, os mecanismos subjacentes a esses déficits ainda são pouco estudados e devem ser abordados para permitir uma melhor gestão dos distúrbios (30).

#### 2.4 TRANSTORNO BIPOLAR E QUALIDADE DE VIDA

A OMS define a qualidade de vida como um conceito subjetivo e multidimensional, que implica a sensação geral de bem-estar, baseada na percepção do indivíduo do contexto social e cultural em que está inserido, considerando suas metas, expectativas, padrões e preocupações (3,122,156). Trata-se, assim, do bem-estar físico,

emocional, social, ocupacional e espiritual de uma pessoa, incluindo, então, o estado de saúde, seja física ou mental de um indivíduo (3,119–121). É encontrado na literatura (3,121) que pacientes com TB apresentam menor qualidade de vida, quando comparados com indivíduos sem transtornos mentais ou do humor.

Embora, às vezes, sejam difíceis de administrar e interpretar, as medidas de QV ajudam a identificar as preferências e valores do paciente, permitem a comparação de bem-estar em diferentes contextos e detectam respostas sutis ao tratamento convencional, aumentando sua eficácia (3). Nos transtornos de humor observa-se forte relação entre a qualidade de vida e o funcionamento cognitivo (3,30). No entanto, existem discrepâncias na literatura sobre a extensão da associação destas variáveis, uma vez que sua avaliação é feita por medidas subjetivas (3).

Na presente pesquisa, a qualidade de vida foi mensurada por meio do instrumento proposto pela OMS (122,156), na versão abreviada com 26 questões (WHOQoL-bref), sendo duas questões gerais neutras e as demais 24 avaliando cinco domínios diferentes (i.e. Domínio Físico, Domínio das Relações Sociais, Domínio do Meio-Ambiente, Domínio Psicológico e Qualidade de Vida Global), com diferentes questões para cada um deles, em que, numa escala Likert as respostas variam de 1 a 5. O Domínio Físico engloba dor e desconforto, energia e fadiga, sono e repouso, atividade de vida cotidiana, dependência de medicação e capacidade de trabalho. O Domínio Psicológico compreende sentimentos positivos, pensar, aprender, memória e concentração, autoestima, imagem corporal e aparência, sentimentos negativos, espiritualidade, religiosidade/crenças pessoais. O Domínio de Relações Sociais avalia relações pessoais, suporte social e atividade sexual. Por fim, o do Meio Ambiente envolve segurança física e proteção, ambiente no lar, recursos financeiros, cuidados de saúde, disponibilidade e qualidade, oportunidade de adquirir novas informações e habilidades, participação em oportunidades de recreação e lazer, ambiente físico (poluição, ruído, trânsito, clima) e transporte.

O TB gera uma grande preocupação de saúde, não somente para o indivíduo, mas para toda a sociedade (3). Mais informações sobre o impacto do TB na qualidade de vida dos pacientes podem permitir o desenvolvimento de tratamentos com uma abordagem multidisciplinar, que incluam mudanças no estilo de vida, com o objetivo de remissão sintomática, recuperação sindrômica, recuperação funcional e a restituição da qualidade de vida (20).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um protocolo de intervenção psicoeducacional digital e, a partir da coleta de dados anterior e posterior à sua aplicação, avaliar estratégias de enfrentamento, funções cognitivas, qualidade de vida, medidas antropométricas, biomarcadores inflamatórios e eventos adversos na infância de pacientes com transtorno bipolar crônico em tratamento ambulatorial participantes da intervenção.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A) Elaborar e descrever um protocolo de intervenção psicoeducacional digital para uma amostra de pacientes com diagnóstico de TB em tratamento ambulatorial;
- B) Identificar as características clínicas e sociodemográficas de pacientes ambulatoriais com TB;
- C) Avaliar a utilização das estratégias de enfrentamento (*coping*) mais utilizadas pelos participantes da pesquisa classificadas em oito fatores: confronto, afastamento, autocontrole, aceitação de responsabilidade, suporte social, fuga e esquiva, resolução de problemas e reavaliação positiva;
- D) Analisar a gravidade dos sintomas maníacos, depressivos e de ansiedade por meio das escalas de avaliação de Mania de Young e de Depressão de Hamilton;
- E) Estudar a percepção da qualidade de vida desta amostra, avaliando escores da Escala Reduzida de Qualidade de Vida (WHOQoL-bref);
- F) Identificar a presença de eventos traumáticos de vida precoce, por meio do Questionário de Trauma na Infância (CTQ) entre os indivíduos com TB;
- G) Relacionar a presença de maus tratos na infância dos participantes da pesquisa com o seu repertório de enfrentamento do estresse (*coping*);

- H) Qualificar a função cognitiva no teste da trilha parte B e por meio do Questionário de Déficits Percebidos para Depressão, versão de Cinco Itens (PDQ-D5);
- I) Levantar medidas antropométricas de peso, altura, índice de massa corpórea e circunferência abdominal da amostra avaliada;
- J) Examinar os níveis de biomarcadores inflamatórios nos exames de rotina coletados antes da intervenção;
- K) Relacionar a alteração de biomarcadores inflamatórios, especificamente de proteína C-reativa, com a performance cognitiva e a qualidade de vida dos pacientes com TB participantes da pesquisa.

## 4 MÉTODO

O presente estudo faz parte de um projeto de pesquisa intitulado “*Intervenção psicoeducacional adjuntiva ao tratamento convencional em pacientes bipolares*”, desenvolvido e realizado por uma equipe multiprofissional contemplando as áreas da psicologia, psiquiatria, tecnologia da informação e enfermagem pertencentes aos programas de graduação e pós-graduação da Universidade Estadual de Londrina (UEL), *design* gráfico do Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL) e coordenado pela professora Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da UEL.

O estudo teve *design* quase experimental de série temporal e ocorreu em duas etapas, a primeira foi o (1) desenvolvimento do instrumento de intervenção psicoeducacional digital, que consistiu em um aplicativo para *smartphone* denominado *MyBee* realizado pelo grupo de pesquisa e descrito em Reis, 2021 (137). Durante a primeira fase da pesquisa foi desenvolvido o *app MyBee* com informações gerais sobre o TB, o seu curso, comorbilidades, tratamentos disponíveis, estilo de vida, qualidade do sono, dieta, suicídio e estigma, gestão do estresse e exercícios de relaxamento baseados em técnicas de *mindfulness*. A segunda etapa foi de (2) intervenção com aplicação da ferramenta desenvolvida e coleta de dados antes e após sua utilização. A intervenção teve duração de 12 semanas e foi realizada com uma amostra de 38 pacientes com TB (137), objetivando avaliar tanto o conteúdo da intervenção digital quanto a funcionalidade do aplicativo.

A pesquisa seguiu as normas de ética em pesquisa e foi realizada mediante *aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL (CEP-UEL) conforme a Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CAAE: 08031919.7.0000.5231)*. O ensaio clínico está registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC): RBR- 65z3qy.

A intervenção ocorreu entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. Devido à pandemia da Covid-19, no início de março de 2020, e à necessidade de isolamento social, a avaliação de pacientes após a intervenção ficou prejudicada e houve aumento da taxa de *drop-out* (137). O aplicativo para celular, desenvolvido e elaborado por este grupo de pesquisa, foi usado de forma adjuntiva à intervenção do tratamento usual (TAU) com farmacoterapia padrão para pacientes ambulatoriais com TB. A elaboração do referido aplicativo móvel foi objetivo da dissertação de uma pesquisadora do grupo e encontra-se detalhadamente descrita em (137).

A segunda etapa, na qual foram obtidos os dados analisados no presente trabalho, será descrita a seguir.

#### 4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo quase-experimental, de série temporal, em que foi realizada uma intervenção prospectiva com uma amostra não randomizada e agrupada de forma natural (152). Os dados foram coletados no tempo 0 (fase basal) e no tempo 1, após uma intervenção de 12 semanas. A coleta de dados da fase basal ocorreu entre agosto e outubro de 2019 e do tempo 1 entre dezembro de 2019 e fevereiro de 2020.

#### 4.2 LOCAL DE COLETA

O estudo foi realizado no ambulatório de Psiquiatria do Ambulatório de Especialidades da UEL (AEHU-UEL), onde foram recrutados os participantes. A identificação de pacientes ativos foi feita via SAME e todos os pacientes em atendimento, com idade entre 18 e 65 anos, diagnosticados com TB, capazes de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido, foram contatados durante as consultas regulares com a equipe de psiquiatria, informados sobre a pesquisa e convidados a participar. Excepcionalmente, o psiquiatra também contou, por meio de ligações telefônicas, aqueles pacientes ativos que não foram encontrados durante as consultas de rotina no Ambulatório. Os interessados em participar do estudo que preenchiam os critérios de inclusão, foram mais bem informados, assinaram o termo de consentimento e tiveram o primeiro dia de coleta agendado.

#### 4.3 POPULAÇÃO

Participaram do estudo 38 pacientes em acompanhamento ambulatorial diagnosticados presencialmente pela equipe de psiquiatria do AEHU-UEL com TB tipo I ou tipo II, segundo os critérios do manual diagnóstico DSM-5.

Para avaliar os critérios de inclusão e exclusão, como diagnóstico de TB ou outra condição médica, todos os participantes foram submetidos à Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-5 (SCID-I), conduzida por psiquiatras treinados no início da coleta de dados. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo. Ao todo, foram convocados 90

pacientes e desses, 38 foram elegíveis. Os principais motivos para exclusão foram pacientes instáveis (psicóticos e/ou internados) e a não aceitação deles para a pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: a) pacientes em acompanhamento ambulatorial previamente diagnosticados por psiquiatras do AEHU-UEL com TB tipo I ou II de acordo com os critérios do DSM-5; b) idade entre 18 e 65 anos e, c) remissão dos sintomas (pacientes em eutímia) por pelo menos dois meses mensurados pelas escalas Young Mania Rating Scale (YMRS) (123) e Hamilton Depression Rating Scale (HDRS17) (124), d) ter um *smartphone* com sistema operacional Android 4.4 API nível 19 ou superior e e) ter conexão com a internet.

Já os critérios de exclusão foram: a) déficit cognitivo que não permitisse a compreensão do termo de consentimento e as questões das escalas de avaliação identificado no convite realizado pelos pesquisadores para participação do estudo; b) presença de recorrência/recaída mania - definida por pontuação menor ou igual a 20 na YMRS – ou hipomania - definida por pontuação maior ou igual a 12 na YMRS – ou depressão – definida por pontuação maior ou igual a 17 na HDRS17), c) dificuldade em manusear uma tela sensível ao toque de um aplicativo de *smartphone*, d) sistema operacional de *smartphone* não sendo Android, e) inabilidade para usar aplicativos móveis com base nos relatos dos participantes, f) participação atual ou recente (últimos dois anos) em intervenções psicoeducacionais on-line ou presenciais para TB, de acordo com o registro médico dos participantes, g) gravidez e f) outra condição médica ou mania ou depressão induzida por medicamentos, como por exemplo pelo uso de interferon, glicocorticoide, cocaína ou anfetaminas.

#### 4.4 COLETA DE SANGUE E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os participantes foram encaminhados para coleta de sangue, a partir da qual foi realizada análise laboratorial na fase basal e após a intervenção. Antes do início da aplicação dos instrumentos de pesquisa mostras de sangue periférico foram coletadas de todos os participantes em jejum de 12 a 14 horas. A coleta do material ocorreu no laboratório localizado no AEHU-UEL, sendo exames pertencentes à rotina do serviço. A partir dessa coleta, foi mensurada a concentração sérica dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR) por um sistema de imunonefelometria por um analisador BNII (Siemens® System BNTM II, Deerfield, IL, USA).

#### 4.5 INSTRUMENTOS DE COLETA

Somente as escalas utilizadas para as análises de dados, observadas nos artigos que compõem esta tese, serão abaixo descritas. Para maiores informações sobre outras escalas aplicadas consultar (20).

##### 4.5.1 Questionário de dados sociodemográficos e clínicos

Os participantes responderam um questionário com a finalidade de identificar dados sociodemográficos e clínicos elaborado pelo grupo de pesquisa (ANEXO B).

##### 4.5.2 Entrevista Estruturada para os Critérios Diagnósticos do DSM-5 para TB e comorbidades psiquiátricas (SCID)

Para confirmar o diagnóstico dos participantes já realizado no ambulatório de psiquiatria do AEHU foi usada a Entrevista Estruturada para os Critérios Diagnósticos do DSM-5 (SCID) para TB e comorbidades psiquiátricas (76). A entrevista (SCID) foi realizada por psiquiatras treinados e na versão traduzida para o português.

##### 4.5.3 Escala de avaliação do estado depressivo de Hamilton (HDRS)

A avaliação do estado depressivo entre os participantes foi feita pela Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, de 17 itens (HDRS<sub>17</sub>). Nessa escala (126) um escore de 0-7 é aceito como indicativo de remissão clínica, e um escore de 8 ou mais indica fase depressiva aguda. A HDRS<sub>17</sub> foi traduzida e adaptada para a população brasileira (127).

##### 4.5.4 Escala de avaliação de sintomas de mania de Young (YMRS)

A YMRS é uma escala de 11 itens, utilizada para avaliar a presença e/ou severidade dos sintomas maníacos, padrão ouro para avaliação de pacientes com TB (123). Nela, um escore menor ou igual a 12 indica remissão de sintomas maníacos. A YMRS foi traduzida e adaptada para a população brasileira (128).

##### 4.5.5 Questionário de Trauma Infantil (CTQ)

O CTQ é um instrumento autoaplicável utilizado para documentar a história de maus-tratos infantis em cinco domínios: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência física. Apresenta um escore de cinco pontos de acordo com a frequência dos eventos na infância (69). A versão de 28 itens foi traduzida e adaptada para a população brasileira por Grassi-Oliveira et al. (2006) (70). Esse questionário foi aplicado individualmente por psiquiatras treinados devido ao cuidado ético em relação à confidencialidade dos dados e condução de possíveis reações emocionais relacionadas ao tema abordado.

#### 4.5.6 Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)

A SDS foi usada para avaliar a morbidade atribuída à doença. É um instrumento de autoaplicação composto por 3 itens que avaliam o prejuízo no desempenho ocupacional, social e na vida familiar e 2 itens que contabilizam os dias de trabalho perdidos e improdutivos nos últimos 30 dias. Pacientes com pontuação maior que 6 nos 3 primeiros itens apresentam prejuízo significativo. A remissão da alteração de funcionamento é definida com um SDS  $\leq 6$  (150).

#### 4.5.7 Escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde versão abreviada (WHOQoL-bref)

A escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde, versão abreviada, com 26 itens, sendo dois para avaliação geral e 24 relacionadas a quatro domínios da qualidade de vida. Os domínios do instrumento são: (a) *físico*: percepção do indivíduo sobre sua condição física, (b) *psicológico*: percepção do indivíduo sobre sua condição cognitiva e afetiva, (c) *relações sociais*: percepção do indivíduo sobre os seus relacionamentos e papéis sociais no cotidiano e (e) *ambiental*: percepção do indivíduo em relação aos aspectos do ambiente que vive. Cada um dos itens possui uma escala Likert de cinco pontos e o escore total do participante pode variar entre zero (*i.e.*, pior qualidade de vida) e 100 (*i.e.*, melhor qualidade de vida). A versão utilizada no presente estudo foi traduzida e validada para o português (brasileiro) com adequados valores de consistência interna, com Alfa de Cronbach variando entre 0,69 e 0,79, dependendo do domínio (122). Para a correção e tabulação dos dados, neste instrumento é necessário recodificar as questões 3, 4 e 26 (1=5,2=4,3=3,4=2,5=1).

#### 4.5.8 Inventário fatorial de estratégias de *coping* (WCQ)

Para avaliar o repertório de enfrentamento de situações estressoras cotidianas (*coping*) foi aplicado o Inventário fatorial de estratégias de *coping* (WCQ) de Folkman e Lazarus (129), com 66 itens autoavaliados numa escala ordinal de quatro pontos, de 0 a 3, do tipo Likert, em que se descreve a frequência com que a estratégia descrita foi utilizada (49). A escala utilizada na pesquisa foi a traduzida e adaptada para a população brasileira (39). Sua aplicação leva cerca de 10 minutos e estratégias descritas envolvem confronto, afastamento, autocontrole, suporte social, aceitação de responsabilidade, fuga e esquivas, resolução de problemas e reavaliação positiva.

#### 4.5.9 Avaliação da função cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada por meio de uma ferramenta gratuita, informatizada, de fácil utilização, o THINC-integrado (THINC-it) (101). A escolha por essa ferramenta se deu pelo pouco tempo disponível para avaliação dos pacientes, posto que outras funções também foram investigadas na coleta de dados, a gratuidade e sua utilização na prática psiquiátrica. O instrumento foi validado para pacientes com Depressão Maior (101).

O THINC-it pode ser administrado via *tablet* e inclui variações de avaliações cognitivas já bem conhecidas e validadas: o Tarefa de Identificação usando o tempo de escolha (Identification Task – IDN, no THINC-it denominado Spotter), o teste de Um Retorno (One Back Test – OBK, chamado no THINC-it de Symbol Check), o Teste de Substituição do Dígito/Símbolo (Digit Symbol Substitution Test – DSST; no THINC-it Codbreaker), e o teste de Fabricação de Trilhas – Parte B (Trail Making Test-Part B – TMT-B, no THINC- It, Trails). Antes da realização dos testes os pacientes precisam responder o Questionário de Déficit Percebidos de cinco itens (PDQ-5-D) (101). Dentre essas ferramentas de avaliação, as utilizadas na pesquisa estão melhor descritas abaixo.

##### 4.5.9.1 Questionário de Déficit Percebidos para depressão, versão de Cinco Itens (PDQ-5)

O PDQ-5 é uma escala breve de autoavaliação (subjetiva) de disfunção cognitiva em pessoas com depressão (100), em que o paciente avalia os déficits cognitivos percebidos por ele em cinco questões, considerando suas experiências nos últimos sete dias. Os

pacientes classificam suas dificuldades experimentadas em uma escala Likert que varia de 1 ("Nunca") a 5 (Muito Frequentemente).

As perguntas feitas são “Durante os últimos sete dias, você:” “Teve dificuldade para organizar as coisas?”; “Teve dificuldade para se concentrar no que você estava lendo?”; “Esqueceu que dia era, tendo que conferir no calendário?”; “Esqueceu sobre o que conversou após falar no telefone?”; “Sentiu que a sua mente ficou totalmente em branco?”(101).

#### 4.5.9.2 Teste da Trilha (TMT-Parte B)

A função cognitiva foi avaliada no teste da trilha que considera atenção, velocidade de processamento e flexibilidade mental, necessários à função executiva, respectivamente (130). O teste foi aplicado em *tablet* sensível ao toque e para a execução da tarefa foi solicitado aos participantes que conectassem, desenhando linhas, números e letras consecutivamente em ordem crescente e alfabética, ou seja, 1-A-2-B-3-C até o número 13 e letra L. O tempo foi registrado em segundos e cronometrado até o término da execução da atividade. A linha deveria ser traçada de forma contínua (sem levantar o dedo). As letras e números iniciais estavam ocultos, com exceção do "A", até que o paciente tocasse em "A" para iniciar o teste. Para avaliar seu resultado foram considerados: tempo de execução e erros. Se uma letra ou número fosse tocado fora da sequência o paciente deveria recomeçar a partir do seu último acerto. Antes da execução da tarefa foi realizada a explicação do que deveria ser feito e um treino reduzido para verificar se as instruções foram compreendidas. Um tempo de conclusão mais curto significou maior desempenho cognitivo (101).

A resolução do Conselho Federal de Psicologia nº 001/2003 Art.16 autoriza o uso de testes não padronizados na população brasileira para fins de pesquisa (151). O TMT é um teste já utilizado em diferentes pesquisas na população brasileira na área de psicologia (151).

#### 4.6 LEVANTAMENTO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram medidos a circunferência abdominal, a pressão arterial, a altura e o peso corporal dos participantes. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso (em quilogramas, Kg) pela altura (em metros, m) ao quadrado  $IMC = \frac{kg}{m^2}$ . IMC menor que 18,5 foi considerado baixo peso; IMC 18,5 e 24,9 foi considerado normal; IMC entre 25,0 e 29,9 foi considerado sobrepeso; e IMC maior ou igual a 30,0 foi considerado obesidade.

A circunferência abdominal foi medida durante a expiração, em pé e em posição relaxada, na linha média entre as margens costais inferiores e a crista ilíaca paralela ao chão.

#### 4.7 PROCEDIMENTO DE COLETA

A coleta de dados ocorreu em dois momentos, a linha de base e o tempo 1. Na fase basal, a coleta de dados com todas as escalas e questionários ocorreu em um único dia, em entrevistas individuais com duração de cerca de duas horas. Quando chegavam para a coleta, os pacientes eram encaminhados para realizarem exames laboratoriais de rotina (perfil lipídico, glicemia de jejum e proteína C-reativa). Nos dias e horários agendados com os participantes para coleta de dados em fase basal, devido ao grande número de instrumentos administrados, bem como recomendações sobre o aplicativo móvel, foram organizadas várias estações de coleta identificadas por ícones gráficos nas salas do AEHU. Foram aplicados questionários sociodemográficos, de história de vida e história familiar de transtornos de humor. Além disso, medidas antropométricas e de pressão arterial foram coletadas por uma equipe de enfermeiras. Posteriormente, escalas e instrumentos clínicos, SCID-5-RV, HDRS17, YMRS, SDS, CTQ e CGI-S/CGI-I foram administrados por uma equipe de psiquiatras. A terceira estação tinha como responsável pela coleta um profissional de psicologia, que aplicou o Inventário de Estratégias de *Coping*, MARS e WHOQoL-bref, seguidos da ferramenta de triagem cognitiva THINC-it®.

Para finalizar a coleta de dados, os pacientes tiveram que preencher um *checklist* indicando que passaram por todas as etapas e preencheram todos os instrumentos, bem como receberam suporte para instalar o aplicativo móvel e instruções sobre como usar o aplicativo. Também foi disponibilizada a passagem de transporte público para quem precisasse e lanche para que os pacientes pudessem descansar entre as estações e conversar com a equipe para tirar possíveis dúvidas. No primeiro encontro foi feita a instalação do *app* e a capacitação dos participantes para a sua utilização.

Imediatamente após o término da coleta em fase basal, onde foi instalado o aplicativo Mybee nos *smatphones* dos pacientes, iniciou-se a intervenção psicoeducacional, que ocorreu por doze semanas. Os participantes puderam, nesse período, responder diariamente questões sobre seu estado de humor, qualidade de sono, uso de álcool, estressores e sintomas em geral e receberam conteúdo psicoeducacional disponibilizado no *app*.

A coleta de dados do tempo 1 foi sendo realizada conforme a 12ª semana de utilização do instrumento era finalizada, sendo agendada previamente com os participantes da

pesquisa. Somente as escalas YMRS e HDRS; WHOQoL-bref e SDS foram aplicadas novamente e foi respondido um questionário de satisfação sobre o aplicativo. Contudo, como descrito, com o início da pandemia essa fase da pesquisa foi prejudicada e nem todos os participantes do tempo 0 vieram à coleta de tempo 1. Ainda, não foi possível realizar a terceira etapa do estudo idealizada e descrita em Audibert et al. (2022) (20).

Após a realização da intervenção e das coletas nas fases 0 e 1, os participantes foram divididos em dois grupos, os aderentes e não aderentes, sendo utilizado como critério para adesão o mínimo de 10 acessos ao *app* no tempo de 90 dias. Esse critério foi estabelecido pelos pesquisadores junto à professora de estatística com base na frequência de acesso dos participantes.

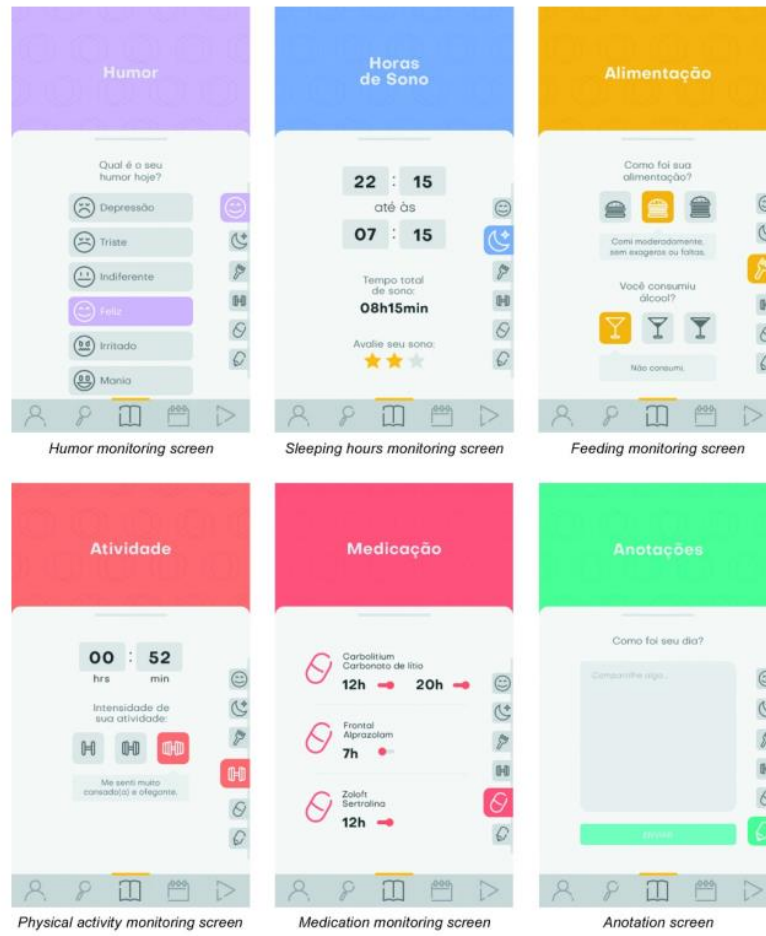
#### 4.8 INTERVENÇÃO PSICOEDUCACIONAL DIGITAL

A intervenção psicoeducacional digital ocorreu por meio do aplicativo móvel MyBee, sendo utilizada como tratamento adjuntivo ao medicamentoso para os pacientes com TB. Por doze semanas os participantes da pesquisa foram convidados a responder diariamente questões para a monitorização de humor, sono, uso de medicação, prática de atividade física, consumo de substâncias psicoativas, alimentação saudável, além de receberem dicas diárias para o aumento da qualidade de vida e terem acesso à informações sobre o transtorno.

Os objetivos da intervenção foram auxiliar o paciente a auto-monitorar seus sintomas e oferecer informações relevantes sobre o TB, além de disponibilizar intervenções anti-estresse, favorecendo o aumento da adesão ao tratamento medicamentoso tradicional (20). O aplicativo foi ofertado gratuitamente aos participantes da pesquisa durante o estudo e teve o acesso restrito apenas a participantes e pesquisadores, devido à necessidade de controle de dados.

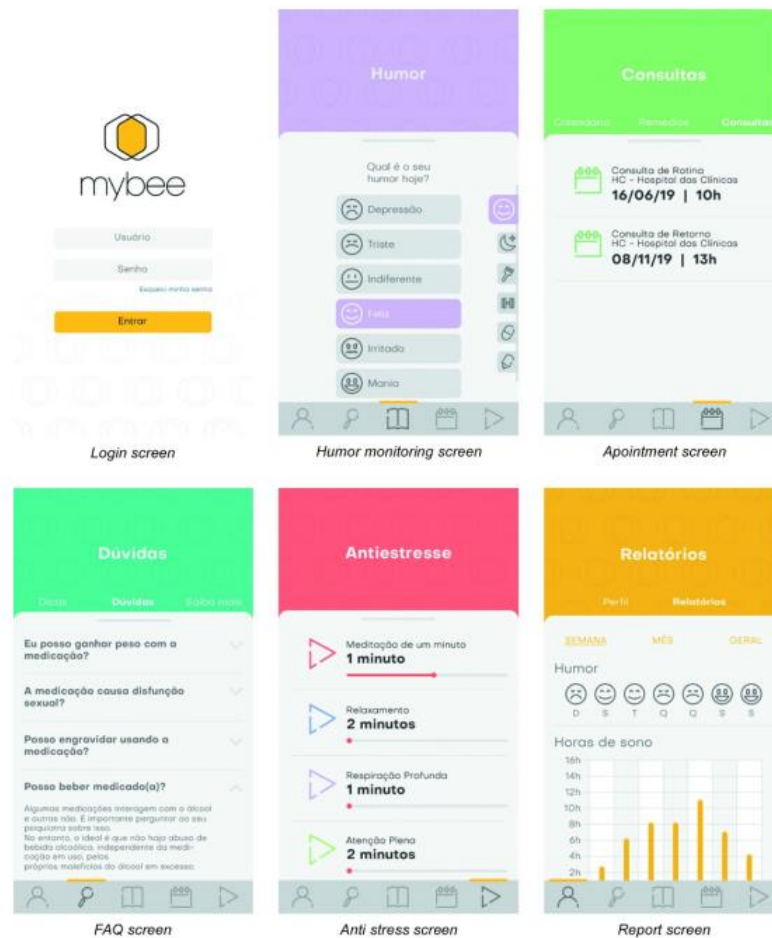
As Figuras 1 e 2, a seguir, mostram como era feito o monitoramento de sintomas e outras opções de interação e conteúdo disponíveis no aplicativo.

**Figura 1.** Telas de monitoramento diário de sintomas



Fonte: Reis, 2021 (137)

**Figura 2.** Outras telas do APP Mybee



Fonte: Reis, 2021 (137)

As informações disponibilizadas no aplicativo puderam ser acessadas por pacientes e pesquisadores durante todo o tempo de intervenção.

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística ocorreu de maneira diferente em cada estudo apresentado nos resultados. O primeiro artigo é apenas a descrição do procedimento de pesquisa, não contando com análise estatística de dados.

O *Artigo 2* buscou identificar as estratégias de *coping* mais usadas por pacientes com TB e relacionar o repertório observado nos pacientes com a presença de maus tratos na infância. Para tal, os escores dos 66 itens respondidos no WCQ foram organizados em oito fatores: (a) confronto; (b) distanciamento; (c) autocontrole; (d) busca de suporte social; (e) aceitação de responsabilidade; (f) fuga-evitação; (g) solução planejada de problemas e (h)

reavaliação positiva. Os participantes foram classificados em dois *clusters* (1 e 2) de acordo com os escores nos oito fatores acima descritos (escores mais baixos ou mais altos).

No mesmo, foram também realizadas comparações entre os grupos separados, de modo que, para dados quantitativos foi utilizado *test t* quando as suposições foram atendidas e *Wilcoxon* quando não foram. O tamanho do efeito *d* de Cohen também foi relatado e interpretado como pequeno (0,2-0,49), médio (0,5-0,79) ou grande ( $\geq 0,8$ ). Para variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para alguns pares de variáveis e o nível de significância estatística considerado foi de 0,05. As análises foram realizadas no *software* estatístico R Core Team (2022) (155).

O *Artigo 3* examinou possíveis associações entre características clínicas, medidas antropométricas, desempenho cognitivo, qualidade de vida e níveis de PCR. Para isso, foram divididos dois grupos pelo valor do PCR ( $< 3$  mg/l ou  $\geq 3$ mg/l) e consideradas algumas escalas de avaliação, medidas sociodemográficas, medidas antropométricas, pontuação na trilha e no PDQ. Para os dados quantitativos foram utilizados o *test t*, quando as suposições foram atendidas. Quando não foram, foi realizado o *Wilcoxon*. Para as variáveis quantitativas utilizou-se o Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Também foi feita uma regressão linear. O nível de significância estatística considerado foi de 0,05 e as análises foram feitas no *software* estatístico R Core Team (2022) (155).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão apresentados em forma de artigos científicos que foram submetidos a periódicos indexados no Medline.

O Artigo 1 tem como título “*Development of digital intervention through a mobile phone application as an adjunctive treatment for bipolar disorder: MyBee Project*” e foi publicado na revista *Clinical eHealth* (2022, 72-98). Devido à baixa adesão ao uso do *app* e evasão do estudo entre a fase basal e a coleta de dados em tempo 1, além da pandemia da COVID-19 não foi possível realizar toda a coleta de dados da segunda etapa nem iniciar a terceira etapa, inicialmente pensadas. A partir dos dados coletados na fase basal do estudo foram feitas as análises de dados apresentadas nos artigos 2 e 3.

O Artigo 2, cujo título é “*The ways of coping and childhood trauma in bipolar disorder outpatients: A cluster analysis*” foi submetido ao *Journal of Anxiety, Stress & Coping*.

Por fim, o Artigo 3, intitulado “*Executive function impairment, obesity, and elevated C-reactive-protein levels among bipolar disorder outpatients*” foi submetido ao *Journal Psychiatric Quarterly*.

5.1 ARTIGO 1: *DEVELOPMENT OF DIGITAL INTERVENTION THROUGH A MOBILE PHONE*  
*APPLICATION AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT FOR BIPOLAR DISORDER: MYBEE PROJECT*

**Article type: Study protocol**

***DEVELOPMENT OF DIGITAL INTERVENTION THROUGH A MOBILE PHONE***  
***APPLICATION AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT FOR BIPOLAR DISORDER:***  
***MYBEE PROJECT***

**Authors:**

Caroline Encinas Audibert<sup>a</sup>, Adna de Moura Fereli Reis<sup>a, b</sup>, Robson Zazula<sup>c</sup>, Regina Célia Bueno Rezende Machado<sup>d</sup>, Suzana Maria Menezes Guariente<sup>a</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes<sup>b</sup>

<sup>a</sup> State University of Londrina, Health Sciences Graduate Program, Londrina, Brazil

<sup>b</sup> State University of Londrina, Department of General Medicine Clinic, Londrina, Brazil

<sup>c</sup> Federal University of Latin American Integration, School of Medicine, Foz do Iguacu, Brazil

<sup>d</sup> State University of Londrina, Department of Nursery, Londrina, Brazil.

## ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a complex and severe mental illness with high mortality and relapse rates. Psychoeducational interventions based on scientific evidence could increase treatment adherence rates through a better comprehension of the illness. The aim of this study is to investigate the efficacy of a digital intervention using a mobile phone application as adjunctive treatment for BD. The study has been conducted since March 2019 and is divided in three phases: (1) mobile application development process and assessment, (2) pilot trial, and (3) evaluation and controlled trial. During the first phase *MyBee* app was developed with the following axes: general information about BD and its course, BD comorbidities and available treatments, lifestyle, sleep quality, diet, suicide and stigma, stress management, and relaxation exercises based on mindfulness techniques. The second phase was the 12-week long pilot trial, which used a quasi-experimental design and aimed to evaluate both the content of the digital intervention and the functionality of the *MyBee* app. Following, the controlled trial was conducted to compare the digital intervention through a mobile phone application as adjunctive treatment for BD, with a control group without intervention over a period of 12 weeks. Online-based strategies through mobile applications have been an important strategy to monitor symptoms, offer self-management, improve treatment adherence, and prevent relapse among BD patients.

**Keywords:** bipolar disorder; treatment adherence; health literacy; digital intervention; mobile application; protocol.

**Registration.** Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; UNT number U1111-1233-7336).

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a complex and severe mental illness characterized by fluctuations in mood from depressive to manic states and periods of euthymia (stable mood)<sup>1</sup>. BD is a frequent condition with a lifetime prevalence of 2.4% and has an early age of onset<sup>2</sup> and it is classified as the sixth cause of years lived with disability among both general and mental illnesses<sup>3,4</sup>. It is also a chronic and progressive illness with functional impairment and cognitive dysfunction<sup>5,6</sup>, increasing the risk of suicide by 15 times in comparison to general population<sup>1</sup>. Moreover, 40% of all BD patients have difficulty adhering to treatment recommendations, which leads to the worsening of the illness<sup>7</sup>.

Most common comorbidities of BD are substance abuse disorder and life-threatening medical diseases such as obesity, inflammation and metabolic syndrome which cause to a more complex

clinical condition and worse therapeutic response<sup>8-10</sup>. These comorbidities contribute to more severe functional and cognitive impairment and low response rates in traditional treatment approaches<sup>11</sup>. Furthermore, childhood abuse and maltreatment could contribute to worse outcomes regarding both inflammatory and metabolic alterations among BD patients<sup>12,13</sup>. Additionally, a large number of BD patients has a sedentary lifestyle, with low consumption of healthy food and physical activity levels as well as higher non-treatment adherence levels<sup>14-18</sup>. Both metabolic and inflammatory alterations are also identified in this group of patients<sup>10,19</sup>. In this way, psychoeducational interventions may contribute to a better prognostic and higher treatment adherence rates and thus, growing demand for those interventions has been identified in clinical practice<sup>20,21</sup>.

The treatment of BD focuses on both acute stabilization and maintenance. The first aims to reduce either mania or depressive symptoms, bringing the patient to a stable mood while the latter aims to prevent relapses, reduce subthreshold symptoms and enhance both social and occupational functioning<sup>22</sup>. Several aspects need to be taken into consideration when treating individuals with BD, such as medical and psychiatric comorbidities, previous and current treatments, and previous and current response to treatment strategies and adverse effects. In general, a better long-term management of BD involves pharmacological, psychological and lifestyle approaches, which needs to be adapted to age, stage of illness<sup>22,23</sup>. Face-to-face psychosocial interventions as adjunctive treatments have demonstrating improvements in neuroprogression outcomes as a long-term consequence of treatment adherence<sup>24</sup>. The most useful psychoeducational treatments include cognitive behavioural therapy, interpersonal therapy and functional interventions. Psychoeducational interventions have also showed prophylactic effects<sup>25</sup>, including as contents a broad range of information of the disease, treatment and coping strategies to deal with triggers' stressors and reduce the harms of BD<sup>26</sup>.

However, those interventions are limited due to supply and access constraints which leads to lower retention and adherence rates<sup>27,28</sup>.

Online mental health literacy has been identified as an effective and broad way to enhance treatment adherence. Mobile applications could be an important strategy to help BD patients as an adjunctive treatment, in special particularly with regard to those who live in remote areas and cannot access conventional psychoeducational interventions<sup>29</sup>. After the explosive use of smartphones and their apps, online-based strategies have been frequently used to monitor symptoms, offer self-management, improve treatment adherence and prevent relapse among BD patients<sup>30-34</sup>. The use of mobile devices and online strategies has the potential to transform healthcare services within different medical conditions<sup>35</sup>.

Several studies and research protocols have been published aiming to investigate the use of smartphone applications as electronic self-monitoring tools among BD patients in this specific population, with mixed results. Faurholt-Jepsen et al.<sup>34</sup> conducted a randomized clinical trial whether the use of daily electronic self-monitoring using smartphones reduces depressive and manic symptoms in patients with bipolar disorder. The study showed no significant effects of daily self-monitoring using smartphones on both depressive and manic symptoms<sup>33,34</sup>. Hidalgo-Mazzei et al.<sup>36</sup> had developed a smartphone-based psychoeducation program for BD patients named *OpenSIMPLe* project, and identified at the end of the program high rates of satisfaction and well-being among the participants<sup>37</sup>. More recently, Dargel et al.<sup>38</sup> have conducted an open-label nonrandomized trial using the *Toi Même* smartphone application, aiming to investigate the correlations between clinically rated mood symptoms and mood/behavioral data.

Given the aforementioned fact that BD is a recurrent chronic disorder with daily or weekly mood swings<sup>23</sup>, low rates of treatment adherence to both psychosocial and pharmacological treatments among this population<sup>7,23</sup>, the importance of lifestyle interventions to improve their general well-being and health<sup>22</sup>, and the fast growing number of studies evaluating the validity

and effects of electronic and digital interventions<sup>30,33,34,36-41</sup>, we developed the MyBee Project, a digital intervention through a mobile phone application. The mobile phone application was designed to be an interactive and user-friendly tool with different graphic reports containing the patients' information and diary, educational content, frequently asked questions about BD, scheduled appointments and an anti-stress button. Patients could also monitor their total sleep time overnight and its overall quality, food and alcohol consumption. Finally, there is a daily monitoring tool to assess their mood based on a six-mood-level scale, as well as medication use.

As described above, MyBee is not the first mobile phone application developed as an adjunctive treatment for BD patients. However, to our knowledge, this is the first one developed specifically for BD patients in Brazil without commercial purpose. It is also one of the first developed in low- and middle-income countries. Thus, the aim of the study is to investigate the efficacy of a digital intervention through a mobile phone application as adjunctive treatment for BD. We will also evaluate the quality and usability of MyBee as a mobile application for BD patients.

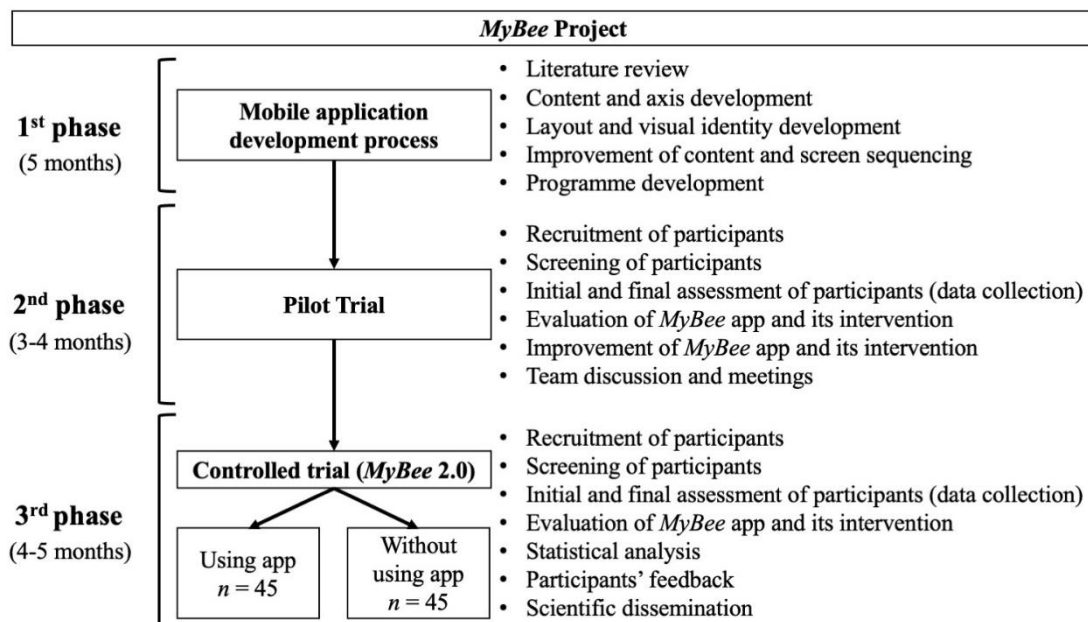
## **METHODS**

### Overview

The present study design adopted different approaches, based on multiple guidelines and recommendations to reach all targets. For that reason, the study was carried out in three different phases: (a) development of a mobile application as an adjunctive treatment for BD, (b) a pilot trial through a quasi-experimental group intervention with a group of patients with BD over a 12-week period to test and validate the intervention with the mobile phone application, and (c) a randomized trial with patients with BD to assess the intervention with the mobile phone application as adjunctive treatment for BD over a 12-week period. The whole study was

conducted from March 2019 to March 2022. Data analysis is underway, and findings will be reported in a future paper. The study was approved by the Brazilian Ethics Research Committee (CAAE number 08031919.7.0000.5231) and registered on the Brazilian registry of Clinical Trials (ReBEC; UNT number U1111-1233-7336). The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines will be followed to report, describe and publish the results (see Figure 3).t

**Figure 3.** Flowchart of the MyBee project



**Note.** The flowchart shows on the left each phase and its respective expected duration (between round brackets), in the centre the phase and on the right the main activities expected to be conducted. Pilot trial is the current phase of the research study.

### Participant recruitment

All participants were recruited at Psychiatric Unit of the Outpatient Clinic Hospital of Londrina State University (UEL). Participants from the pilot trial were recruited from a convenience sample of BD outpatients during their regular visits at the Psychiatric Outpatient Clinics of the Clinics Hospital of Londrina State University. For the controlled trial, participants were also invited to participate in the study during their regular appointments at the Psychiatric Outpatient

Clinics. Those patients who met the inclusion criteria were invited to participate in the study. Invitations were made by the psychiatrist and occurred either in the beginning or at the end of their regular appointments. Exceptionally, the psychiatrist also contacted those active patients through phone calls who were not found during their visits for regular appointments at the Outpatient Clinic. If those patients met inclusion criteria, they were also invited to be part of the randomized controlled trial.

### **Inclusion and exclusion criteria**

Participants from both the pilot trial phase and randomized controlled trial were required to meet the following inclusion criteria: (a) age between 18 and 65 years-old, (b) either type I or II BD diagnosis, (c) have a smartphone with both Android operating system 4.4 API level 19 or superior and (d) internet connection. Exclusion criteria were: (a) lack of skills to use mobile applications based on participants' reports, (b) current or recent (last two years) participation in either online or face-to-face psychoeducational interventions for BD according to participants' medical records, (c) pregnancy, (d) cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions, and (e) another medical condition or medication-induced mania or depression. To measure inclusion and exclusion criteria, such as BD diagnosis or another medical condition or medication-induced mania or depression, all participants underwent Structured Clinical Interview for DSM-5 Axis I Disorders (SCID-I), conducted by a trained psychiatrist.

### **Instruments and variables**

The following instruments were administered in the pilot trial and the randomized controlled trial phase at baseline and week 12: (a) Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale (WHOQoL-bref)<sup>42</sup>, Medication Adherence Rating Scale (MARS), (c) 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>)<sup>43</sup>, (d) Young Mania Rating Scale (YMRS)<sup>44</sup>, (e) Sheehan Disability Scale (SDS)<sup>45</sup>, (f) Coping strategies inventory<sup>46</sup>, (g) Clinical Global Impression –

Severity (CGI-S) at baseline and Improvement (CGI-I)<sup>47</sup> at week 12 and (h) THINC-it<sup>®</sup> cognitive screening tool<sup>48</sup>.

During the randomized controlled trial phase, we also collected anthropometric measures, such as weight and height, and blood pressure to assess to metabolic syndrome parameters according to International Diabetes Foundation (IDF) criteria. Biological measures were also assessed. Approximately 20 ml of blood was collected from each participant in the morning, after an overnight fasting from 12 to 14 hours. The markers tested were glucose, lipidogram and C-protein reactive levels and electrolytes levels, and erythrocyte sedimentation rate. Blood collection occurred at baseline and at week 12. It is important to highlight that the provision of blood samples was optional and did not affect the participation in the study, but regular blood collection was also part of the protocol of the Psychiatric Outpatient Clinics to check biological markers. Finally, the collection of biological markers and anthropometric was included in this study due to the fact that metabolic syndrome and obesity is highly prevalent among BD patients and one of the focuses of the intervention was improve quality of life.

At baseline visit, a psychiatric diagnostic interview (SCID-5-RV) based on DSM-5 were conducted by a trained psychiatrist. The demographic and health questionnaire explored basic information such as age, gender, relationship status, educational background, family income, past history or current diagnosis of either acute or chronic disease. Lifetime and history of mood disorders questionnaire explored onset age of BD, number of both depressive and manic episodes, number of psychiatric hospitalizations, current and past psychiatric medication and first and second-degree relatives diagnosed with psychiatric diseases. The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was also administered, which assess different types of traumas during childhood. At the end of the 12-week period, a Likert Scale Patient Satisfaction created by the research team was administered as well as a short semi structured interview regarding the experience with the app. All instruments cited before (except biological measures) were also

administered during the pilot trial phase.

**Table 1.** Summary of measures collected and other activities during the controlled trial phase

	<b>Baseline</b>	<b>12 weeks</b>
Demographic/ health questionnaire	X	
Lifetime and family history of mood disorders	X	
SCID-5-RV	X	
HDRS <sub>17</sub>	X	X
YMRS	X	X
SDS	X	X
CTQ	X	
Coping Strategies Inventory	X	X
MARS	X	X
CGI-S/ CGI-I	X	X
WHOQoL-bref	X	X
Thinc-it <sup>®</sup>	X	X
Antropometric measures	X	X
Blood pressure	X	X
Metabolic syndrome	X	X
Likert Scale Patient Satisfaction		X
Qualitative interview about use experience		X
Blood measures (fasting glucose, CRP, electrolytes and ESR)	X	X

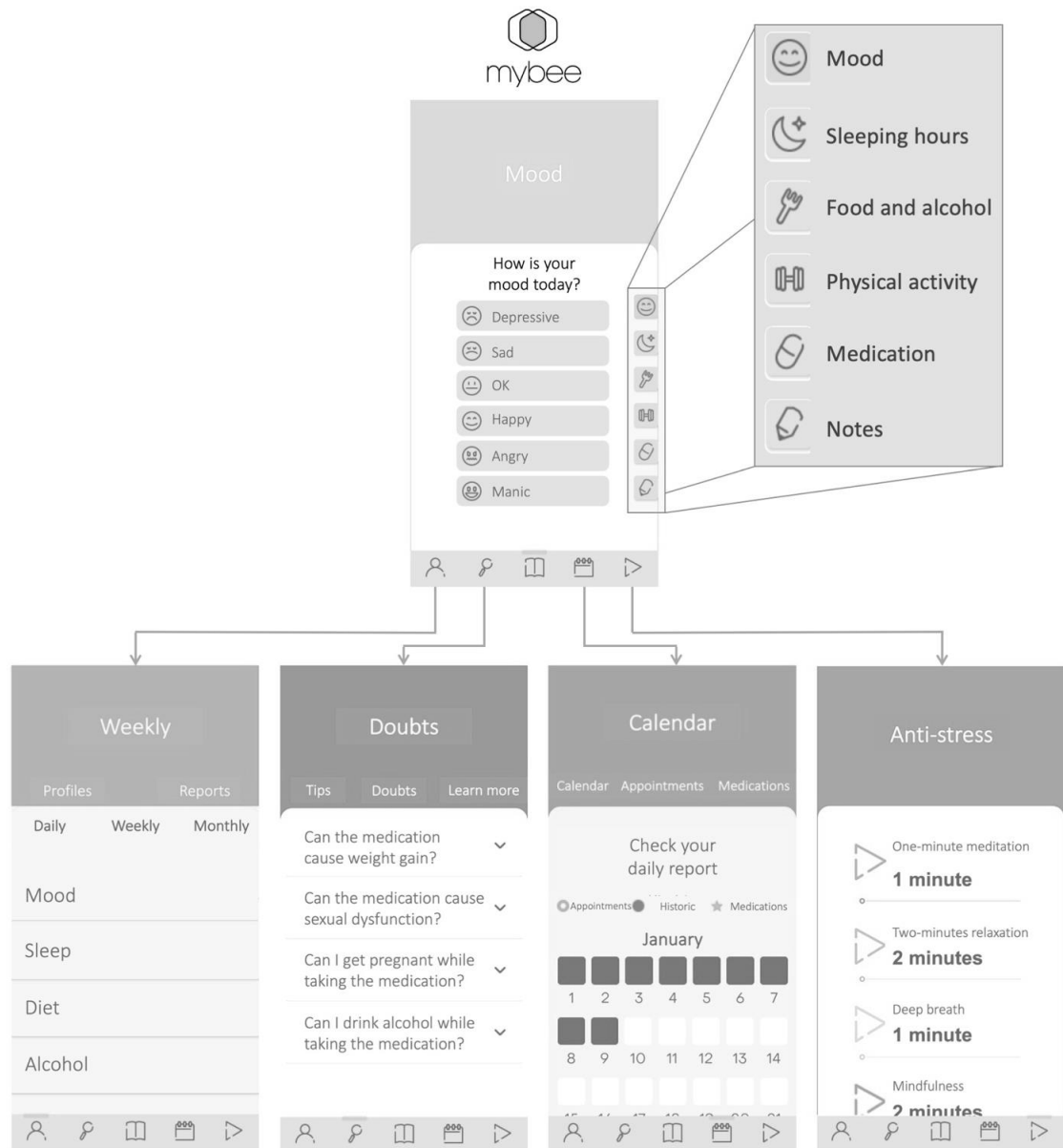
## Phases of the study

### Mobile application development process

The first phase of the study occurred from March 2019 to July 2019 and started with the definition of psychoeducational contents of the mobile application by a multidisciplinary team of specialists with a broad experience with BD patients, composed by two senior psychiatrists, one psychiatric resident, two psychologists and two psychiatric nurses. All contents were developed based on both the literature and clinical experience of the specialists according to the following axes: general information about BD and its evolution, BD comorbidities and available treatments, lifestyle, sleep quality, diet, suicide and stigma, stress management, and relaxation exercises based on mindfulness techniques (Figure 4).

Following the development of psychoeducational content, grammar and orthographic review were performed, and the development of mobile application started. The multidisciplinary team of specialists held periodic meetings with both software engineers and graphical designers to determine the application design and its main features to register and monitor BD symptoms and signs. The mobile application was named as MyBee and developed to have a friendly graphic interface with both daily psychoeducation tips and recommendations. For the final screen layout, the main features of the mobile phone application were usability, user experience, and adaptation. After the mobile application login screen, the patient receives a daily psychoeducational message, which was designed to follow-up and monitor patients' behaviour. Data collection regarding physical exercises, quality of sleep, alerts for alcohol and drug use, stress management, suicide prevention, and illness stigma were also collected. On the main home screen, the patient could access self-monitoring buttons, such as mood, sleeping hours, food and alcohol, medication, and notes. On the bottom of the main home screen, the patient could access five different features as following as Profile and Reports, related to his or her use of the application, Frequently asked questions (FAQ), regarding weight gain, sexual dysfunction, and alcohol consumption, Calendar, where he could schedule appointments, report any event either related or not to the illness, and anti-stress activities.

**Figure 4.** General view of MyBee application screens running in an Android mobile phone



### **Pilot trial**

The pilot trial was conducted aiming to evaluate both the content of the digital intervention and patient satisfaction, and to test the functionality of the MyBee app. The pilot trial was a quasi-experimental group intervention with BD patients over a 12-week period to test and validate the intervention with the mobile phone application. The pilot trial occurred from August 2019 to February 2020 with a convenience sample of 40 patients from the Psychiatric Unit of the Outpatient Clinic Hospital of UEL, who fulfilled the inclusion criteria described above. During

baseline data collection, due to the large number of instruments administered as well as recommendations regarding the mobile application, patients followed five steps, which were necessary prior to the intervention. Each step occurred in a specific room, which was identified by graphic icons. To finish data collection, patients had to fulfil a checklist indicating they went through all steps and completed all instruments, as well as received support to install the mobile application and instructions about how to use the app. In the first step, the informed consent was signed by the patient. After that, sociodemographic, lifetime and family history of mood disorders questionnaires were administered and both anthropometric and blood pressure measures were collected by a team of nurses. Following the first step, clinical scales and instruments, SCID-5-RV, HDRS<sub>17</sub>, YMRS, SDS, CTQ and CGI-S/ CGI-I were administered by a team of psychiatrists. In a third step, data from the following instruments were collected: Coping Strategies Inventory, MARS and WHOQoL-bref. During the fourth step, THINC-it<sup>®</sup> cognitive screening tool was administered. The last step aimed to install mobile application and provide support. The whole process, since the from the beginning of informed consent reading to the mobile application installation and assistance lasted about two hours. At the end of intervention, at 12-week period, the following instruments were administered: HDRS<sub>17</sub>, YMRS, SDS, CTQ, Coping Strategies Inventory, MARS, CGI-I, WHOQoL-bref, Thinc-it<sup>®</sup>, Antropometric measures, blood pressure. Patients' satisfaction was also assessed with the administration of a Likert Scale Participant Satisfaction and a qualitative interview about the experience using the mobile application. The 12-week period data collection lasted about 40 minutes.

Regarding the use of the application, participants were instructed to use the app daily, reporting significant events and medication use on the calendar section, reporting their mood, sleep, alcohol and drug use, activity on the main screen, as well as looking for any potential doubts on the FAQ section. To optimize adherence to the mobile application, all patients were

contacted every fortnight during the pilot trial by WhatsApp Messenger<sup>®</sup>, through a transmission list in which they were reminded regarding the use daily use of the mobile application. If the participant had described any questions, they were asked to contact directly the research team.

An evaluation process was conducted right after the end of the pilot trial to assess the intervention. The whole experience with the app was discussed by the team as well as any problems identified through the intervention. All negative and positive points were taken into consideration to improve both the intervention and the mobile application for the controlled trial phase.

### **Controlled Trial (MyBee 2.0)**

A 12-week controlled trial with a group using the mobile phone application and control group was conducted during this phase. Each group with had 45 participants were chosen by using <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>. The primary outcomes were differences in depression and manic symptoms and quality of life. For the study, clinical relevance difference in quality of life was defined as a minimum of 10% in the overall score and standard deviation set to 8% in both groups. The statistical power to detect differences between groups was 80% with  $\alpha = 0.05$  for a two-sample comparison including a minimum of 41 participants. Clinical relevance difference in depressive and manic symptoms was defined as a minimum of 3 points difference in the overall score and standard deviation set to 5 points in both groups. The statistical power to detect differences between groups is 80% with  $\alpha = 0.05$  for a two-sample comparison including a minimum of 44 participants. Randomization was carried out by an independent statistician based on participants' age and gender with an allocation ration of 1:1, because there are a limited number of potential participants, and they did not start their participation at the same time. It was a single-blinded intervention, in which the main researcher and the monitoring research team were aware of the allocation randomization group.

Researchers responsible for outcome assessments and data analysis were not blinded during the trial period. The control group included patients who use mobile phones for normal communicative purposes but without any specific application. Participants from the control group were matched by age and gender with participants who used the mobile phone application and participants from both groups were assessed at baseline and at the end of 12-week period. Regular pharmacological treatments were followed for participants from both groups. As in the pilot trial, the group using the mobile phone were contacted throughout the trial, but it took place every fortnight throughout the trial to assure their use of the mobile application while participants from the control group were not contacted throughout the 12-week period. They were only contacted at the end of the 12-week period to complete assessment process. (see Table 1).

#### **Research assistant training and inter-rater reliability**

The multidisciplinary team of specialists were trained in SCID-V-TV and both clinical and cognitive assessments. The inter-rater reliability was measured during pilot trial and randomized controlled trials by a team of researchers. Trainers needed to achieve a correlation score at least 0.8 and underwent further training if necessary.

#### **Statistical analysis**

In both pilot and controlled trials, descriptive analyses of sociodemographic, clinical and cognitive measures collected at baseline as well as the retention at the end of the study will be conducted. Data from the pilot phase will be analysed to identify changes from baseline to week 12 in both clinical and cognitive outcomes. Student's t-test was used for normally-distributed quantitative data; for non-normally distributed data, the Wilcoxon signed rank test was used. The chi-square test or Fisher's exact test were used for qualitative variables. During controlled trial phase, data was analysed to identify differences between groups from baseline to week 12

and, based on all randomised participants who completed the baseline and 12-week period data collection.

All participants were included in the analysis according to their allocations, according to the intention-to-treat principle. Mixed- model repeated measures (MMRM) analyses were used to analyse change in depressive and manic symptoms, as well as quality of life. The MMRM models includes the fixed categorical effects of treatment, investigator and use of the application. Effect sizes were calculated using Cohen's guidelines. The statistical significance level will be 0.05, 2-tailored, and all analyses were conducted using R software<sup>49</sup>.

### **Study coordination**

The study has been coordinated through weekly meetings with a multidisciplinary team. During the first phase and the second phase, monthly meetings were conducted with both multidisciplinary team and software engineers and graphic designers to develop and to evaluate the mobile application. The meetings were conducted at the end of the controlled trial to evaluate the whole study.

### **Ethical considerations**

To ensure confidentiality of participants during the study, there were no identification of participants in dataset. Data collected and transmitted from participant's smartphones to research project dataset were identified only by a registered number. Participation was voluntary and all participants could withdrawal from the research project at any time. Participants who were allocated to control group were invited to use the mobile application at the end of the study to offer a similar condition to the intervention group.

### **Post-trial data provisions**

At the end of the study, a summary of the data from both pilot trial and the controlled trial were provided to each participant. Data analysis is underway, and results will be published and

disseminated throughout clinical, academic, and informal contexts.

## **DISCUSSION**

As described in the Introduction, this is neither the first mobile phone application developed for BD patients nor the first controlled trial using a similar technology in this population. However, to our knowledge, this is the first one developed specifically for BD patients in Brazil without commercial purpose and probably one of the first applications developed in low- and middle-income countries. Treatment adherence is one of the main problems among patients with BD, which is related to greater functional impairment, cognitive dysfunction, and higher risk of suicide. In our country, one of our challenges is to provide healthcare assistance, making alternative resources more important to improve access to the health system as well as monitoring of the illness.

During our pilot trial we identified access as one of the main challenges and tried to address them in the controlled trial phase. Instead of contacts each fortnight, it contacted participants every week. Psychoeducational interventions have been identified as an effective way to enhance treatment adherence and by extension reduce impairment and mortality among this population. From the patients who used the mobile phone application, we identified a high frequency of positive reports; however, data analysis is underway. The use of mobile applications could be an important tool for patients with BD to monitor symptoms and manage the treatment. The role of mobile phone applications for BD could be an opportunity for further research and clinical practice which could contribute to decrease the symptoms and manage treatment adherence<sup>29</sup>. During COVID-19 crises, digital strategies have been useful to provide healthcare assistance. If positive, the use of use of MyBee as this digital intervention could be translated immediately into clinical practice as an adjunctive treatment tool with greater implications for public health.

The present study showed some limitations, which need to be considered. Firstly, participants were not involved in the development of the application, during the first phase. Several points were improved from pilot trial to the randomized controlled trial based on patients' report. Secondly, the third phase was delayed due to COVID-19 crises. First and second phases occurred prior to the implementation of social distance measures, while the third one needed to be delayed. Finally, it is important to point out that in both pilot trial and randomized controlled trial we have a convenience sample from a psychiatry outpatients unit. However, the study had several strengths such as the fact this is the first mobile phone application developed for BD patients nor the first controlled trial using a similar technology in this population, as described above. Secondly, due to COVID-19 pandemic, we observed an improvement in digital strategies to provide healthcare assistance and higher adherence rates among patients. We believe that several studies developing and evaluating digital strategies have been underway and will be available soon.

### **Acknowledgements and Funding**

The authors would like to thank all patients, caregivers and staff members of the Psychiatric Unit of Clinics Hospital of Londrina State University, Londrina, Brazil. The authors would also like to thank Londrina State University for providing the website where the app is hosted (see <http://ec2-18-188-74-192.us-east-2.compute.amazonaws.com/MyBee>). Caroline Audibert has received a scholarship from CAPES since April 2019 (DS).

### **REFERENCES**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. American Psychiatric Association Pub.; 2013, 5th ed.
2. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2015;37(2):155-161. doi:10.1590/1516-4446-2012-1693
3. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J-P, et al. The prevalence and burden of bipolar

- disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016;18(5):440-450. doi:10.1111/bdi.12423
4. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The Global Burden of Mental, Neurological and Substance Use Disorders: An Analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. Forloni G, ed. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116820. doi:10.1371/journal.pone.0116820
  5. Berk M, Post R, Ratheesh A, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry.* 2017;16(3):236-244. doi:10.1002/wps.20441
  6. Vieta E, Berk M, Schulze TG, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8
  7. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *J Affect Disord.* 2013;149(1-3):247-252. doi:10.1016/j.jad.2013.01.036
  8. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):161-169. doi:10.1016/j.jad.2013.02.001
  9. McIntyre RS, Zimmerman M, Goldenberg JF, First MB. Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder Versus Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(3):15-24. doi:10.4088/JCP.ot18043ah2
  10. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(1):125-137. doi:10.1016/j.psc.2015.09.006
  11. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martinez V, et al. Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(5):354-363. doi:10.1111/acps.12305
  12. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):2-10. doi:10.1186/s40345-015-0042-0
  13. Danese A, Baldwin JR. Hidden Wounds? Inflammatory Links Between Childhood Trauma and Psychopathology. *Annu Rev Psychol.* 2017;68(1):517-544. doi:10.1146/annurev-psych-010416-044208
  14. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(3):308-315. doi:10.1002/wps.20458
  15. Lopresti AL, Jacka FN. Diet and Bipolar Disorder: A Review of Its Relationship and Potential Therapeutic Mechanisms of Action. *J Altern Complement Med.* 2015;21(12):733-

739. doi:10.1089/acm.2015.0125

16. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE, et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2016;74(1):1-7. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.12.006
17. Baum WM. *Understanding Behaviorsim.* 2nd ed. Blackwell Publishing; 2005.
18. Malhotra N, Kulhara P, Chakrabarti S, Grover S. Lifestyle related factors & impact of metabolic syndrome on quality of life, level of functioning & self-esteem in patients with bipolar disorder & schizophrenia. *Indian J Med Res.* 2016;143(April):434-442. doi:10.4103/0971-5916.184284
19. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:89-104. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.017
20. Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014;156:46-55. doi:10.1016/j.jad.2013.12.017
21. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: Cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord.* 2009;11(SUPPL. 2):110-122. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00715.x
22. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381(9878):1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0
23. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387(10027):1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
24. Bahredar MJ, Asgharnejad Farid AA, Ghanizadeh A, Birashk B. The efficacy of psycho-educational group program on medication adherence and global functioning of patients with bipolar disorder type I. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2014;2(1):12-19. Accessed December 1, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349841>
25. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-Year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2009;194(3):260-265. doi:10.1192/bjp.bp.107.040485
26. Murray G, Leitan ND, Thomas N, et al. Towards recovery-oriented psychosocial interventions for bipolar disorder: Quality of life outcomes, stage-sensitive treatments, and mindfulness mechanisms. *Clin Psychol Rev.* 2017;52:148-163. doi:10.1016/j.cpr.2017.01.002
27. Lauder S, Chester A, Castle D, et al. A randomized head to head trial of MoodSwings.net.au: An internet based self-help program for bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;171:13-21. doi:10.1016/j.jad.2014.08.008

28. Andersson G, Titov N. Advantages and limitations of Internet-based interventions for common mental disorders. *World Psychiatry*. 2014;13(1):4-11. doi:10.1002/wps.20083
29. Faurholt-Jepsen M, Bauer M, Kessing LV. Smartphone-based objective monitoring in bipolar disorder: status and considerations. *Int J Bipolar Disord*. 2018;6(1):1-7. doi:10.1186/s40345-017-0110-8
30. Nicholas J, Boydell K, Christensen H. Beyond symptom monitoring: Consumer needs for bipolar disorder self-management using smartphones. *Eur Psychiatry*. 2017;44:210-216. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.05.023
31. Dooley LN, Kuhlman KR, Robles TF, Eisenberger NI, Craske MG, Bower JE. The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;94(8):219-237. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.09.006
32. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application (SIMPLe) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry*. 2015;15(52): 1-9. doi:10.1186/s12888-015-0437-6
33. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Ritz C, et al. Daily electronic self-monitoring in bipolar disorder using smartphones - The MONARCA i trial: A randomized, placebo-controlled, single-blind, parallel group trial. *Psychol Med*. 2015;45(13):2691-2704. doi:10.1017/S0033291715000410
34. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M et al. Daily electronic monitoring of subjective and objective measures of illness activity in bipolar disorder using smartphones- the MONARCA II trial protocol: A randomized controlled single-blind parallel-group trial. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):1-12. doi:10.1186/s12888-014-0309-5
35. Faurholt-Jepsen M, Bauer M, Kessing LV. Smartphone-based objective monitoring in bipolar disorder: status and considerations. *Int J Bipolar Disord*. 2018;6(1):1-7. doi:10.1186/s40345-017-0110-8
36. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application ( SIMPLe ) project : design , development and studies protocols [Internet] 2015:1-9. doi:10.1186/s12888-015-0437-6
37. Hidalgo-Mazzei D, Reinares M, Mateu A, et al. OpenSIMPLe: A real-world implementation feasibility study of a smartphone-based psychoeducation programme for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018;241:436-445. doi:10.1016/j.jad.2018.08.048
38. Dargél AA, Mosconi E, Masson M, et al. Toi Même, a mobile health platform for measuring bipolar illness activity: Protocol for a feasibility study. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(8). doi:10.2196/18818

39. Nicholas J, Larsen ME, Proudfoot J, Christensen H. Mobile apps for bipolar disorder: A systematic review of features and content quality. *J Med Internet Res*. 2015;17(8):e198. doi:10.2196/jmir.4581
40. Murray E, Hekler EB, Andersson G, et al. Evaluating Digital Health Interventions: Key Questions and Approaches. *Am J Prev Med*. 2016;51(5):843-851. doi:10.1016/j.amepre.2016.06.008
41. Lauder S, Cosgrove VE, Gliddon E, et al. Progressing MoodSwings. The upgrade and evaluation of MoodSwings 2.0: An online intervention for bipolar disorder. *Contemp Clin Trials*. 2017;56:18-24. doi:10.1016/j.cct.2017.02.008
42. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQoL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-1409. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
43. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/pdf/jnnpsyc00273-0060.pdf>
44. Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-1439. doi:10.1590/S0100-879X2005000900019
45. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11(Supplement 3):89-95. doi:10.1097/00004850-199606003-00015
46. Savóia MG, Santana PR, Mejias NP. Adaptação do inventário de Estratégias de Coping<sup>1</sup> de Folkman e Lazarus para o português. *Psicol USP*. 1996;7(1-2):183-201. [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-51771996000100009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-51771996000100009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
47. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
48. McIntyre RS, Subramaniapillai M, Park C, et al. The THINC-it Tool for Cognitive Assessment and Measurement in Major Depressive Disorder: Sensitivity to Change. *Front Psychiatry*. 2020;11:1-5. doi:10.3389/fpsy.2020.00546
49. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing; 2018. <https://www.r-project.org/>

<sup>4</sup>. Hidalgo-Mazzei et al.<sup>36</sup> had developed a smartphone-based psychoeducation program for BD patients named *OpenSIMPLE* project, and identified at the end of the program high rates of satisfaction and well-being among the participants<sup>37</sup>. More recently, Dargel et al.<sup>38</sup> have conducted an open-label

5.2 ARTIGO 2: *THE WAYS OF COPING AND CHILDHOOD TRAUMA IN BIPOLAR DISORDER*

*OUTPATIENTS: A CLUSTER ANALYSIS*

***THE WAYS OF COPING AND CHILDHOOD TRAUMA IN BIPOLAR DISORDER***

***OUTPATIENTS: A CLUSTER ANALYSIS***

Running title: **Ways of coping and childhood trauma**

**Authors:**

Caroline Encinas Audibert, MSc<sup>1</sup>, Mariana Ragassi Urbano, PhD<sup>1, 2</sup>, Adna de Moura Fereli Reis, MD, MSc<sup>1,3</sup>, Suzana Maria Menezes Guariente, MD<sup>3</sup>, Robson Zazula, PhD<sup>4</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes, MD, PhD<sup>1,3</sup>

1 Health Sciences Post-Graduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Parana, Brazil

2 Department of Statistics, State University of Londrina, Londrina, Parana, Brazil.

3 Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, State University of Londrina, Paraná, Brazil.

4 School of Medicine, Federal University of Latin American Integration, Foz do Iguacu, Parana, Brazil.

Corresponding author: Caroline Encinas Audibert

Email: [audibert.carol@gmail.com](mailto:audibert.carol@gmail.com)

## ABSTRACT

**Background:** Bipolar Disorder (BD) is a chronic disease. Coping strategies might be a possible mediator in the self-management of BD.

**Objectives:** The present study aimed to investigate the psychometric properties of the Ways of Coping Questionnaire (WCQ) in bipolar disorder (BD) outpatients who used psychoeducational mobile app for a 12-week period, as an adjunctive intervention and relate them to the history of abuse in childhood and adherence to the use of the app.

**Methods:** BD outpatients were measured at baseline with WCQ and classified into two groups using a cluster analyses. Cluster 1 was formed by the patients with lower scores on the eight factors of the WCQ, and those with higher scores were classified into Cluster 2.

**Results:** In Cluster 2 participants had significantly lower scores on the WHOQoL-bref, lower adherence to mobile app, higher scores on the HDRS 17, higher scores on emotional abuse on the CTQ compared to Cluster 1. On cluster 2 the variables childhood emotional abuse and childhood emotional neglect were negatively correlated with “seeking social support”, and childhood sexual abuse” with “Planful problem solving” were also negatively correlated.

**Conclusions:** The findings suggest useful insights for clinical practice highlighting the importance of knowing the patient’s life history.

**Keywords:** Bipolar Disorder; Child abuse; Coping strategy; Mobile Application

**Approved at Brazilian Ethics Committee:** CAAE 08031919.7.0000.5231

**Trial-registration number:** RBR-65z3qy

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is considered a chronic and recurrent disease (Grande et al., 2016). Treatment of BD conventionally focuses on acute stabilization of either depressive or manic symptoms and its maintenance, in which main goals are relapse prevention. Therefore, psychoeducation interventions might focused on the awareness of illness, treatment adherence, as well as early detection of recurrences (Geddes & Miklowitz, 2013). Digital psychoeducational interventions with mobile apps for BD have been frequently used to self-monitor symptoms, offer self-management, improve treatment adherence and prevent relapse (Hidalgo-Mazzei et al., 2016; Nicholas et al., 2015), which became more important since the emergency of COVID-19 pandemics, in early 2020.

Coping strategies might be a possible mediator in the self-management of BD, and coping behaviors can help patients modify or replace maladaptive coping strategies with better

coping strategies in the self-management of this chronic mental illness (Blixen et al., 2016). Coping strategies can be described in eight primary factors: (a) Confrontive coping, (b) Distancing, (c) Self-controlling, (d) Seeking social support, (e) Accepting responsibility, (f) Escape-Avoidance, (g) Planful problem-solving, and (h) Positive reappraisal (Folkman et al., 1986; Folkman & Lazarus, 1985a). The ways of coping in BD impact both on mood and subsequent decision-making process (Pavlickova et al., 2013).

Additionally, it is important to highlight the role of childhood trauma, as well as all its subcomponents, in the severity of clinical expression in BD (Aas et al., 2016). Childhood trauma might associated with various severe clinical characteristics of BD, including an earlier onset of the illness, a rapid cycling course (Garno et al., 2005), and unfavorable clinical outcomes (Agnew-Blais & Danese, 2016). BD patients with a history of childhood trauma, especially physical neglect and physical abuse, are more likely to present a preference for coping styles and strategies that focused on emotional control, which were associated with the cognitive reappraisal of problems and strategies that included the avoidance of coping (Daruy-Filho et al., 2013).

The following points were considered: the importance of psychoeducation interventions focusing on the awareness of illness and treatment adherence; the role of coping strategies as a possible mediator in the self-management of BD, as well as treatment decision-making process; the role of adverse childhood experiences on the clinical course of BD; and the likely association between coping styles and history of childhood trauma. Thus, the aim of this study was to evaluate psychometric properties of the ways of coping among BD outpatients and their association with childhood trauma, who were part of a digital psychoeducational intervention with mobile apps as adjunctive treatment for BD outpatients. In this study, we hypothesize that BD outpatients who had fewer coping strategies have experienced more childhood trauma and poor adherence to the psychoeducational intervention with mobile app.

## **METHOD**

### **Study design and setting**

This is a short extract from a quasi-experimental study aiming to evaluate the use psychoeducational mobile app an intervention for BD patients for a 12-week period. The study was conducted at Psychiatric Outpatient Clinic at Clinics Hospital of Londrina State University (UEL), Londrina, Brazil, from August 2019 to March 2020. The original research protocol describing the intervention was originally published by (Audibert et al., 2022).

### **Participants**

Participants were outpatients diagnosed with either BD I or II (n=37). All patients underwent a Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID) (First et al., 2017) conducted by trained psychiatrists to confirm BD status. They were also classified through ICD-11 (World Health Organization, 2020). Inclusion criteria were: (a) patients who were attended at the Psychiatric Outpatient at the UEL, Londrina and who had either type I or II BD diagnosis (b) both sexes; (c) 18-65 years of age; (d) have a smartphone with both Android operating system (d) internet connection. The exclusion criteria were: (a) lack of skills to use mobile applications based on participants' reports, (b) current or recent (last two years) participation in either online or face-to-face psychoeducational interventions for BD according to medical records, (c) pregnancy, (d) cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions, and (e) another medical condition or medication-induced mania or depression. Patients who met the inclusion criteria were invited to be part of the intervention study. Invitations were made by the psychiatrist and occurred either in the beginning or at the end of their regular appointments. Exceptionally, the psychiatrist contacted those active patients through phone calls who were not found during their regular appointments. If they met inclusion

criteria, they were also invited to be part of the study. In this cross-sectional article, all patients either who completed or not the intervention were included in the analysis. The intervention was approved by the Brazilian Ethics Research Committee (CAAE number 08031919.7.0000.5231) and registered on the Brazilian registry of Clinical Trials (ReBEC; UNT number U1111-1233-7336).

### **Clinical Assessments**

All participants were assessed by questionnaire and scales. Initially, they were assessed by the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID) (First et al., 2017) to confirm BD diagnosis. Following, sociodemographic data were collected (i.e., age, gender, relationship status, educational background, working status), as well as clinical information (i.e., estimated duration of the illness and current psychiatric information). Depression symptoms was assessed through the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>), while quality of life assessed through the brief version of the World Health Organization Quality of Life questionnaire (WHOQoL-bref; WHOQoL Group, 1994), which were translated and validated into Brazilian Portuguese (Fleck et al., 2000)

Coping skills was assessed through the Ways of Coping Questionnaire (WCQ), composed by 66 items which evaluates the coping strategies and processes. It was designed to identify thoughts and actions that individuals use to cope with stress and to discern coping strategies within specific contexts. The WCQ was developed by Folkman e Lazarus (1985) and translated and validated into Portuguese (Savóia et al., 1996). The Ways of coping could include the set of mechanisms used by an individual to deal with a stressful situation and coping strategies are divided into eight factors (Folkman & Lazarus, 1985).

Childhood trauma was measured through the Child Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 2003), translated and validated into Brazilian Portuguese (Grassi-Oliveira et

al., 2006). The questionnaire is composed by 28 items, evaluating traumatic events and situations in five different domains as follow as (a) physical abuse, (b) emotional abuse, and (c) sexual abuse, as well as (d) physical and (e) emotional negligence.

### **Data analysis**

The scores of 66 item responses of the WCQ was organized into eight factors, based on BD outpatients scores, as follow as (a) confrontative coping, (b) distancing, (c) self-control, (d) seeking social support, (e) accepting responsibility, (f) escape-avoidance, (g) planful problem-solving, and (h) positive reappraisal. A cluster analyses was then performed to evaluate the data. In the division of clusters, one group of patients had a higher score in the eight WCQ factors (Cluster 1) and the other had a lower score (Cluster 2). Comparisons between Cluster 1 and 2 groups were conducted, in which for quantitative data were used t-tests, when the assumptions were attended, and Wilcoxon signed rank tests, when they were not attended. Cohen's d effect size (ES) was also reported and interpreted as small (0.2-0.49), medium (0.5-0.79) or large ( $\geq 0.8$ ). For the qualitative variables was used the Chi-square test or Fisher exact test. The Pearson correlation coefficient was calculated for some pairs of variables, and the statistical significance level considered was 0.05. The analyses were performed in the statistical software R Core Team (2022).

## **RESULTS**

### **Demographic and clinical characteristics**

Demographic and clinical characteristics, scales of severity of depressive symptoms (HDRS<sub>17</sub>), WCQ, CTQ, WHOQoL-bref, and anthropometric measures according to Cluster 1 and Cluster 2 are presented in Table 2. From Cluster analyses, the participants were classified into Cluster 1 and Cluster 2, being Cluster 1 mainly formed for the patients with lower scores

on the eight factors of the WCQ, and those with higher scores on eight factors of the WCQ were classified into Cluster 2.

There were no significant differences between Cluster 1 and Cluster 2 regarding age, gender, years of disease, BMI, factors of WCQ (distancing and self-control), on WHOQoL-bref (social relationship), and on domains of CTQ: sexual and physical abuses, emotional and physical neglects.

Participants from Cluster 2 had significantly lower scores on physical health, psychological health, environment domains and total scores on the WHOQoL-bref, lower adherence to mobile app, higher scores on the HDRS 17, and higher scores on emotional abuse on the CTQ compared to Cluster 1 participants.

**Table 2.** Socio-demographic characteristics, clinical features, scales, and anthropometrics measures of bipolar outpatients divided into Cluster 1 and Cluster 2 according to scores in WCQ.

Variable	Cluster 1 ( <i>n</i> = 18)	Cluster 2 ( <i>n</i> = 19)	<i>p</i> -value	Cohen's <i>d</i>
Adherent; <i>n</i> (%)	11 (61.1%)	5 (26.3%)	0.03	
Age; mean (SD)	49.17 (9.66)	46.84 (12.82)	0.54	0.21
Female; <i>n</i> (%)	15 (83.3%)	19 (100.0%)	0.11	
Years of disease; mean (SD)	23.61 (11.03)	21.89 (13.74)	0.68	0.14
<i>WCQ</i>				
F1 - Confrontive coping; mean (SD)	7.22 (3.14)	12.47 (3.91)	<0.01	1.52
F2 - Distancing; mean (SD)	8.78 (4.63)	10.00 (5.02)	0.45	0.26
F3 - Self-control; mean (SD)	7.61 (4.35)	9.58 (3.92)	0.16	0.49
F4 - Seeking social support; mean (SD)	12.56 (4.82)	15.89 (4.48)	0.03	0.74
F5 - Accepting Responsibility; mean (SD)	7.67 (2.85)	9.95 (3.31)	0.03	0.76
F6 - Escape-Avoidance; mean (SD)	11.11 (5.55)	15.00 (5.13)	0.03	0.75
F7 - Planful-problem-solving; mean (SD)	7.78 (3.94)	11.26 (4.84)	0.02	0.81
F8 - Positive Reappraisal; mean (SD)	12.67 (3.40)	16.89 (4.54)	<0.01	1.08
<i>WHOQoL-bref</i>				
Physical; mean (SD)	22.76 (3.73)	19.84 (5.01)	0.04	0.66
Psychological; mean (SD)	20.00 (4.19)	15.37 (5.19)	<0.01	1.01
Social relationship; mean (SD)	9.59 (3.56)	8.53 (3.00)	0.32	0.33
Environment; mean (SD)	28.35 (3.89)	25.21 (4.72)	0.03	0.74

Total score; mean (SD)	80.71 (11.99)	68.95 (15.23)	0.01	0.88
<i>CTQ</i>				
Sexual Abuse; mean (SD)	6.53 (4.35)	8.18 (5.60)	0.36	0.34
Physical abuse; mean (SD)	9.06 (4.92)	10.56 (4.63)	0.27	0.32
Emotional abuse; mean (SD)	9.06 (5.57)	13.11 (5.27)	0.01	0.77
Emotional neglect; mean (SD)	9.17 (4.41)	12.39 (5.42)	0.06	0.67
Physical neglect; mean (SD)	9.47 (4.39)	8.83 (4.54)	0.63	0.15
HDRS <sub>17</sub> ; mean (SD)	6.00 (5.10)	11.11 (5.77)	0.01	0.96
BMI; mean (SD)	28.83 (4.23)	33.35 (8.97)	0.09	0.66

Abbreviations: BMI: body mass index; HDRD17: 17-items Hamilton Depression Rating Scale; CTQ Childhood Trauma Questionnaire, WCQ: Ways Coping Questionnaire; WHOQoL-bref: World Health Organization Quality of Life questionnaire

### Childhood trauma correlations

The Pearson's correlations coefficient ( $\rho$ ) calculated for some pair of variables of clusters 1 and 2 are presented on Table 3. The dispersion plots of the significative correlations are shown in Figure 5.

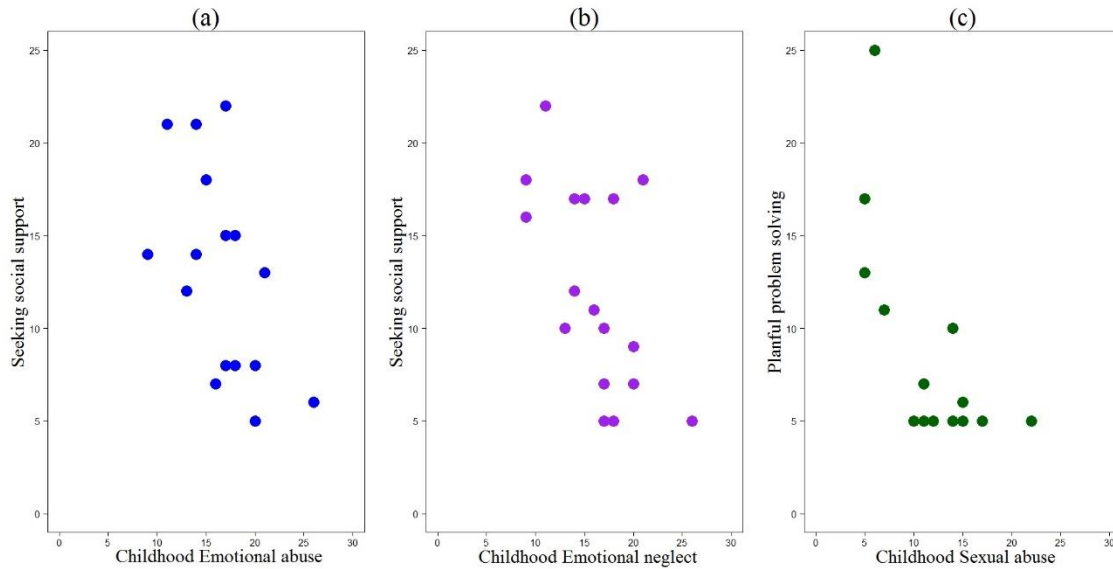
**Table 3.** Pearson's correlations coefficient ( $\rho$ ) for some pair of variables of Clusters 1 and 2 (followed by the p-value of Pearson's correlations coefficient), between two variables (Childhood Trauma Questionnaire and Ways Coping Questionnaire)

Variables CTQ	Variables WCQ	
Emotional abuse	Seeking social support	
	Cluster 1	Cluster 2
	-0.088 ( $p = 0.74$ )	-0.504 ( $p = 0.03$ )
Emotional neglect	Seeking social support	
	Cluster 1	Cluster 2
	-0.286 ( $p = 0.27$ )	-0.534 ( $p = 0.02$ )
Sexual abuse	Planful problem solving	
	Cluster 1	Cluster 2
	-0.161 ( $p = 0.536$ )	-0.672 ( $p < 0.01$ )

Abbreviation: CTQ Childhood Trauma Questionnaire, WCQ: Ways Coping Questionnaire.

As can see in Figure 5, "Childhood Emotional abuse" is negatively correlated with "Seeking social support" on Cluster 2 ( $\rho = -0.504$  with  $p = 0.03$ ; Figure 5a), "Childhood Emotional neglect" is negatively correlated with "Seeking social support" on Cluster 2 ( $\rho = -$

0.534 with  $p = 0.02$ ; Figure 5b), and “Childhood Sexual Abuse” is negatively correlated with “Planful Problem Solving” on Cluster 2 ( $\rho = -0.672$  and  $p < 0.01$ ; Figure 5c). Negative correlations means that high values on CTQ are associated with low values of the WCQ among BD outpatients from Cluster 2.



**Figure 5.** Dispersion plots for the correlated variables of cluster 2 presented on Table 3

## DISCUSSION

### Main outcomes

The study findings revealed significant effects of psychometric properties of the WCQ in BD outpatients with a history of childhood trauma on CTQ. Childhood emotional abuse and childhood emotional neglect domains from CTQ were negatively correlated with seeking social support factor of WCQ. A previous study reported that there might be a relationship between emotional abuse severity and emotional neglect, as well as trauma symptomatology for different levels of perceived social support from families (Evans & Steel, 2013). In addition, in our study, “Childhood sexual abuse” from CTQ was negatively correlated with “Planful problem solving” factor from WCQ. According to Wilson et al. (2012), individuals who experienced childhood sexual abuse have negative long-term consequences in coping strategies and stress management. Sexual abuse affects the control and sense of self the victim, resulting in

insecurity and feelings of fear, guilt, shame and anger. Furthermore, adults with a history of sexual childhood trauma show an increased hypervigilance, anxiety, and reported less interest in participation in community activities, can be exhibit impaired social functioning (Wilson et al., 2012). However, the use of behavioral interventions, after 4 weeks of stress management training, also showed increased Seeking Social Support, Planful Problem Solving and Positive Reappraisal, as well as decreased Escape Avoidance (Wilson et al., 2012). Notwithstanding, other personal characteristics in BD individuals, such as personality and functionality might be affected negatively by impulsivity and positively by adaptive coping strategies (Apaydin & Atagun, 2018).

Regarding quality of life, our study showed that BD outpatients who were included into Cluster 2 and had higher scores on eight factors of the WCQ had significantly lower scores on physical health, psychological health, and environmental domains, and total scores on the WHOQoL-bref. According to our study, those BD outpatients had lower adherence to the digital psychoeducational intervention than the ones included in Cluster 1. Patients in both groups had more than 20 years of disease and were predominantly middle-aged women. Furthermore, our study found higher scores on both the HDRS<sub>17</sub> and emotional abuse on the CTQ among participants of Cluster 2. A previous study showed that BD outpatients who had higher scores on the childhood trauma questionnaire had lower adherence to a digital intervention (Guariente et al., 2022). Nevertheless, another study reported that patients with BD who accepted their diagnosis were more likely to develop adaptive coping strategies, and eliminate negative beliefs about medication, which contributed in BD maintenance treatment (Kabzińska-Milewska et al., 2022).

Our study found that BD outpatients with recurrence, chronicity had to use more coping strategies to be able to deal with exposure to stress. In fact, a report showed that coping styles in patients with chronic disease may lead to more effective coping with everyday stressors

(Hampel et al., 2005). On the other hand, we can suggest that coping styles might be affected by neurofunctional and neurostructural damage associated with a recurrent course of BD (Grassi-Oliveira et al., 2010). In general, most interventions focused on BD outpatients are planned to prevent relapses and, at the same time promote social and functional recovery and a better quality of life. Furthermore, BD is characterized by a vicious circle, in which neuropathological and neuropsychological abnormalities produce inefficient or weak coping mechanisms leading to progressive impairments in coping ability. They also prevent individuals from successfully managing stressful situations, which might increase the negative biological and psychological impacts of the illness in their life (Grassi-Oliveira et al., 2010).

Our study identified that a great number of BD outpatients had experienced a history of childhood maltreatments, and that this fact negatively interfered with coping strategies in BD. As described, our study showed the association between coping styles and childhood adverse history among BD outpatients, as well as its impact on treatment adherence. In general, individuals who reported more physical abuse were more likely to present coping styles and strategies focused on emotional control, which were associated with the cognitive reappraisal of problems and strategies that included the avoidance of coping (Daruy-Filho et al., 2013). Considering that physical, behavioral and emotional development occurs throughout an individual's life history, prolonged exposure to traumatic events in childhood can have a great impact on different areas, especially relational ones and the ways of coping. Although little is known about the specific developmental mechanisms affected by childhood experience, a possible explanation may come from the perceptual and representational systems that children use to recognize social cues, such as facial expressions (Pollak & Sinha, 2002). Pollak e Sinha (2002) suggest that children have complex learning skills, also applied to affective information received from the environment, which can positively or negatively their behavioral adaptation.

However, our study presents some limitations. First, this study includes a small sample size of BD outpatients because it was a convenience clinical sample. Second, childhood trauma was measured through retrospective self-reports of BD individuals. Retrospective self-reports regarding experienced childhood trauma were more likely to have shown some recall bias. Third, BD outpatients were middle-aged (mean age of the sample 47 years old), more female and presented more than 20 years of disease, which might interfere in the poor outcomes. Despite these limitations, the findings of the current study present implications for clinical practice for screening coping strategies and childhood trauma in BD. Due to the impact of childhood trauma on lifetime history, as well as coping styles, healthcare professionals need to investigate and consider this important information during their appointments, encouraging BD patients who had experienced a history of childhood trauma to search social support and develop more adaptative coping strategies. Behavioral interventions in individuals who experienced childhood trauma could increase seeking social support, and planful problem solving (Wilson et al., 2012). Thus, studies that identify trauma are important and should be continued, including investigating protective factors for this population and psychoeducation can be a very effective strategy, even to identify those who need other types of intervention, as a psychotherapy.

In summary, our results suggest that BD outpatients who had higher scores on eight factors of the coping strategies had significantly lower scores on quality of life, lower adherence to mobile app use, more severity of depressive symptoms, and those who have experienced more childhood emotional abuse and neglect were negatively related to seeking social support. Therefore, BD outpatients who experienced more childhood maltreatment and seek interventions to improve treatment adherence might present more adaptative coping strategies.

## **Acknowledgments**

Bipolar outpatients recruited from the Psychiatry Ambulatory at the State University of Londrina (UEL).

### **Conflict of interest**

No conflict of interest

### **Funding**

No funding was received for this study.

### **Author Contributions**

CEA, AMFR, SMGM, RZ and SOVN initiated and conceived the study, collected, analyzed the data, and drafted the manuscript. MRU performed statistical analyses. All the authors analyzed all data of the manuscript, read, and approved the final manuscript.

### **REFERENCES**

- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O. A., Bellivier, F., Melle, I., & Etain, B. (2016). The role of childhood trauma in bipolar disorders. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>
- Agnew-Blais, J., & Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(4), 342–349. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1)
- Apaydin, Z. K., & Atagun, M. I. (2018). Relationship of functionality with impulsivity and coping strategies in bipolar disorder. *Dusunen Adam - The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 31(1), 21–29. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2018310102>
- Audibert, C. E., Reis, A. F., Zazula, R., Machado, R., Guariente, S. M. M., & Nunes, S. O. V. (2022). Development of digital intervention through a mobile phone application as an adjunctive treatment for bipolar disorder : MyBee project. *Clinical EHealth*, 5, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2022.09.001>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)

- Blixen, C., Levin, J. B., Cassidy, K. A., Perzynski, A. T., & Sajatovic, M. (2016). Coping strategies used by poorly adherent patients for self-managing bipolar disorder. *Patient Preference and Adherence*, *10*, 1327–1335. <https://doi.org/10.2147/PPA.S110199>
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Kluwe-Schiavon, B., da Silva Fabres, C., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood maltreatment and coping in bipolar disorder. *Psychology and Neuroscience*, *6*(3), 271–277. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2013.3.05>
- Evans S., Steel, A., D. D. (2013). Child Maltreatment Severity and Adult Trauma Symptoms: Does Perceived Social Support Play a Buffering Role? *Child Abuse Negl*, *37*(11), doi:10.1016/j.chiabu.2013.03.005.
- First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2017). *Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5: SCID-5-CV Versão Clínica* (1st ed.). ARTMED.
- Fleck, M. P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., & Pinzon, V. (2000). Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida ‘WHOQoL-bref’. *Revista de Saúde Pública*, *34*(2), 178–183. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102000000200012>
- Folkman, S., Lazarus, R., Dunkel-Schetter, C., DeLongis, A., Gruen, R. (1986). Dynamics of a Stressful Encounter: Cognitive Appraisal, Coping, and Encounter Outcomes. *Journal of Personality and Social Psychology*, *50*(5), 992–1000. <https://doi.org/10.2135/cropsoci1977.0011183x001700060012x>
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1985). If It Changes It Must Be a Process. Study of Emotion and Coping During Three Stages of a College Examination. *Journal of Personality and Social Psychology*, *48*(1), 150–170. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.48.1.150>
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *186*, 121–125. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
- Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of Bipolar Disorder. *Lancet*, *381*(9878), 867–875. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0.Treatment](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0.Treatment)
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder Bipolar disorder. *Lancet*, *387*(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C. (2006). Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Revista de Saúde Pública*, *40*(2), 249–255. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000200010>
- Grassi-Oliveira, R., Daruy-Filho, L., & Brietzke E. (2010). New perspectives on coping in bipolar disorder. *Psychol Neurosci*. *3*(2),161–165.

<https://doi.org/10.3922/j.psns.2010.2.005>

- Guariente, S. M. M., Reis, A. de M. F., Audibert, C., Reiche, E. M. V., Urbano, M. R., Zazula, R., Moreira, T. A., Machado, R. C. B. R., & Nunes, S. O. V. (2022). The role of childhood trauma, obesity and inflammatory biomarkers in the adherence to a digital intervention among bipolar disorder outpatients: a cluster analyses. *Journal of Affective Disorders Reports*, 10(May), 100412. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100412>
- Hampel, P., Rudolph, H., Stachow, R., Laß-Lentsch, A., & Petermann, F. (2005). Coping among children and adolescents with chronic illness. *Anxiety, Stress and Coping*, 18(2), 145–155. <https://doi.org/10.1080/10615800500134639>
- Hidalgo-Mazzei, D., Mateu, A., Reinares, M., Murru, A., Bonnín, M., Varo, C., Valentí, M., Undurraga, J., Strejilevich, S., Sánchez-moreno, J., Vieta, E., & Colom, F. (2016). Psychoeducation in bipolar disorder with a SIMPLe smartphone application : Feasibility , acceptability and satisfaction. *Journal of Affective Disorders*, 200, 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.042>
- Kabzińska-Milewska, K., Czajeczny, D., & Wójciak, R. W. (2022). Acceptance, coping strategies and health behaviors in bipolar disorder patients taking and not taking lithium carbonate. *Health Psychology Report*, 10(3), 168–176. <https://doi.org/10.5114/hpr.2021.112090>
- Nicholas, J., Larsen, M. E., Proudfoot, J., & Christensen, H. (2015). Mobile apps for bipolar disorder: A systematic review of features and content quality. *Journal of Medical Internet Research*, 17(8). <https://doi.org/10.2196/jmir.4581>
- Pavlickova, H., Varese, F., Smith, A., Myin-Germeys, I., Turnbull, O. H., Emsley, R., & Bentall, R. P. (2013). The Dynamics of Mood and Coping in Bipolar Disorder: Longitudinal Investigations of the Inter-Relationship between Affect, Self-Esteem and Response Styles. *PLoS ONE*, 8(4), 6–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062514>
- Pollak, S.D & Sinha, P. (2002). Effects of early experience on Children's recognition of facial displays of emotion. *Developmental Psychology*. 38(5), 784-791.
- R Core Team. (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing.
- Savóia, M. G., Santana, P. R., & Mejias, N. P. (1996). Adaptação do inventário de Estratégias de Coping<sup>1</sup> de Folkman e Lazarus para o português. *Psicologia USP*, 7(1–2), 183–201.
- WHOQoL Group. (1994). The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQoL). In J. Orley & W. Kuyken (Eds.), *Quality of life assessment: international perspectives* (pp. 41–60). Springer Berlin Heidelberg.
- Wilson, D. R., Vidal, B., Wilson, W. A., & Salyer, S. L. (2012). Overcoming sequelae of

childhood sexual abuse with stress management. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 19(7), 587–593. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2011.01813.x>

5.3 ARTIGO 3: *EXECUTIVE FUNCTION IMPAIRMENT, OBESITY, AND ELEVATED C-REACTIVE-PROTEIN LEVELS AMONG BIPOLAR DISORDER OUTPATIENTS*

**Research Article**

***EXECUTIVE FUNCTION IMPAIRMENT, OBESITY, AND ELEVATED C-REACTIVE-PROTEIN LEVELS AMONG BIPOLAR DISORDER OUTPATIENTS***

**Authors:**

Caroline Encinas Audibert<sup>1</sup>, Robson Zazula<sup>2</sup>, Suzana Maria Menezes Guariante<sup>3</sup>, Adna Moura Reis<sup>1,3</sup>, Mariana Urbano<sup>4</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Health Sciences Graduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Parana, Brazil

<sup>2</sup> School of Medicine, Federal University of Latin American Integration,

<sup>3</sup> Department of Clinical Medicine, Health Sciences Center, Psychiatry Unit, State University of Londrina, Parana, Brazil

<sup>4</sup> Department of Statistics, State University of Londrina, Parana, Brazil

**Corresponding author:**

State University of Londrina

Rodovia Celso Garcia Cid, 445, Km 380 - Campus Universitário, Londrina - Paraná, Brazil

ZIP code: 86057-970.

Email audibert.carol@gmail.com

**Running Title: Cognition, CRP levels, and bipolar disorder**

## ABSTRACT

Cognitive impairment is commonly associated with inflammatory biomarkers, elevated number of episodes, treatment resistance, subclinical depressive symptoms among BD outpatients. The present study aimed to investigate cognitive and functional performance and their relationship with clinical features, anthropometrics measures, quality of life, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP; mg/L) among BD outpatients. BD outpatients were assessed by a sociodemographic and clinical, as well as 17-items Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>), Young Mania Rating Scale (YMRS), and World Health Organization Quality of Life instrument, brief version (WHOQoL-bref). Hs-CRP levels and anthropometric measures were also evaluated. Cognitive and functional performance were evaluated through the Trail-making test part B (TMT-B), Sheehan Disability Scale (SDS), and Perceived Deficits Questionnaire for Depression-5-item. BD outpatients presented subclinical depressive symptoms, increased levels of hs-CRP  $\geq 3$  mg/L, which were associated with worse performance on TMT-B ( $p=0.02$ ), obesity ( $p=0.001$ ), and higher waist circumference ( $p=0.001$ ). A significant negative correlation was also found between lower WHOQoL-bref total score and higher TMT-B score (seconds). This latter correlation was also linked to high hs-CRP. Our study suggests that levels of hs-CRP  $\geq 3$  mg/L may be a possible predictor of cognitive dysfunction, as well as higher BMI and waist circumference in BD and might be benefit with pro-cognitive interventions.

**Keywords:** Bipolar disorder; Cognitive impairment; Obesity; Inflammation, Quality of life.

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a severe and persistent disease, with cognitive and psychosocial dysfunction during its acute and remission phases [6, 21]. Cognitive deficits have been reported during the earliest stages of BD, which are already evident in first episode [5]. Furthermore, the elevation of inflammatory biomarkers levels such as C-reactive protein (CRP) might be associated to the development of cognitive deficits in BD [25]. Inflammation is possibly involved in the pathophysiology of the metabolic syndrome among individuals diagnosed with BD [8]. Previous studies reported that inflammation is associated with cognitive impairment in BD [24, 39]. Cognitive dysfunctions are mainly present in domains such as attention, memory and executive functions that occur in BD, and evidence for pro-cognitive treatment is emerging [26]. Finally, cognitive impairments reported among individuals with BD are common, and might contribute to socio-occupational disabilities [11], as well as poor quality of life [23].

BD has been associated with obesity/overweight and abdominal obesity [22] and higher body mass index (BMI) has been associated with females diagnosed with BD [27]. A previous study reported that obesity predicts decline in executive function among BD individuals during euthymic phase of the disease [10] Although there is evidence that obesity plays an important

role in the development of chronic diseases, a recent meta-analysis reported that either obese or overweight individuals with severe mental disorders might benefit from remote and hybrid psychosocial interventions aiming to improve health measures and weight management [28]. Furthermore, cumulative cardiovascular disease risk has been related to worse cognitive dysfunction in BD [37]. Obesity has also been associated to poorer cognitive outcomes among individuals with BD who presented higher number of depressive episodes [14].

There is a piece of evidence that elevated levels of CRP have been linked with obesity (14) and cognitive impairment in BD [12, 24]. Besides, the cognitive deficits are usually associated with functional impairment in BD also impacting quality of life [41].

Taken together, further investigations are necessary to clarify the link among cognitive dysfunction, obesity, and inflammation in BD. We hypothesized that high hs-CRP levels were related to neurocognitive outcomes. Secondly, we also hypothesized that sociodemographic data clinical features might be related to cognitive and functional performance. Finally, we hypothesized that neurocognitive deficits might be associated with obesity/overweight, lower quality of life, and increased levels of hs-CRP. Therefore, the current study aims to investigate BD outpatients and to examine clinical features, anthropometrics measures, cognitive performance, quality of life, and hs-CRP levels to identify possible associations among those variables.

## **METHOD**

### **Study design**

This is a short extract from a quasi-experimental study that aims to evaluate the use of a psychoeducational mobile app as an adjunctive intervention for BD patients for a 12-week period. The study was conducted at Psychiatric Outpatient Clinic at Clinics Hospital of Londrina State University (UEL), Londrina, Brazil, from August 2019 to March 2020 and was approved by the Ethics Research Committee at UEL number (CAAE 08031919.7.0000.5231), and also registered on the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; UNT number U1111-1233-7336). The original research protocol describing the intervention was originally published by Audibert et al. [1].

### **Participants**

Twenty-one participants either type I or II BD outpatients at maintenance treatment, who were regularly followed by the Psychiatric Outpatient Clinics at UEL participated in the study. All participants underwent Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID) conducted

by trained psychiatrists to confirm BD status. Inclusion criteria were: (a) age between 18 and 65 years-old, (b) either type I or II BD diagnosis. The following exclusion criteria were applied: (a) inflammatory conditions, (b) neurocognitive disorders either compromising the comprehension of study terms and conditions and performance on cognitive tasks, (c) non-affective psychosis diagnosis, (d) either pregnancy or breast feeding, (e) BD diagnosis due to medical conditions, substance/medication induced BD, and (f) other specified or unspecified BD. It is important to highlight that in this cross-sectional study, all participants either who completed or not the intervention were included in the analysis.

### **Clinical assessment**

The following instruments and questionnaires were administered: sociodemographic questionnaire (i.e., age, gender, relationship status, educational background, working status) and clinical data (i.e., estimated illness duration and current psychiatric medication); Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID), aiming to confirm BD status; 17-items Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>) [17], to assess depression severity; Young Mania Rating Scale (YMRS) [38] to assess mania; Sheehan Disability Scale (SDS) to assess functionality, Quality of life was evaluated using a self-report scale, the World Health Organization Quality of Life Instrument, brief version (WHOQoL-bref). All instruments were administered by trained psychiatrists or psychologists.

### **Cognitive function**

Cognitive function was evaluated by *Trail-making test part B (TMT-B)* [30, 31], which aims to assess processing speed and mental flexibility. During test administration, BD outpatients who participated in the study were required to draw lines connecting consecutively numbers and letters (TMT-B). The time is recorded in seconds to complete the task; therefore, higher scores reveal greater impairment [32]. The TMT-B measures the executive function domain, which has been identified as a core deficit in BD. Perceived cognitive function was also investigated using the 5-item version (PDQ-D-5) brief patient-rated scale [19].

### **Anthropometric measurements**

Body mass index (BMI) was calculated from the ratio of body weight (kilograms, kg) divided by height squared (meters, m<sup>2</sup>). BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  were considered obese. The waist circumference (WC, cm) was measured during expiration, in a standing and relaxed position, at the midline between the lower costal margins and the iliac crest parallel to the floor.

### Laboratory assessment

Standard vacutainer blood collection tubes (BD; Becton, Dickinson and Company) were used. Approximately 20 ml of blood was drawn from each participant at a single collection in the morning after overnight fasting from 12 to 14 hours. Serum concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP; mg/L) levels were measured by an immunonephelometry system on a BNII analyzer (Siemens® System BNTM II, Deerfield, IL, USA).

### Statistical analyses

Raw data were used in the analysis. Participants were split into two groups based on CRP levels (BD with CRP < 3 mg/L or  $\geq$  3 mg/L). Comparisons between groups were made to identify differences in sociodemographic, clinical, and cognitive data, as well as anthropometric measures. All continuous variables were tested for violation of statistical assumptions. T-tests were used when the assumptions were attended, and Wilcoxon signed rank tests were used when they were not attended. Chi-square test or Fisher exact test were used for qualitative variables was. A linear regression was also fitted. The statistical significance level considered was 0.05 and the analysis were performed using the statistical software R Core Team [29].

## RESULTS

### Sample characteristics

Demographic and clinical characteristics in BD with hs-CRP < 3 mg/L or  $\geq$  3 mg/L are summarized in **Table 4**. There were no significant differences in BD with hsCRP < 3 mg/L or  $\geq$  3 mg/L regarding with age, gender, years of education, years of disease, and marital status.

There were significant differences between BD with hs-CRP < 3 mg/L and  $\geq$  3 mg/L on TMT-B for time spending during the task, in which higher scores were found among BD outpatients presented higher levels of CRP ( $p < 0.02$ ). There were also significant differences between for hs-CRP levels ( $p=0,001$ ), and waist circumference ( $p= 0.001$ ). In the group of BD with hs-CRP  $\geq$  3 mg/L was found BMI of 34.7, it falls within the obesity when BMI of  $30 \geq$  kg/m<sup>2</sup> as considers obese.

There were no significant differences between groups for HDRS<sub>17</sub>. However, it is important to note that both groups showed HDRS<sub>17</sub> score higher than seven, which means that most of BD outpatients might present subclinical depressive symptoms. There were no significant differences between groups for YMRS score.

**Table 4.** Comparison of demographic and clinic characteristics between groups according to hs-CRP levels in BD outpatients

Variables	hs-CRP < 3 mg/L (n=11)	hs-CRP ≥ 3mg/L (n=10)	p-value
Age, mean (SD)	46.55 (14.59)	48.20 (9.55)	0.76
<b>Gender (%)</b>			
Female	9 (81.8%)	10 (100.0%)	0.48
Male	2 (18.2%)	0 (0.0%)	
Years of education, mean (SD)	14.00 (2.72)	12.40 (4.93)	0.36
Years of disease, mean (SD)	21.00 (13.86)	25.50 (12.90)	0.45
TMT- B seconds, mean (SD)	46.21 (37.43)	78.00 (48.11)	0.02*
HDRS <sub>17</sub> mean, (SD)	8.18 (6.01)	9.13 (6.44)	0.75
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	26.87 (3.92)	34.79 (8.58)	0.01*
W. C., cm, mean (SD)	92.90 (12.09)	108.80 (14.40)	0.01*
<b>Marital Status; n (%)</b>			
Single	4 (36.4%)	3 (30.0%)	0.72
Stable relationship	7 (63.6%)	5 (50.0%)	
Divorced/ Widower	0 (0.0%)	2 (20.0%)	
YMRS, mean (SD)	1.13 (1.46)	0.17 (0.41)	0.17

Abbreviations: BMI: Body Mass index; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; HDRS<sub>17</sub>: 17 item Hamilton Depression Rating Scale; SD: standard deviation; TMT- B; Trail Making Test – part B; YMRS: Young Mania Rating Scale; WC: waist circumference

\*p-value obtained in the ANOVA or Kruskal-Wallis test for the quantitative variables or Chi-square test or Fisher exact test for the qualitative variables

To assess the perceived cognitive deficits, the PDQ-5 were administered. There were no differences between groups for perceived problems with memory, attention, or concentrations during the seven days prior data collection. However, the group with hs-CRP ≥ 3mg/L (i.e., greater levels of inflammation) scoring higher compared to the group with hs-CRP < 3mg/L (i.e., lower levels of inflammation; Table 5).

**Table 5.** Perceived deficit according to PDQ-5 between groups according to hs-CRP levels in BD outpatients

How often did you	hs-CRP < 3mg/L (n=11)	hs-CRP ≥ 3 mg/L (n=10)	p-value
Have trouble getting things organized? PDQ1, mean-SD	2.00 (1.41)	2.80 (1.55)	0.21
Have trouble concentration on what you were reading? PDQ2, mean SD	2.82 (1.17)	2.90 (1.79)	0.52

Forget the date unless you looked it up? PDQ3, mean, SD	1.82 (1.08)	2.10 (1.23)	0.65
Forget what you talked about after a telephone conversation PDQ4, mean,SD	2.27 (0.87)	2.40 (1.51)	0.82
Feel like your mind went totally blank? PDQ5, mean, SD	2.00 (1.26)	1.80 (1.81)	0.78

Abbreviations: BD: bipolar disorder; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; PDQ-D5: Perceived deficits questionnaire-depression

\*p-value obtained in the ANOVA or Kruskal-Wallis test for the quantitative variables

Regarding SDS and working status, used to assess functionality, there were no significant differences between groups, but the group with hs-CRP  $\geq$  3mg/L (i.e., greater levels of inflammation) scored higher compared to the group with hs-CRP  $<$  3mg/L (i.e., lower levels of inflammation; see Table 6)

**Table 6.** Functioning between groups according to hs-CRP levels in BD outpatients

Variables	hs-CRP $<$ 3mg/L (n=11)	hs-CRP $\geq$ 3 mg/L (n=10)	p-value
<b>SDS</b>			
Sheehan Work $\leq$ 6; n (%)	6 (55.5%)	6 (60.0%)	0.99
Sheehan Work $>$ 6; n (%)	5 (45.5%)	4 (40.0%)	
Sheehan Social Life $\leq$ 6; n (%)	7 (63.6%)	4 (40.0%)	0.37
Sheehan Social Life $>$ 6; n (%)	4 (36.4%)	6 (60.0%)	
Sheehan Home responsibilities $\leq$ 6; n (%)	7 (63.6%)	7 (70.0%)	0.99
Sheehan Home responsibilities $>$ 6; n (%)	4 (36.4%)	3 (30.0%)	
Work absences (last 30days); mean (SD)	5 (10.69)	0 (0.00)	0.30
Unproductive days (last 30 days); n (%)			0.42
Never	2 (18.2%)	2 (20.0%)	
Sometimes	5 (45.5%)	4 (40.0%)	
Often	2 (18.2%)	2 (20.0%)	
Very often	0 (0.0%)	2 (20.0%)	
Always	2 (18.2%)	0 (0.0%)	
<b>Work Status; n (%)</b>			0.60
Employed	6 (54.5%)	3 (30.0%)	

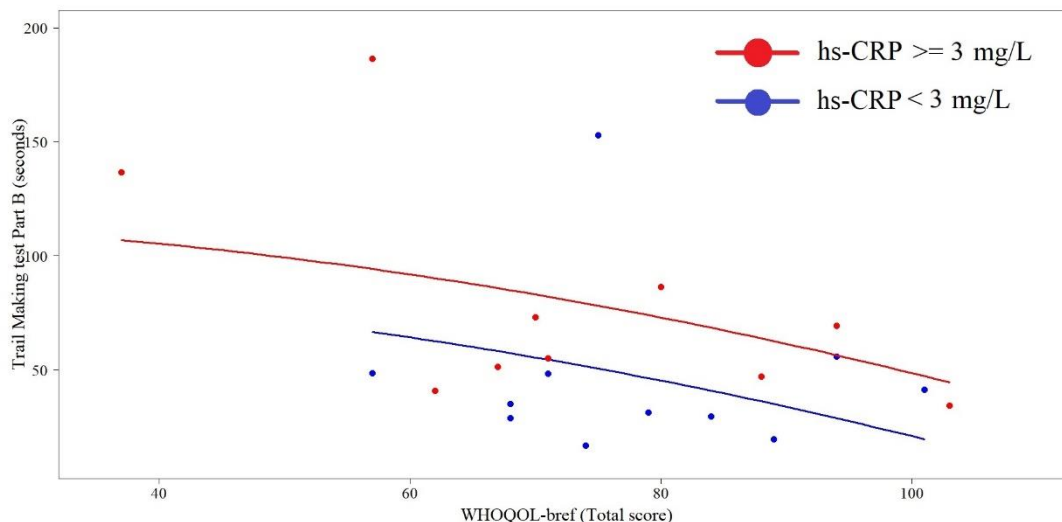
Unemployment	3 (27.3%)	4 (40.0%)
Disability-payment	2 (18.2%)	1 (10.0%)
Retired	0 (0.0%)	2 (20.0%)

Abbreviation: SDS: Sheehan disability scale, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; SD; standard deviation

P-value was used Chi-square test or Fisher exact test for the qualitative variables

### Relationship among quality of live and cognitive performance and hs-CRP

Significant negative correlation was found was found between TMT-B score (seconds) and WHOQoL-bref total score, with the value of -0.4459724 and p-value 0.02545, with TMT-B score (seconds) more elevated in outpatients with BDD linked to high hs-CRP. A linear regression model was fitted considering TMT-B score as response variable and WHOQoL-bref total score in BD with hs-CRP < 3 mg/L or  $\geq$  3 mg/L as explanatory variables (**Figure 6**).



**Figure 6.** Relationship among cognitive performance with quality of live and hs-CRP hs-CRP  $\geq$  3mg/L. or hs-CRP < 3mg/L. The y axis denotes the number of scores on TMT /part B that requires to complete the task, therefore higher scores reveal greater impairment.

## DISCUSSION

The current study highlights the importance of investigating the association between inflammation and cognitive dysfunction among BD outpatients. This research splitted BD outpatients into groups based on their hs-CRP levels. Our findings indicated that those BD

outpatients, either type I or II, who had higher levels of hs-CRP  $\geq 3$  mg/L presented worse cognitive outcomes on TMT-B, as well as obesity and elevated waist circumference. Our study is aligned with another study from a clinical sample that demonstrated an association between high CRP ( $\geq 5$  mg/L) and poor cognitive function among BD outpatients [9]. Therefore, higher levels of CRP might be considered as a predictor of neurocognition decline among individuals diagnosed with BD [24]. Moreover, a previous study reported that hs-CRP  $> 3$  mg/L levels were linked with higher levels of leptin and higher BMI in outpatients with treatment-resistant depression, as identified in our sample [8], and CRP concentrations were moderately increased in bipolar depression patients with higher BMI [15]. Furthermore, another study reported that higher BMI predicted a cognitive decline on executive function on TMT-B performance in BD [10].

An important contribution of the present study is the fact that we found a negative correlation between greater cognitive dysfunction on TMT-B scores (time in seconds) and poorer WHOQoL-bref on total scores linked to high hs-CRP levels. TMT Part B is a assessment toll that aims to identify deficits in cognitive flexibility [18]. Additionally, it is important to highlight that cognition dysfunction, functional impairment and worse quality of life were more associated with BD than major depression disorder [41].

The inflammatory process of cognitive impairment in BD could be related to several biomarkers. Actually, a study reported that elevated levels of inflammatory biomarkers such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble TNF receptors 1 (sTNFR1) and 2 (sTNFR2) were associated with cognitive deficit in BD outpatients [40]. In fact, a previous study reported that inflammatory mechanisms impair especially executive function, which may contribute to the pathophysiology of cognitive-affective dysregulation in the euthymic BD patients [36]. There is also another study that reported associations among reduced middle frontal cortex, increased TNFR1 levels and executive dysfunction, in first-episode affective disorders [7]. As described before, our study linked elevated levels of hs-CRP with cognitive impairment and lower quality of life in BD.

This study also evaluated relationships between inflammation and other relevant clinical features. BD outpatients whose levels of hs-CRP  $\geq 3$  mg/L presented slightly higher scores for each subscale of perceived deficits questionnaire-depression (PDQ-D5). In our study, the inflammatory process presented no differences in impairment functioning in BD outpatients. Additionally, no difference was found among BD outpatients who had more than 20 years since first episode. Cognitive deficits might persist during euthymia and may represent markers of chronic progression and unfavorable prognosis in bipolar depression [33]. A study reported that

BD is a progressive condition, and the delay in diagnosis as well as inappropriate treatment can result in recurrence of mood episodes, persistent subthreshold symptoms, development of comorbidities, and progression of the disease with cognitive impairment and functional decline, and neurotrophic factors as a molecular mechanism to explain the decreased cellular plasticity [34]. Finally, there are other modifiers that might worsen the BD course: a study identified that BD outpatients who experienced more childhood maltreatments presented lower adherence to a digital intervention, as well as higher BMI and increased levels of hs-CRP [16].

Neurocognitive dysfunction in BD seems to be multifactorial, where a series of clinical factors has been suggested to exert some effect, direct or indirectly, on cognitive performance. Prior studies reported factors that could contribute to cognitive deficits in BD, including illness duration, number of episodes, pharmacological treatments, subclinical depressive symptoms and comorbidity [4, 35]. Obesity and high waist circumference contribute to metabolic syndrome in BD and thus, factors such as psychotropic medications, lifestyle and behavioral patterns, comorbid substance use, sedentary behavior, reward systems that control food seeking might be considered [13]. However, studies also reported that overweight/obesity was found in drug-naïve patients with BD [20], and cognitive impairment was found in first episode of BD [5].

Moreover, there are several pathways that provide the understanding of the interrelations between adiposity and inflammation that predict cognitive impairment in BD outpatients. The increased levels of hs-CRP and consequently the increased inflammatory state could be associated with cognitive dysfunction due to the decrease in the neurotrophic factors, such as Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), which may lead to apoptosis and neuronal death [3]. Elevated inflammatory biomarkers may contribute to the development and/or exacerbation of the comorbid medical conditions in BD, which in turn, might contribute to neuroprogression of BD [2].

Furthermore, the implication of this study for clinical practice is to identify the relationship between inflammation on cognition. Bringing patients to a stable mood and preventing relapses might act to reduce cognitive dysfunction in BD outpatients and increase adherence to treatment and healthy lifestyle. According to the literature, treatment adherence in BD outpatients could be improved using digital psychoeducation intervention with different strategies, like mobile application, as an adjunctive treatment [1]. Finally, screening cognitive impairment in BD could result in a more frequently use of multimodal interventions for cognitive improvements [26].

There are limitations to be considered in the present study. First, the findings of the study might be related to the small sample size and consequent reduction in power. Second, all BD outpatients had recurrent mood episodes, many years of illness duration and were taking psychiatric medications, such as mood stabilizers and antipsychotics, and many of them had subclinical depressive symptoms that could also contribute to cognitive decline and obesity. Finally, a cross-sectional design causality could not be determined.

Taken together, these findings suggest that levels of hs-CRP  $\geq 3$  mg/L may be a possible predictor of cognitive dysfunction, as well as obesity and high waist circumference in outpatients with BD. This study supports that elevated CRP levels and obesity might be associated with cognitive impairment in BD outpatients. Our findings have added salience in light for clinical practice that BD outpatients who have recurrent mood episodes and many years of illness duration are associated with cognitive impairment, obesity, and high levels of CRP. Future research should include larger samples and other designs, as well as highlight the importance of screening for cognitive impairment, levels of hs-CRP, obesity, and high waist circumference, thus provide interventions to improve cognitive deficits and promote healthy lifestyle among BD outpatients.

**Role of funding source:** This study did not receive any specific grant or financial support.

**Declarations:** The present study was approved by Ethics Research Committee at UEL number (CAAE 08031919.7.0000.5231), and also registered on the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC; UNT number U1111-1233-7336).

**Conflict of Interest Disclosures:** None reported. No affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Author Contributions:** SOVN initiated and conceived the study, analyzed the data, and drafted the manuscript. CA, RZ, SMMG, AMFR, and SOVN collected the data and were involved in planning the study. MRU performed statistical analyses. All authors contributed to the preparation of the manuscript and the interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

**Acknowledgements**

The authors thank patients with bipolar disorder recruited from ambulatory at the Londrina State University, Paraná, Brazil.

## REFERENCES

1. Audibert CE, Reis AF., Zazula R., Machado R., Guariente SMM., Nunes SOV. Development of digital intervention through a mobile phone application as an adjunctive treatment for bipolar disorder: MyBee project. *Clinical EHealth*. 2022; 5: 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2022.09.001>
2. Barbosa IG., Bauer ME., Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression. *Neural Plasticity*. 2014: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/360481>
3. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2014; 56(1): 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.017>
4. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry*. 2017; 16(3): 236–244. <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
5. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophrenia Bulletin*; 2015; 41(5): 1095–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
6. Carvalho A, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2020; 383: 58–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
7. Chen MH, Kao ZK, Chang WC, Tu PC, Hsu JW, Huang KL, et al. Increased Proinflammatory Cytokines, Executive Dysfunction, and Reduced Gray Matter Volumes In First-Episode Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 274: 825–831. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.158>
8. Congio AC, Norcia M, Urbano MR, Verri WA, Vargas Nunes SO. Association of clinical features and biomarkers with treatment-resistant depression. *Neurology Psychiatry and Brain Research*. 2020; 36(July 2019): 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.02.004>
9. Congio A, Urbano, MR., Soares MRZ, Nunes, S. Cognitive impairment , childhood trauma , sedentary behaviour , and elevated C-reactive protein levels in major affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2022; 155(March): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.052>
10. Dalkner N, Bengesser S, Birner A, Rieger A, Seebauer J, Platzer M, et al. Body Mass Index Predicts Decline in Executive Function in Bipolar Disorder: Preliminary Data of

- a 12-Month Follow-up Study. *Neuropsychobiology*. 2021; 80(1): 1–11. <https://doi.org/10.1159/000505784>
11. Depp C, Mausbach B. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14(3): 217–226. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x>. Meta-Analysis
  12. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 150(2): 456–459.
  13. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder center for Pennsylvanians. *Bipolar Disorders*. 2005; 7(5): 424–430. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00234.x>
  14. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(1): 112–117. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.112>
  15. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves CA, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016; 3(12): 1147–1156. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30370-4)
  16. Guariente SMM, Reis AMF, Audibert C, Reiche EMV, Urbano MR, Zazula R, et al. The role of childhood trauma, obesity and inflammatory biomarkers in the adherence to a digital intervention among bipolar disorder outpatients: a cluster analyses. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2022; 10(May); 100412. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100412>
  17. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960; 23: 56–62.
  18. Kortte KB, Horner MD, Windham WK. The trail making test, Part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*. 2002; 9(2): 106–109. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0902\\_5](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0902_5)
  19. Lam RW, Lamy FX, Danchenko N, Yaras A, White MK, Rive B, et al. Psychometric validation of the perceived deficits questionnaire-depression (PDQ-D) instrument in US and UK respondents with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14: 2861–2877. <https://doi.org/10.2147/NDT.S175188>
  20. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2008; 110(1–2): 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.233>
  21. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al.

- Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161(2): 262–270. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
22. McElroy SL, Keck PE. Obesity in bipolar disorder: An overview. *Current Psychiatry Reports*. 2012; 14(6): 650–658. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0313-8>
  23. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005; 3: 1–17. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-72>
  24. Millett CE, Perez-Rodriguez M, Shanahan M, Larsen E, Yamamoto HS, Bukowski C, et al. C-reactive protein is associated with cognitive performance in a large cohort of euthymic patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. 2019; 26: 4096–4105. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0591-1>.
  25. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophrenia Research*. 2018; 192: 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.015>
  26. Miskowiak KW, Seeberg I, Jensen MB, Balanzá-Martínez V, Del Mar Bonnin C, Bowie CR, et al. Randomised controlled cognition trials in remitted patients with mood disorders published between 2015 and 2021: A systematic review by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disorders*. 2022; 24(4): 354–374. <https://doi.org/10.1111/bdi.13193>
  27. Moraes JB, Maes M, Barbosa DS, Ferrari TZ, Uehara MKS, Carvalho AF, et al. Elevated C-reactive Protein Levels in Women with Bipolar Disorder may be Explained by a History of Childhood Trauma, Especially Sexual Abuse, Body Mass Index and Age. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2017; 16(4). <https://doi.org/10.2174/1871527316666170407151514>
  28. Oliveira , A.C.N., Guariente, S. M M., Zazula, Robson, Mesas A., Oliveira, CEC., Reiche, E., & Nunes, S. O. V. (2022). Hybrid and Remote Psychosocial Interventions Focused on Weight and Sedentary Behavior Management Among Patients with Severe Mental Illnesses: a Systematic Review. *Psychiatric Quarterly*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s11126-022-09994-3>
  29. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2022.
  30. Reitan RM. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*. 1955; 19(5): 393–394. <https://doi.org/10.1037/h0044509>
  31. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. 1958; 8: 271–276.

32. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation (4th ed.), 1985.
33. Sanches M, Bauer IE, Galvez JF, Zunta-Soares GB, Soares JC. The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder. *American Journal of Therapeutics*. 2015; 22(6): 477–486. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000120>
34. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR., et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020; 42(5): 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
35. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017; 20(8): 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
36. Tseng HH, Chang HH, Wei SY, Lu TH, Hsieh YT, Yang YK, et al. Peripheral inflammation is associated with dysfunctional corticostriatal circuitry and executive dysfunction in bipolar disorder patients. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021; 91(September): 695–702. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.010>
37. Van Rheenen TE, McIntyre RS, Balanzá-Martínez V, Berk M, Rossell SL. Cumulative Cardiovascular Disease Risk and Triglycerides Differentially Relate to Subdomains of Executive Function in Bipolar Disorder; preliminary findings. *Journal of Affective Disorders*. 2021; 278: 556–562. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.104>
38. Young R C, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*. 1978; 133(11): 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
39. Zazula R, Dodd S, Dean OM, Berk M, Bortolasci CC, Verri WA, et al. Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2021; 0(0): 1–16. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1925152>
40. Zazula R, Dodd S, Dean OM, Berk M, Bortolasci CC, Verri WA, et al. Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2022; 23(1): 67–77. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1925152>
41. Zazula R, Mohebbi M, Dodd S, Dean OM, Berk M, Vargas HO, et al. Cognitive Profile and Relationship with Quality of Life and Psychosocial Functioning in Mood Disorders. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2021; 37(2): 376–389. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab054>

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TB é caracterizado por um círculo vicioso, no qual anormalidades neuropatológicas e neuropsicológicas produzem mecanismos de enfrentamento ineficientes que impedem o indivíduo de gerir com sucesso situações de estresse, podendo aumentar os impactos biológicos e psicológicos negativos da doença na vida da população acometida por esse transtorno (46). Os resultados observados no artigo 2 evidenciam a importância da compreensão da relação entre a vivência do trauma na infância e o repertório de estratégias de enfrentamento do estresse de pacientes com TB. Neste estudo a experiência de trauma na infância interferiu negativamente nas estratégias de enfrentamento do estresse empregadas por pacientes com TB, de modo que o abuso emocional, assim como a negligência emocional na infância foram negativamente correlacionados com a busca de apoio social. Esse dado mostra que a história de aprendizagem individual exerce grande influência na construção de crenças, na identificação, compreensão e expressão de sentimentos próprios (140,157), bem como na identificação e avaliação de reações emocionais das pessoas ao seu redor (140). Desse modo, o foco de intervenções comportamentais para pacientes com TB pode estar em aumentar a busca de apoio social, pela aprendizagem de comportamentos pró-sociais em uma relação de confiança entre terapeuta-paciente, assim como no ensino de estratégias de planejamento de solução de problemas, repertório necessário para um melhor manejo do estresse. Destaca-se também que ao se avaliar a história de um paciente com TB deve-se considerar todos os tipos de traumas sofridos, como os abusos físicos, sexuais e emocionais, as negligências emocionais e físicas. Nesse sentido, nosso estudo detectou que a negligência emocional e o abuso emocional, muitas vezes menos identificados, afetam o repertório de *coping* de pessoas com TB, podendo interferir em seu modo de perceber os eventos estressores, experimentar a socialização e escolher estratégias de solução de problemas.

No que tange à performance cognitiva de pacientes com TB, tema do artigo 3, os resultados demonstraram que níveis de PCR-hs  $\geq 3$  mg/L podem ser um possível preditor de disfunção cognitiva, assim como obesidade e circunferência da cintura elevada. Nossos resultados indicam que a melhora da performance cognitiva pode levar a um melhor funcionamento e melhor qualidade de vida dos pacientes com TB. Um grande desafio do tratamento de TB é alcançar a recuperação funcional e social do paciente. A prevenção da recaída por meio de tratamento profilático adequado e psicoeducação pode ajudar a reduzir o comprometimento cognitivo dos pacientes. Além disso, intervenções precoces podem prevenir

a neuroprogressão do TB e preservar a neurocognição desde o início da doença, favorecendo melhores resultados funcionais.

As implicações na prática clínica desses resultados incluem a oportunidade de identificar em pacientes com TB, o déficit de estratégias de *coping* adaptativas, como a resolução planejada de problemas ou a busca de suporte social e profissional, que favoreceriam um melhor curso clínico da doença, bem como os mecanismos inflamatórios envolvidos na performance cognitiva dessa população, o que aponta para a necessidade de intervenções clínicas que considerem essas especificidades.

Estudos que utilizaram recursos digitais, como um aplicativo de celular, em intervenções psicoeducativas foram concebidos e executados em países desenvolvidos, com resultados eficazes no aumento da adesão ao tratamento e redução na frequência de recaídas. Já em países em desenvolvimento, como o Brasil, não foram encontrados estudos nessa mesma linha em andamento, o que motivou este estudo piloto.

No entanto, a intervenção psicoeducativa digital por meio do uso de um *app* não ocorreu de maneira completa, como foi planejada e descrita no artigo 1. Devido à baixa adesão ao uso do *app* e evasão do estudo entre a fase basal e a coleta de dados em tempo 1, além da pandemia da COVID-19 não foi possível realizar toda a coleta de dados da segunda etapa nem iniciar a terceira etapa, inicialmente pensadas. Nesse sentido, o uso de um aplicativo para intervenção psicoeducacional como foi pensado nesse trabalho não teve a contribuição esperada.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, incluiu um pequeno tamanho de amostra de pacientes ambulatoriais com TB, porque foi uma amostra clínica de conveniência. Em segundo lugar, o trauma infantil foi medido retrospectivamente por meio de autorrelatos dos pacientes em questão. Autorrelatos retrospectivos sobre experiências de trauma na infância podem ter interferências de algum viés de memória. Embora a percepção do paciente de uma experiência possa ter grande relevância na prática clínica para a condução de intervenções, na pesquisa é uma variável a ser considerada. Em terceiro lugar, os pacientes ambulatoriais com TB eram de meia-idade (idade média da amostra de 47 anos), mais do sexo feminino e apresentavam mais de 20 anos de doença, o que possivelmente teve influência sobre os resultados obtidos. Por fim, trata-se de um estudo quase-experimental, com limitações no controle de variáveis. Apesar dessas limitações, os achados apresentam implicações para a prática clínica bem como direcionamento para estudos futuros nessa área, considerando-se o impacto do trauma infantil na história da vida, bem como nos estilos de enfrentamento, de forma que se mostra relevante a investigação por profissionais de saúde,

durante suas consultas, de tais questões e o incentivo pela busca de apoio social de pacientes com TB, a partir do desenvolvimento de relações de confiança e intimidade.

Espera-se que pesquisas futuras possam direcionar novas intervenções psicossociais digitais adjuvantes, que possibilitem o aumento da adesão ao tratamento pelo paciente com TB, bem como motivem para um estilo de vida saudável, abordem os aspectos emocionais e comportamentos associados à obesidade e ao sobrepeso, que contribuem para o déficit cognitivo, e auxiliem no manejo do estresse cotidiano. Para essas pesquisas sugere-se considerar características comuns à população com TB, mensurando tempo de adesão ao uso do recurso, a partir da curva de acessos, e a constância desse comportamento, a fim de propor intervenções mais específicas, em um período que ainda mantenha o engajamento da amostra e identifique que consequências podem manter esse engajamento. Além disso a psicoeducação precisa ser pautada em práticas baseadas em evidências, que demonstrem melhora do paciente, como o ensino e prática da atenção plena, por meio de técnicas de *mindfulness*, que colaboram com a tolerância de desconfortos emocionais, o reconhecimento precoce de sintomas e favorecem a emissão de comportamentos pró-saúde, focando o controle de ações, não de sentimentos; ou ainda atividades que favoreçam a recuperação cognitiva. Identificamos também que outros pontos que poderiam favorecer a adesão ao uso de um aplicativo seriam a utilização de vídeos, não apenas de textos psicoeducacionais, a utilização de canais abertos de comunicação e, para a população estudada, a realização de encontros presenciais, com a finalidade de troca e esclarecimento de dúvidas. É relevante reconhecer o potencial do recurso digital como ferramenta de psicoeducação que pode auxiliar não apenas no tratamento do TB, mas de transtornos psiquiátricos em geral.

## REFERÊNCIAS

1. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry*. 2017;16(3):236–44. doi: 10.1002/wps.20441
2. Depp C, Mausbach B. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2012;14(3):217–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x>
3. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:1–17. doi: <https://doi.org/10.1186%2F1477-7525-3-72>
4. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):670–80. doi: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
5. Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2014;9(4):e91936. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091936>
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Am Psychiatr Assoc. 2013;991.
7. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;149(1–3):247–52. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.036>
8. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:121–5. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
9. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(6):427–34. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x>
10. Bridi KPB, Loredou-Souza ACM, Fitjman A, Moreno MV, Kauer-Sant’anna M, Ceresér KMM, et al. Differences in coping strategies in adult patients with bipolar disorder and

- their first-degree relatives in comparison to healthy controls. *Trends Psychiatry Psychother.* 2018;40(4):318–25. doi: <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0140>
11. Lam D, Wong G, Sham P. Prodromes, coping strategies and course of illness in bipolar affective disorder - A naturalistic study. *Psychol Med.* 2001;31(8):1397–402. doi: <https://doi.org/10.1017/s003329170100472x>
  12. Carvalho A, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *N Engl J Med.* 2020;383:58–66. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmra1906193>
  13. 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):1095–104. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
  14. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2007;31(4):952–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.02.018>
  15. Millett CE, Perez-Rodriguez M, Shanahan M, Larsen E, Yamamoto HS, Bukowski C, et al. C-reactive protein is associated with cognitive performance in a large cohort of euthymic patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2019; <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0591-1>. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0591-1>
  16. Congio AC, Rossaneis AC, Verri WA Jr, Urbano MR, Nunes SOV. Childhood trauma, interleukin-17, C-reactive protein, metabolism, and psychosocial functioning in bipolar depression. *J Affect Disord Reports.* 2022;9(May):100357. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100357>
  17. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, Woldeyohannes HO, et al. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *Int J Psychiatry Med.* 2012;43(2):165–77. doi: <https://doi.org/10.2190/pm.43.2.e>
  18. Congio AC, Urbano MR, Soares MRZ, Nunes SOV. Cognitive impairment , childhood trauma , sedentary behaviour , and elevated C-reactive protein levels in major affective disorders. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2022;155(March):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.052>
  19. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10265):1841–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)

20. Audibert CA, Reis, A F, Zazula R, Machado R, Guariente SMM, Nunes SOV. Development of digital intervention through a mobile phone application as an adjunctive treatment for bipolar disorder : MyBee project. *Clin eHealth* [Internet]. 2022;5:72–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2022.09.001>
21. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020;22(8):805–21. doi: <https://doi.org/10.1111/bdi.13036>
22. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England). 2016;388:1063–58. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31460-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31460-x)
23. Goossens PJJ, Knoppert-van der Klein EAM, van Achterberg T. Coping Styles of Outpatients With a Bipolar Disorder. *Arch Psychiatr Nurs*. 2008;22(5):245–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2007.07.001>
24. Greenhouse WJ, Meyer B, Johnson SL. Coping and medication adherence in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;59(3):237–41. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00152-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00152-4)
25. World Health Organization (WHO) 2019. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision [Internet]. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10Th Revision*. 2016. p. 2016. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F60-F69>
26. Bonnín C., Reinares M., Martínez-Arán A., Jiménez E., Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L V. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(8):467–77. doi: <https://doi.org/10.1093%2Fijnp%2Fpyz018>
27. Miskowiak KW, Seeberg I, Jensen MB, et al. Randomised controlled cognition trials in remitted patients with mood disorders published between 2015 and 2021: A systematic review by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord*. 2022;24(4):354–74. doi: <https://doi.org/10.1111/bdi.13193>
28. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):224–32. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x>

29. Lima I, Peckham AD, Johnson SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2018;59:126–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.11.006>
30. Fourrier C, Singhal G, Baune BT. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS Spectr*. 2019;24(1):4–15. doi: <https://doi.org/10.1017/s1092852918001499>
31. Colom F, Lam D. Psychoeducation: Improving outcomes in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2005;20(5–6):359–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.06.002>
32. Aultman, JM. Psychiatric Diagnostic Uncertainty: Challenges to Patient-Centered Care. *AMA J Ethics*. 2016;18(6):579–86. doi: [10.1001/journalofethics.2016.18.6.ecas2-1606](https://doi.org/10.1001/journalofethics.2016.18.6.ecas2-1606)
33. Garcia BN, Melgaço TRP TA. Perspectivas epidemiológicas, clínicas e terapêuticas do transtorno bipolar em comorbidade com o uso de drogas: revisão de literatura em língua portuguesa. *Debates em Psiquiatr*. 2022;12:1–23. doi: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.277>
34. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10027):1561–72. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
35. Lima RC, Rodrigues ALS GE. Diagnósticos diferenciais do transtorno bipolar. In: *Conceitos clínicos e abordagens terapêuticas*. 2018. p. 83–94.
36. Passos PCS, Pinheiro AHL DP. Psicoeducação no tratamento do transtorno bipolar. In: *Transtorno bipolar do espectro ao DSM*. 2020. p. 329-339.
37. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873–904. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
38. Antoniazzi AS, Dell’Aglia DD, Bandeira DR. O conceito de coping: uma revisão teórica. *Estud Psicol*. 1998;3(2):273–94. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-294X1998000200006>
39. Savóia MG, Santana PR, Mejias NP. Adaptação do inventário de Estratégias de Coping<sup>1</sup> de Folkman e Lazarus para o português. *Psicol USP*. 1996;7(1–2):183–201. doi: <https://doi.org/10.1590/S1678-51771996000100009>

40. Folkman S, Lazarus R. An Analysis of Coping in a Middle-Aged Community Sample. *J Health Soc Behav* [Internet]. 1980;21:219–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.018>
41. Grassi-Oliveira R, Daruy-Filho L, Brietzke E. New perspectives on coping in bipolar disorder. *Psychol Neurosci*. 2010;3(2):161–5. doi: <https://doi.org/10.3922/j.psns.2010.2.005>
42. Lazarus R. FS. *Stress Appraisal and Coping*. Springer Publishing Company, 1984.
43. Endler NS, Parker JDA. Multidimensional Assessment of Coping: A Critical Evaluation. *J Pers Soc Psychol*. 1990;58(5):844–54. doi: <https://doi.org/10.1037//0022-3514.58.5.844>
44. Suh H, Kang TU, Moon E, Park JM, Lee BD, Lee YM, et al. Similarities and differences of strategies between bipolar and depressive disorders on stress coping. *Psychiatry Investig*. 2020;17(1):71–7. doi: <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0152>
45. Fletcher K, Parker GB, Manicavasagar V. Coping profiles in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2013;54(8):1177–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.05.011>
46. Lam D, Wong G. Prodromes, coping strategies and psychological interventions in bipolar disorders. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(8):1028–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.005>
47. Nitzburg GC, Russo M, Cuesta-Diaz A, Ospina L, Shanahan M, Perez-Rodriguez M, McGrath M BK. Coping strategies and real-world functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;198:185–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.028>
48. Folkman S, Lazarus RS. If it changes it must be a process: Study of emotion and coping during three stages of a college examination. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. 1985;48(1):150–70. doi: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0022-3514.48.1.150>
49. Savóia MG, Amadera RD. Utilização da versão brasileira do inventário de estratégias de coping em pesquisas da área da saúde. *Psicol Hosp*. 2016;14(1):117–38. Available from: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-74092016000100007&lng=pt&tlng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-74092016000100007&lng=pt&tlng=pt)
50. Lam D, Wong G. Prodromes, coping strategies, insight and social functioning in bipolar affective disorders. *Psychol Med*. 1997;27(5):1091–100. doi: <https://doi.org/10.1017/s0033291797005540>

51. Parikh S V., Velyvis V, Yatham L, Beaulieu S, Cervantes P, Macqueen G, et al. Coping styles in prodromes of bipolar mania. *Bipolar Disord*. 2007;9(6):589–95. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00448.x>
52. Aksoy A, Kelleci M. Relationship between drug compliance, coping with stress, and social support in patients with bipolar disorder. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2016;29(3):210–8. Available from: <https://arsiv.dusunenadamdergisi.org/ing/fArticledetailsc7b7.html?MkID=1126>
53. Kabzińska-Milewska K, Czajeczny D, Wójciak RW. Acceptance, coping strategies and health behaviors in bipolar disorder patients taking and not taking lithium carbonate. *Heal Psychol Rep*. 2022;10(3):168–76. doi: <https://doi.org/10.5114/hpr.2021.112090>
54. Blixen C, Levin JB, Cassidy KA, Perzynski AT, Sajatovic M. Coping strategies used by poorly adherent patients for self-managing bipolar disorder. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1327–35. doi: <https://doi.org/10.2147%2FPPA.S110199>
55. Christensen H, Griffiths KM, Farrer L. Adherence in internet interventions for anxiety and depression. *J Med Internet Res*. 2009;11(2):1–16. doi: <https://doi.org/10.2196/jmir.1194>
56. Moon E, Chang JS, Choi S, Ha TH, Cha B, Cho HS, et al. Characteristics of stress-coping behaviors in patients with bipolar disorders. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014;218(1–2):69–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.047>
57. Gruber J, Harvey AG, Gross JJ. When trying is not enough: Emotion regulation and the effort-success gap in bipolar disorder. *Emotion*. 2012;12(5):997–1003. doi: <https://doi.org/10.1037/a0026822>
58. Fletcher K, Parker G, Manicavasagar V. The role of psychological factors in bipolar disorder: Prospective relationships between cognitive style, coping style and symptom expression. *Acta Neuropsychiatr*. 2014;26(2):81–95. doi: <https://doi.org/10.1017/neu.2013.41>
59. Apaydin ZK, Atagun MI. Relationship of functionality with impulsivity and coping strategies in bipolar disorder. *Dusunen Adam - J Psychiatry Neurol Sci*. 2018;31(1):21–9. doi: <https://dx.doi.org/10.5350/DAJPN2018310102>
60. Dodd A, Lockwood E, Mansell W, Palmier-Claus J. Emotion regulation strategies in bipolar disorder: A systematic and critical review. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;246:262–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.026>

61. Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S, et al. Childhood Trauma Is Associated With Severe Clinical Characteristics of Bipolar Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74(10):991–8. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08353>
62. Daruy-Filho L, Brietzke E, Kluwe-Schiavon B, da Silva Fabres C, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and coping in bipolar disorder. *Psychol Neurosci*. 2013;6(3):271–7. doi: <https://doi.org/10.3922/j.psns.2013.3.05>
63. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J bipolar Disord* [Internet]. 2016 Dec 13 [cited 2017 Mar 26];4(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>
64. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016;3(4):342–9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1)
65. Haskett M., Kistner J. Social Interactions and Peer Perceptions of Young Physically Abused Children. *Child Dev*. 1991;62(5):979–90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1991.tb01584.x>
66. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: Cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disorders*. 2009;11 Suppl 2:110–22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00715.x>
67. Ellenbogen MA, Hodgins S. Structure provided by parents in middle childhood predicts cortisol reactivity in adolescence among the offspring of parents with bipolar disorder and controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):773–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.011>
68. Evans S., Steel, A. DD. Child Maltreatment Severity and Adult Trauma Symptoms: Does Perceived Social Support Play a Buffering Role? *Child Abuse Negl*. 2013;37(11):934-43. doi:10.1016/j.chiabu.2013.03.005.
69. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169–90. doi: [https://doi.org/10.1016/s0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/s0145-2134(02)00541-0)
70. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Rev Saude Publica*. 2006 Apr;40(2):249–55. doi: <https://doi.org/10.1590/s0034-89102006000200010>

71. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* [Internet]. 2009;113(1–2):1–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
72. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38(6):771–85. doi: <https://doi.org/10.1017/s0033291707001675>
73. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;116(0065-1591 (Print)):17–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
74. Compas BE. Psychobiological processes of stress and coping: Implications for resilience in children and adolescents - Comments on the papers of Romeo & McEwen and Fisher et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1094:226–34. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1376.024>
75. Paans NPG, Dols A, Comijs HC, Stek ML, Schouws SNTM. Associations between cognitive functioning, mood symptoms and coping styles in older age bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;235:357–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.052>
76. First, M B, Williams, Janet BW, Karg RS, Spitzer RL. Entrevista clínica estruturada para os transtornos do DSM-5: SCID-5-CV versão clínica. Vol. xii. 2017. 268 p.
77. Rosa AR, Magalhães PVS, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: Focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):450–6. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08625>
78. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: Characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012;11(2):141–68. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3628>
79. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):151–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.007>
80. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1–3):105–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>

81. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(3):149–62. doi: <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
82. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The Involvement of TNF-  $\alpha$  in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder : An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:558–76. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150630171433>
83. Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res.* 2010 Apr;176(2–3):183–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
84. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant’Anna M, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):957–66. doi: <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>
85. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2016;39(1):125–37. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>
86. Kapczinski NS, Narvaez JC, Magalhães PV, et al. Cognition and functioning in bipolar depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016;38(3):201–6. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1558>
87. Berk M. Neuroprogression: Pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(4):441–5. doi: <https://doi.org/10.1017/s1461145708009498>
88. Solé B, Bonnin CM, Torrent C, Balanzá-Martínez V, et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012 Apr;125(4):309–17. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01759.x>
89. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive Dysfunctions in Bipolar Disorder: Evidence of Neuropsychological Disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000;69(1):2–18. doi: <https://doi.org/10.1159/000012361>
90. Post RM. How to prevent the malignant progression of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2020;42(5):1–6. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0874>
91. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018

- guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: <https://doi.org/10.1111%2Fbdi.12609>
92. Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 2018 May;175(5):411–26. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>
93. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):675–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.005>
94. Martinez-Aran A, Scott J, Colom F, Torrent C, Tabareseisdodos R, Daban C, Leboyer M, Henry C, Goodwin GM, Gonzalez-Pinto A, Cruz N, Sanchez-Moreno J VE. Treatment Nonadherence and Neurocognitive Impairment in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(7):1017–23. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04408>
95. Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord.* 2010;127(1–3):71–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.014>
96. Torrent C, Del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: A multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):852–9. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>
97. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing L V., Miskowiak KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. *J Affect Disord [Internet].* 2016;205:378–86. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.018>
98. Carvalho AF, Miskowiak KK, Hyphantis TN, et al. Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets [Internet].* 2014;13(10):1819–35. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527313666141130203627>
99. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271–6. doi: <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
100. Lam RW, Lamy FX, Danchenko N, et al. Psychometric validation of the perceived deficits questionnaire-depression (PDQ-D) instrument in US and UK respondents with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:2861–77. doi: <https://doi.org/10.2147/ndt.s175188>

101. McIntyre RS, Best MW, Bowie CR, Carmona NE, Cha DS, Lee Y, Subramaniapillai M, Mansur RB, Barry H, Baune BT, Culpepper L, Fossati P, Greer TL, Harmer C, Klag E, Lam RW, Wittchen HU HJ. The THINC-Integrated Tool (THINC-it) Screening Assessment for Cognitive Dysfunction: Validation in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):873–881. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.16m11329>
102. Linari I, Juantorena GE, Ibáñez A, Petroni A, Kamienkowski JE. Unveiling Trail Making Test: visual and manual trajectories indexing multiple executive processes. *Sci Rep [Internet]*. 2022;12(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16431-9>
103. Zazula R, Dodd S, Dean OM, Berk M, Bortolasci CC, Verri WA, et al. Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry [Internet]*. 2022;23(1):67–77. doi: <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1925152>
104. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2014;56(1):18–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.017>
105. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor i in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(2):139–43. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0116-z>
106. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
107. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: Recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1245–62. doi: <https://doi.org/10.2147/ndt.s114542>
108. M KA, Tramontina J, Ac A, Cereser K. Traumatic life events in bipolar disorder : impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):128–35. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00478.x>
109. Rosenblat JD, McIntyre RS. Clinical overview Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2015;132(3):1–12. doi: <https://doi.org/10.1111/acps.12414>

110. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;150(2):456–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.039>
111. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012;137(1–3):151–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.034>
112. Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM, Akbas H, Metin O, Fettahoglu C, et al. Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(2):160–7. doi: <https://doi.org/10.1002/hup.2301>
113. Muneer A. Bipolar disorder: Role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig*. 2016;13(1):18–33. doi: <https://doi.org/10.4306%2Fpi.2016.13.1.18>
114. Chakrabarty T, Torres IJ, Bond DJ, Yatham LN. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;245:679–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.018>
115. Heisler JM, O’connor JC. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism mediates inflammation-induced deficit in recognition memory. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2015;50(210):115–24. doi: [10.1016/j.bbi.2015.06.022](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.022)
116. Oxenkrug GF. Tryptophan-kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: The serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;47(1):56–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021918/>
117. Braidy N, Grant R. Kynurenine pathway metabolism and neuroinflammatory disease. *Neural Regen Res*. 2017;12(1):39–42. doi: <https://doi.org/10.4103%2F1673-5374.198971>
118. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(5):250–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0728-0>
119. Bakker SF, Pouwer F, Tushuizen ME, Hoogma RP, Mulder CJ, Simsek S. Compromised quality of life in patients with both Type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):835–9. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12205>

120. IsHak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012 Feb;14(1):6–18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00969.x>
121. Santiago I De, Freeman A. Quality of Life in Youth with Bipolar Disorder and Trauma. In: McNair Poster Present. 2015 Jan;
122. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQoL-bref”. *Rev Saude Publica*. 2000 Apr;34(2):178–83. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102000000200012>
123. Young BRC, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability , Validity and Sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1978, 133:426-435. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
124. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
125. Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. ... Saúde (OMS) Organ Pan-Americana Saúde .... 1993;1.6c:410–68.
126. Hamilton M. Scale for depression. *Matrix*. 1960;56–63.
127. Moreno R, Moreno D. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Arch Clin Psychiatry*. 1998;25(5):262-72. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-228053>
128. Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429–39. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000900019>
129. Vitaliano PP, Russo J, Carr JE, Maiuro RD, Becker J. The Ways of Coping Checklist: Revision and Psychometric Properties. *Multivariate Behav Res*. 1985;20(1):3–26. doi: [https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2001\\_1](https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2001_1)
130. Reitan R. Trail Making Test: Manual for administration and scoring. 1992. Reitan Neuropsychology Laboratory, Length.
131. Murray G, Leitan ND, Thomas N, et al. Towards recovery-oriented psychosocial interventions for bipolar disorder: Quality of life outcomes, stage-sensitive treatments,

- and mindfulness mechanisms. *Clin Psychol Rev.* 2017;52:148-163. doi: 10.1016/j.cpr.2017.01.002
132. Bahredar MJ, Asgharnejad Farid AA, Ghanizadeh A, Birashk B. The efficacy of psycho-educational group program on medication adherence and global functioning of patients with bipolar disorder type I. *Int J community based Nurs midwifery.* 2014;2(1):12-19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349841>
  133. Aschbrenner KA., Naslund J, Shevenell M, Kinney E, Bartels SJ. A Pilot Study of a Peer-Group Lifestyle Intervention Enhanced with mHealth Technology and Social Media for Adults with Serious Mental Illness. *J Nerv Ment Dis.* 2016;204(6):483–486. doi: <https://doi.org/10.1007/s11126-015-9395-x>.Feasibility
  134. Jonathan GK, Dopke CA, Michaels T, et al. A smartphone-based self-management intervention for bipolar disorder (livewell): User-centered development approach. *JMIR Mental Health.* 2021;8(4):e20424. doi: <https://doi.org/10.2196/20424147>
  135. Nicholas J, Boydell K, Christensen H. Beyond symptom monitoring: Consumer needs for bipolar disorder self-management using smartphones. *European Psychiatry.* Cambridge University Press; 2017;44:210–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.05.023>
  136. Williams, J, Stubbs, B, Gaughran, F, et al. ‘Walk This Way’ – a pilot of a health coaching intervention to reduce sedentary behaviour and increase low intensity exercise in people with serious mental illness: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):1–8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1660-2>
  137. Reis, A. Intervenção psicoeducacional digital em pacientes com transtorno afetivo bipolar crônico – desenvolvimento e avaliação [dissertação]. Londrina. Universidade Estadual de Londrina; 2020.
  138. During S, McMahon R. Recognition of emotional facial expressions by abusive mothers and their children. *J Clin Child Psychol.* 1991;20(2):132-9. doi: [https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2002\\_4](https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2002_4)
  139. Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Valente E. Social information-processing patterns partially mediate the effect of early physical abuse on later conduct problems. *J Abnorm Psychol.* 1995;104(4):632-43. doi: <https://doi.org/10.1037//0021-843x.104.4.632>
  140. Pollak SD, Cicchetti D, Klorman R. Stress, memory, and emotion: Developmental considerations from the study of child maltreatment. *Dev Psychopathol.* 1998;10(4):811-28. doi: <https://doi.org/10.1017/s0954579498001886>

141. Cohen RA, Grieve S, Hoth KF, et al. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry*. 2006;59(10):975-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.016>
142. Mehta MA, Golembo NI, Nosarti C, et al. Amygdala, hippocampal, and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian adoptees study pilot. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(8):943-51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x>
143. Morandotti N, Dima D, Jogia J, et al. Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2013;213(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.02.002>
144. Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci*. 2010;13:46-61. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x>
145. Stein MB, Koverola C, Hanna C, et al. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*. 1997; 27:951-9. doi: <https://doi.org/10.1017/s0033291797005242>
146. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*. 2016;3(12):1147–1156. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30370-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30370-4)
147. Fries GR, Walss-Bass C., Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019;177:12-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.006>
148. Murphy K. *Imunobiologia de Janeway*. Artmed; 2014.
149. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013;59(1):85-92. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302013000100016>
150. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996;11:89–95. Available from: [https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/abstract/1996/06003/the\\_measurement\\_of\\_disability.15.aspx](https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/abstract/1996/06003/the_measurement_of_disability.15.aspx)

151. Alves FO, Zaninotto ALC, Miotto EC, de Lucia MCS, Scaff M. Avaliação da atenção sustentada e alternada em uma amostra de adultos saudáveis com alta escolaridade. *Psicologia Hospitalar*, 2010;8(2):89-105. Available from: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-74092010000200006](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-74092010000200006)
152. Vallarino M, Henry C, Etain B, et al. An evidence map of psychosocial interventions for the earliest stages of bipolar disorder. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(6):548-563. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00156-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00156-X).
153. Folkman, S. Personal control and stress and coping processes: A theoretical analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1984;46(4):839–852. doi: <https://doi.org/10.1037/0022-3514.46.4.839>
154. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 May;12(4):447-58. doi: 10.1017/S1461145708009310.
155. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing; 2022. <https://www.r-project.org/>
156. Vaz Serra A, Canavarro MC, Simões M, et al. Estudos psicométricos do instrumento de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQoL-Bref) para Português de Portugal. *Psiquiatria clínica*. 2006;27(1):41-49. Available from: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/21539>
157. Skinner BF. Seleção por consequências. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*. 2007;9(1):129-137.
158. Chakrabarti S, Gill S. Coping and its correlates among caregivers of patients with bipolar disorder: A preliminary study. *Bipolar Disord*. 2002;4(1):50–60.
159. Lippard ETC, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: Increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry*. 2020;177(1):20–36.
160. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(2):91–103.
161. Wilson DR, Vidal B, Wilson WA, Salyer SL. Overcoming sequelae of childhood sexual abuse with stress management. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2012;19(7):587–93.

## **ANEXOS**

## ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE)

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“O efeito de uma intervenção psicoeducacional com aplicativo para smartphone em pacientes com transtorno bipolar: adesão ao tratamento, funcionalidade, qualidade de vida, gravidade dos sintomas, enfrentamento do estresse, alterações cognitivas e metabólicas”**, a ser realizada no ambulatório de psiquiatria do AHC/UEL.

O objetivo da pesquisa é analisar a adesão ao tratamento, função cognitiva, qualidade de vida e componentes metabólicos dos pacientes com transtorno bipolar que participaram da intervenção psicoeducacional associada ao seu tratamento convencional.

Sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma: uma entrevista para o preenchimento de um questionário com dados sociodemográficos e escalas de rastreamento de sintomas antes e depois da realização da intervenção. A intervenção será realizada somente com um grupo de pessoas que utilizará por 12 semanas um aplicativo para celular com informações sobre sua doença (Transtorno Afetivo Bipolar), bem como estratégias para melhorar seus sintomas e seu cotidiano.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Esclarecemos ainda, que você não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Os benefícios esperados são melhorar seu conhecimento acerca do transtorno afetivo bipolar e de estratégias que propiciem melhora na sua adesão ao tratamento, sua funcionalidade e qualidade de vida. Quanto aos riscos, não há riscos para você no estudo e estaremos a disposição para atendimento individual caso sinta essa necessidade.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar (Adna de Moura Fereli Reis, email: [adnapsiquiatria@gmail.com](mailto:adnapsiquiatria@gmail.com). Rodovia PR 445, km 179 - Campus Universitário (UEL), Londrina – PR, (43) 3371-5000), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao

LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: [cep268@uel.br](mailto:cep268@uel.br).

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.

**Pesquisador Responsável**

RG:: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): \_\_\_\_\_

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

## ANEXO B – Questionários e Escalas de Avaliação Inicial

**WHOQoL – ABREVIADO****QF - WHO1 - Como você avaliaria sua qualidade de vida?**

- 1 – Muito ruim
- 2 – Ruim
- 3 – Nem ruim nem boa
- 4 – Boa
- 5 – Muito boa

**QG - WHO2 - Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**QH - WHO3 - Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QI – WHO4 - O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QJ - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QK - WHO6 - Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco

- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QL - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QM - WHO8 - Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QN - WHO9 - Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Mais ou menos
- 4 – Bastante
- 5 – Extremamente

**QO - WHO10 - Você tem energia o suficiente para o seu dia-a-dia?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Médio
- 4 – Muito
- 5 – Completamente

**QP - WHO11 - Você é capaz de aceitar sua aparência física?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Médio
- 4 – Muito
- 5 – Completamente

**QQ - WHO12 - Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Médio
- 4 – Muito
- 5 – Completamente

**QR - WHO13 - Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Médio
- 4 – Muito
- 5 – Completamente

**QS - WHO14 - Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?**

- 1 – Nada
- 2 – Muito pouco
- 3 – Médio
- 4 – Muito
- 5 – Completamente

**QT - WHO15 - Quão bem você é capaz de se locomover?**

- 1 – Muito ruim
- 2 – Ruim
- 3 – Nem ruim nem bom
- 4 – Bom
- 5 – Muito bom

**QU - WHO16 - Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**QV - WHO17 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar atividades do seu dia-a-dia?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**QW - WHO18 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**QX - WHO19 - Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?**

- 1 – Muito insatisfeito

- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**QY - WHO20 – Quão satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**QZ - WHO21 – Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**RA - WHO22 - Quão satisfeito(a) você está com o apoio que recebe de seus amigos?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**RB - WHO23 - Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**RC - WHO24 - Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**RD - WHO25 - Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?**

- 1 – Muito insatisfeito
- 2 – Insatisfeito
- 3 – Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – Satisfeito
- 5 – Muito satisfeito

**RE - WHO26 - Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?**

- 1 – Nunca
- 2 – Algumas vezes
- 3 – Frequentemente
- 4 – Muito frequentemente
- 5 – Sempre

### **SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA**

**PZ – CGI - Impressão Clínica Global**

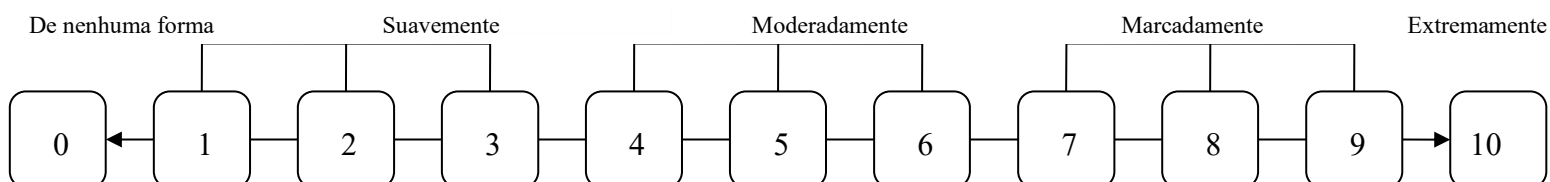
**Considerando sua experiência, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?**

- 1 - Não está doente
- 2 - Muito leve
- 3 - Leve
- 4 - Moderado
- 5 - Acentuado
- 6 - Grave
- 7 - Extremamente grave

### **ESCALA DE INCAPACIDADE DE SHEEHAN**

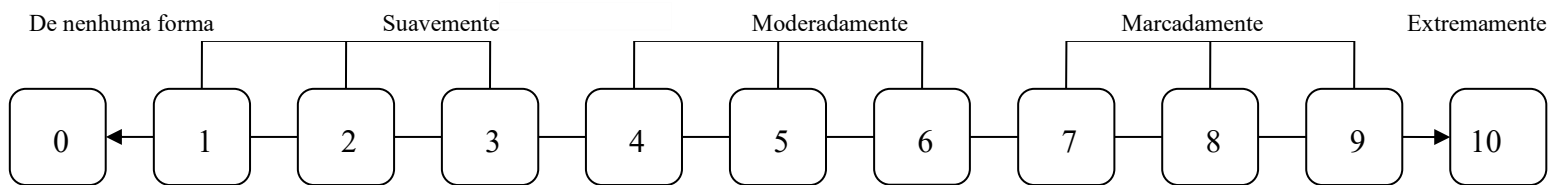
#### **Trabalho/Escola**

**QA – She1 - Os sintomas têm interrompido suas atividades no trabalho/escola:**



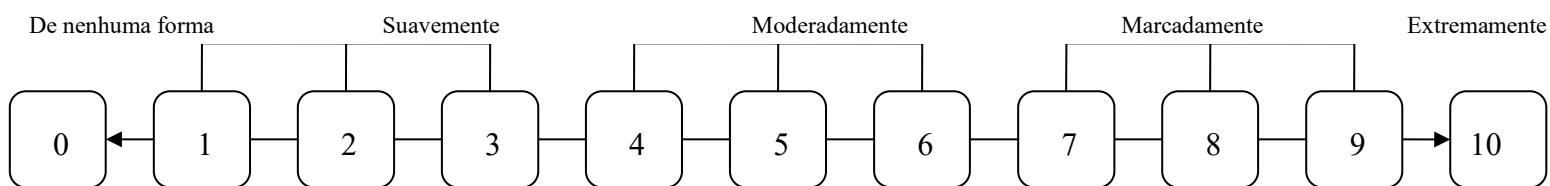
#### **Vida Social**

**QB – She2 - Os sintomas têm interrompido sua vida social:**



### Vida familiar/responsabilidades do lar

**QC – She3 - Os sintomas têm interrompido sua vida familiar/responsabilidades do lar:**



**QD –She4 - Dias perdidos – Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou têm causado incapacidade em trabalhar em casa?**

Dias perdidos/faltas no último mês:

**QE– She5 - Dias improdutivos – Mesmo que tenha ido ao trabalho e escola ou trabalho em casa, os sintomas têm diminuído sua produtividade?**

Dias improdutivos no último mês (apesar de ter ido à escola/trabalho sua produtividade estava reduzida):

### ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)?

Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

**1. Como tem estado seu humor na última semana?**

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo

paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

**CC – HAM1 – HUMOR DEPRESSIVO** (*tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade*)

0 – Ausente

1 – Sentimentos relatados somente se perguntados

2 – Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3 – Comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro

4 – O paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

*Se pontuou de 1 a 4, pergunte: **Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?***

---

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

**CD - HAM2 – SENTIMENTOS DE CULPA**

0 – Ausente

1 – Auto recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2 – Ideias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.

3 – Paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa.

4 – Ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: o que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

**CE - HAM3 – SUICÍDIO**

0 – Ausente

1 – Acha que não vale a pena viver

2 – Deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si

3 – Ideias ou atitudes suicidas

4 – Tentativas de suicídio

**4.** Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

#### **CF - HAM4 – INSÔNIA INICIAL**

0– Sem dificuldades para iniciar o sono

1 – Queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora

2 – Queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

**5.** Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

#### **CG - HAM5 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0 – Sem dificuldade

1 – Queixa de agitação e perturbação durante a noite

2 – Acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

**6.** A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

#### **CH - HAM6 – INSÔNIA TARDIA**

0 – Sem dificuldade

1 – Acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

2 – Não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

### **CI - HAM7 – TRABALHO E ATIVIDADES**

0 – Sem dificuldades

1 – Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

2 – Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)

3 – Diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria

4 – Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

### **CJ - HAM8 – RETARDO (*lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora*)**

0 - Pensamentos e fala normais

1 - Lentificação discreta à entrevista

2 - Lentificação óbvia durante à entrevista

3 - Entrevista difícil

4 - Estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

### **CK - HAM9 – AGITAÇÃO**

0 - Nenhuma

1 - Inquietação

2 - Mexe as mãos, cabelos etc.;

- 3 - Movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 - Retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

**10.** Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

#### **CL - HAM10 – ANSIEDADE PSÍQUICA**

- 0 - Sem dificuldade
- 1 - Tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 - Preocupa-se com trivialidades
- 3 - Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 - Paciente expressa medo sem ser perguntado

**11.** Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

*Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.*

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

*Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)*

#### **CM - HAM11 – ANSIEDADE – SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaleias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar frequentemente

Sudorese

- 0 - Ausente
- 1 - Duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
- 2 - Leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes
- 3 - Moderado: mais do que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4 - Grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

**12.** Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se forçar a comer?

As outras pessoas têm que insistir para você comer?

### **CN - HAM12 – SINTOMAS SOMÁTICOS – GASTRINTESTINAIS**

0 - Nenhum

1 - Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 - Dificuldade para comer se não insistirem

**13.** Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

### **CO - HAM13- SINTOMAS SOMÁTICOS – GERAIS**

0 - Nenhum

1 - Peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadiga

2 - Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

**14.** Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

### **CP - HAM14 - SINTOMAS GENITAIS**

0 - Ausentes

1 - Leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 - óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

**15.** Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

### **CQ - HAM15 – HIPOCONDRIA**

0 - Ausente

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

2 - Preocupação com a saúde

3 - Queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 - Delírios hipocondríacos

**16.** Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

### **CR - HAM16 – PERDA DE PESO**

0 - Sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 - Perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 - Perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

**17.** Avaliação baseada na observação

### **CS - HAM17 – CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)**

0 - Reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 - Reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 - Nega estar doente

## **ESCALA DE MANIA DE YOUNG**

**EX - YOUNG1 - Humor e afeto elevados**

*Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia-a-dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras pessoas acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isto lhe trouxe problemas?) [OBSERVAR]*

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

**EY - YOUNG2 - Energia aumentada**

*Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [OBSERVAR e confrontar se necessário]*

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

**EZ - YOUNG3 - Interesse sexual**

*Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito "paquerador"? Alguém reclamou de algo que você tenha feito, neste sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]*

- 0 - Normal; sem aumento

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

#### **FA - YOUNG4 – Sono**

*Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [Confrontar se necessário]*

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

#### **FB - YOUNG5 – Irritabilidade**

*Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas tem deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]*

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

#### **FC - YOUNG6 – Fala - velocidade e quantidade**

*Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [OBSERVAR]*

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

#### **FD - YOUNG7 – Linguagem - Distúrbio do pensamento**

##### ***Observação direta***

- 0 - Sem alterações
- 1 - Circunstancial; pensamentos rápidos
- 2 - Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados
- 3 - Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- 4 - Incoerência; comunicação impossível.

#### **FE - YOUNG8 – Conteúdo**

*Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou ideias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso? Você tem a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que*

*forma você percebe isso?) Você acha que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçando para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)*

0 - Normal

2 - Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis

4 - Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso

6 - Ideias supervalorizadas

8 - Delírios

#### ***FF - YOUNG9 - Comportamento disruptivo agressivo***

##### ***Observação direta***

0 - Ausente, cooperativo

2 - Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado

4 - Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada

6 - Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

#### ***FG - YOUNG10 – Aparência***

##### ***Observação direta***

0 - Arrumado e vestido apropriadamente

1 - Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados

2 - Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero

3 - Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante

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

#### ***FH - YOUNG11 - Insight (discernimento)***

*Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?) (Você está doente? Quais são os sintomas da sua*

*doença? Tem algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [Confrontar se necessário]*

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

1 - Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento

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

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

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

### **QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS DA INFÂNCIA (QUESI)**

**Enquanto eu crescia...**

**HZ – QUESI-1 - Eu não tive o suficiente para comer.**

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

**IA – QUESI-2 - Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.**

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

**IB – QUESI-3 - As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”**

1 - Nunca

- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IC – QUESI-4 - Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**ID – QUESI-5 - Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IE - QUESI6 - Eu tive que usar roupas sujas.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IF – QUESI-7 - Eu me senti amado (a).**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IG – QUESI-8 - Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IH – QUESI-9 - Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**II – QUESI-10 - Não houve nada que eu quisesse mudar em minha família.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IJ – QUESI-11 - Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IK - QUESI-12 - Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes

- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**II – QUESI-13 - As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IM – QUESI-14 - Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IN – QUESI-15 - Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IO – QUESI-16 - Eu tive uma ótima infância.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IP – QUESI-17 - Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IQ – QUESI-18 - Eu senti que alguém da minha família me odiava.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IR – QUESI-19 - As pessoas da minha família se sentiam unidas.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IS – QUESI-20 - Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IT – QUESI-21 - Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IU – QUESI-22 - Eu tive a melhor família do mundo.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IV – QUESI-23 - Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IW – QUESI-24 - Alguém me molestou.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IX – QUESI-25 - Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

**IY- QUESI-26 - Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.**

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

**IZ – QUESI-27 - Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.**

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

**JA – QUESI-28 - Minha família foi uma fonte de força e apoio.**

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

**INVENTÁRIO DE ESTRATÉGIAS DE COPING DE FOLKMAN E LAZARUS**

Leia cada item abaixo e indique, fazendo um círculo na categoria apropriada, o que você fez na situação \_\_\_\_\_, de acordo com a seguinte classificação:

0. não usei esta estratégia

1. usei um pouco

2. usei bastante

3. usei em grande quantidade

1. Me concentrei no que deveria ser feito em seguida, no próximo passo.

2. Tentei analisar o problema para entendê-lo melhor.

3. Procurei trabalhar ou fazer alguma atividade para me distrair.

4. Deixei o tempo passar - a melhor coisa que poderia fazer era esperar, o tempo é o melhor remédio.

5. Procurei tirar alguma vantagem da situação.

6. Fiz alguma coisa que acreditava não daria resultados, mas ao menos eu estava fazendo alguma coisa.

7. Tentei encontrar a pessoa responsável para mudar suas ideias.

8. Converse com outra(s) pessoa(s) sobre o problema, procurando mais dados sobre a situação.

9. Me critiquei, me repreendi.

10. Tentei não fazer nada que fosse irreversível, procurando deixar outras opções.
11. Esperei que um milagre acontecesse.
12. Concordei com o fato, aceitei o meu destino.
13. Fiz como se nada tivesse acontecido.
14. Procurei guardar para mim mesmo(a) os meus sentimentos.
15. Procurei encontrar o lado bom da situação.
16. Dormi mais que o normal.
17. Mostrei a raiva que sentia para as pessoas que causaram o problema.
18. Aceitei a simpatia e a compreensão das pessoas.
19. Disse coisas a mim mesmo(a) que me ajudassem a me sentir bem.
20. Me inspirou a fazer algo criativo.
21. Procurei esquecer a situação desagradável.
22. Procurei ajuda profissional.
23. Mudei ou cresci como pessoa de uma maneira positiva.
24. Esperei para ver o que acontecia antes de fazer alguma coisa.
25. Desculpei ou fiz alguma coisa para repor os danos.
26. Fiz um plano de ação e o segui.
27. Tirei o melhor que poderia da situação, que não era o esperado.
28. De alguma forma extravasei meus sentimentos.
29. Compreendi que o problema foi provocado por mim.
30. Saí da experiência melhor do que eu esperava.
31. Falei com alguém que poderia fazer alguma coisa concreta sobre o problema.
32. Tentei descansar, tirar férias a fim de esquecer o problema.
33. Procurei me sentir melhor, comendo, fumando, utilizando drogas ou medicação.
34. Enfrentei como um grande desafio, fiz algo muito arriscado.
35. Procurei não fazer nada apressadamente ou seguir o meu primeiro impulso.
36. Encontrei novas crenças.
37. Mantive meu orgulho não demonstrando os meus sentimentos.
38. Redescobri o que é importante na vida.
39. Modifiquei aspectos da situação para que tudo desse certo no final.
40. Procurei fugir das pessoas em geral.
41. Não deixei me impressionar, me recusava a pensar muito sobre esta situação.
42. Procurei um amigo ou um parente para pedir conselhos.
43. Não deixei que os outros soubessem da verdadeira situação.
44. Minimizei a situação me recusando a preocupar-me seriamente com ela.
45. Falei com alguém sobre como estava me sentindo.
46. Recusei recuar e batalhei pelo que eu queria.
47. Descontei minha raiva em outra(s) pessoa(s).
48. Busquei nas experiências passadas uma situação similar.
49. Eu sabia o que deveria ser feito, portanto dobrei meus esforços para fazer o que fosse necessário.
50. Recusei acreditar que aquilo estava acontecendo.
51. Prometi a mim mesmo(a) que as coisas serão diferentes na próxima vez.
52. Encontrei algumas soluções diferentes para o problema.

53. Aceitei, nada poderia ser feito.
54. Procurei não deixar que meus sentimentos interferissem muito nas outras coisas que eu estava fazendo.
55. Gostaria de poder mudar o que tinha acontecido ou como eu senti.
56. Mudei alguma coisa em mim, me modifiquei de alguma forma.
57. Sonhava acordado(a) ou imaginava um lugar ou tempo melhores do que aqueles em que eu estava.
58. Desejei que a situação acabasse ou que de alguma forma desaparecesse.
59. Tinha fantasias de como as coisas iriam acontecer, como se encaminhariam.
60. Rezei.
61. Me preparei para o pior.
62. Analisei mentalmente o que fazer e o que dizer.
63. Pensei em uma pessoa que admiro e em como ela resolveria a situação e a tomei como modelo.
64. Procurei ver as coisas sob o ponto de vista da outra pessoa.
65. Eu disse a mim mesmo(a) “que as coisas poderiam ter sido piores”.
66. Corri ou fiz exercícios.

## ANEXO C – Termo de Confidencialidade e Sigilo

Eu, **Caroline Audibert Henrique, casada, psicóloga, inscrita no CRP sob o nº 08/16630**, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado **“O efeito de uma intervenção psicoeducacional com aplicativo para smartphone em pacientes com transtorno bipolar: adesão ao tratamento, funcionalidade, qualidade de vida, gravidade dos sintomas, enfrentamento do estresse, alterações cognitivas e metabólicas”**, a que tiver acesso nas dependências do ambulatório de psiquiatria do AHC/UEL.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não me apropriar de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos

e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens acima mencionados.

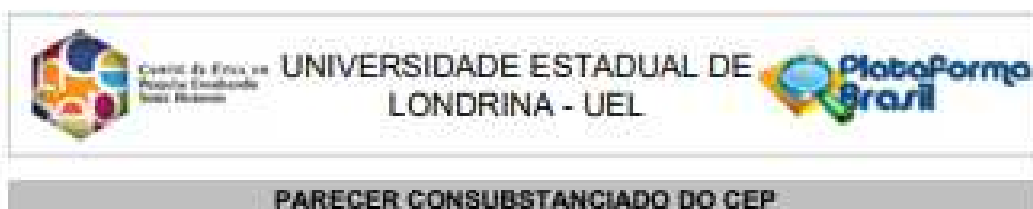
Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Local, \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_.

Ass. \_\_\_\_\_

**Nome do Pesquisador(a) Responsável**

## ANEXO D – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INTERVENÇÃO PSICOEDUCACIONAL ADJUNTIVA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL EM PACIENTES BIPOLARES

**Pesquisador:** ADNA DE MOURA FERRELI REIS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 08031919.7.0000.5231

**Instituição Proponente:** CCS - Departamento de Clínica Médica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.247.152

#### Apresentação do Projeto:

O presente estudo tem por finalidade realizar uma intervenção de psico-educação em pacientes com transtorno afetivo bipolar. Serão avaliados em 2 tempos. No tempo 1 serão aplicadas diversas escalas, dados antropométricos e avaliação cognitiva. Após intervenção psicoeducativa, reavaliaremos as escalas, dados antropométricos e avaliação cognitiva novamente para mensurar melhora clínica. Os resultados esperados são melhora da adesão ao tratamento, dos sintomas, da cognição e da qualidade de vida. # população paciente portadores de TB acompanhado no ambulatório de psiquiatria do AEUH/UEL

# amostra 60 pacientes

# intervenção psico-educacao

# corte prospectiva

# 12 semanas (3 meses entre a entrevista e coleta de exames e reavaliação pós intervenção)

#### Hipótese:

A educação em saúde vai propiciar melhora na adesão ao tratamento, na gravidade dos sintomas e na qualidade de vida como um todo. Melhorar o conhecimento acerca da doença bipolar, conhecer estratégias que propiciem melhora na adesão ao tratamento, funcionalidade e qualidade de vida no cotidiano por meio da psico-educação pode ser uma estratégia de tratamento adjuvante.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-070

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (81)3371-0433

E-mail: cep208@uel.br