



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ROBSON ZAZULA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES
COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR E ASSOCIAÇÃO COM
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS**

Londrina
2019

ROBSON ZAZULA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES
COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR E ASSOCIAÇÃO COM
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS**

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 Doutor.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Odebrecht
Vargas Nunes

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Rita Zoéga
Soares

Londrina
2019

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

Z39a Zazula, Robson.

Avaliação da função cognitiva em pacientes com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior e associação com biomarcadores inflamatórios / Robson Zazula. - Londrina, 2019.
222 f. : il.

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Coorientador: Maria Rita Zoéga Soares.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Inclui bibliografia.

1. Neuropsicologia - Tese. 2. Psiquiatria - Tese. 3. Funcionalidade - Tese. 4. Transtornos de humor - Tese. I. Nunes, Sandra Odebrecht Vargas. II. Soares, Maria Rita Zoéga. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 61

ROBSON ZAZULA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM
TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E
ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS**

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 Doutor.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Odebrecht
Vargas Nunes
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof^a. Dr^a. Maria Rita Zoéga Soares
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Waldiceu A. Verri Jr.
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Celio Roberto Estanislau
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof^a. Dr^a. Marcia Cristina Caserta Gon
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. David Roberto do Carmo
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 17 de outubro de 2019.

Aos meus pais
João e Jeni

AGRADECIMENTOS

Há aproximadamente quatro anos iniciei o meu caminho pelo doutorado e, desde então, muitas coisas mudaram em minha vida, especialmente na forma de compreender o mundo e as pessoas. Tive oportunidades únicas dentro do programa, de viver coisas que, há quatro anos, jamais esperaria viver. Por esta razão sou muito grato por tudo que fiz e vivi e por todas as oportunidades que tive!

Neste período muitas pessoas passaram, outras já faziam parte da minha vida e muitas entraram e permaneceram nela. Todas elas, de uma forma ou de outra, contribuíram, a sua maneira para eu concluir essa jornada. Desafio tão grande quanto escrever esta tese foi utilizar apenas duas páginas para agradecer a todos que contribuíram para a conclusão deste trabalho! Por esta razão sou muito grato a todos vocês!

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, João e Jeni, pois sem o apoio e a ajuda deles o início, o caminho e a conclusão dessa jornada jamais seria possível. Sou muitíssimo grato por sempre acreditarem em mim!

À Profa. Dra. Sandra O. V. Nunes, pela orientação, atenção, confiança e oportunidade que me deu durante o doutorado e por acreditar em meu potencial, abrindo as portas para que eu pudesse executar esse trabalho tão maravilhoso. Muito obrigado por compartilhar seu conhecimento e tempo nesta trajetória!

À Profa. Dra. Maria Rita Zoéga Soares, pela coorientação, pelo apoio, por acreditar em meu potencial e pela competência. Minha eterna gratidão!

Aos colegas da UNILA que acreditaram em meu potencial, pelo companheirismo, disponibilidade, paciência e auxílio durante esta jornada.

Aos professores Seetal Dodd, Michael Berk e Olivia M Dean e toda a equipe do iMPACT pelo acolhimento e pela oportunidade a mim concedida durante o ano que permaneci na Austrália. Sou muito grato a todos vocês pelo carinho, cuidado, atenção e orientação que recebi durante este período.

Aos profissionais do ambulatório de psiquiatria do AEHU da UEL e colegas do grupo de pesquisa em psiquiatria, em especial a Regina, Mauro, Adna e Carol Audibert, pelo apoio, ajuda no atendimento aos pacientes e coleta de dados.

Aos grandes amigos que Foz do Iguaçu me proporcionou, Maria Leandra, Luis Fernando Zarpelon, Maria Claudia Gross e Carlos Henrique Schneider, pelo apoio, acolhimento, paciência em todo este período. Sem o apoio e a amizade de

vocês chegar ao final dessa jornada não seria possível. Vocês são parte importante em todo este processo! Sem o apoio de vocês não teria conseguido!.

À Grazielle Noro, pela grande amizade e parceria durante todo o doutorado. Por todas as discussões, conversa, apoio científico e pessoal e por todo o companheirismo, chegando até mesmo a ir até o outro lado do mundo me visitar!

À Profa. Dra. Marcia Gon, pelas tardes de conversa, pelos conselhos e por sempre acreditar em meu potencial enquanto profissional! Muito obrigado pela amizade! Parte dessa trajetória iniciou-se com você, durante o mestrado!

À amiga que a Austrália me proporcionou, Chiara Bortolasci, por proporcionar todo o apoio, ajuda, carinho e amizade, no campo pessoal e profissional, desde o momento que cheguei até o momento que deixei o país. Muito obrigado pelo auxílio e pelas experiências pessoais e profissionais que me proporcionou durante todo o período que estive na Austrália. Obrigado por ser um excelente modelo de profissional e pesquisadora para mim!

Aos amigos Giselle Brito, Mairim Serafim, Paulo Vitor, Kamila Landucci e Tatiane Freitas por toda a amizade que floresceu durante este ano que passamos na Austrália e por todo apoio e suporte que me deram em momentos de alegrias e tristezas, dificuldades e superação! Sou muito grato a vocês

Aos pesquisadores e funcionários do Laboratório de Pesquisa em Pós Graduação e Departamento de Patologia pelas análises clínicas e serviços prestados que contribuíram enormemente para o meu trabalho.

Aos funcionários e demais docentes do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pelos serviços prestados durante todo o meu doutorado.

Membros da banca, professores Waldiceu A. Verri Jr, Célio R. Estanislau, David Roberto do Carmo e Marcia Gon por aceitarem o meu convite para participar das bancas de qualificação e defesa e pelas ricas contribuições que fizeram ao meu trabalho!

Aos pacientes que participaram, de modo voluntário, deste projeto de pesquisa. Sem a participação destes, esta pesquisa jamais seria possível!

A CAPES, pela bolsa de Doutorado Sanduíche concedida (PDSE 1.187966/2018-01).

E, por fim, aos amigos e minha família, pessoas especiais, que mesmo fisicamente não próximas, sempre apoiaram e acreditaram em meu potencial e capacidade. Muito obrigado por todo apoio e torcida para que eu concluísse essa jornada!

Muito obrigado a todos!

Apoio financeiro CAPES (PDSE – 1.187966/2018-01)

ZAZULA, Robson. **Avaliação da função cognitiva em pacientes com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior e associação com biomarcadores inflamatórios**. 2019. 222 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

Indivíduos com transtornos do humor apresentam maior prejuízo nas funções cognitivas quando comparados com aqueles sem o transtorno. Deficits cognitivos em pacientes com transtorno bipolar (TB) e transtorno depressivo maior (TDM) correlacionam-se com incapacidade funcional, pior qualidade de vida e maiores níveis inflamatórios, mesmo em fases de remissão. A identificação das variáveis associadas aos deficits cognitivos no TB e TDM possibilita avanços na compreensão de um problema frequente encontrado na prática clínica e possibilita melhores estratégias de intervenções psicossociais e farmacológicas para ambos grupos. O presente estudo objetivou avaliar o perfil cognitivo global e desempenho em diferentes domínios cognitivos, bem como gravidade dos sintomas de depressão e mania, qualidade de vida e funcionalidade em pacientes com TB e TDM e participantes controles. Além disso, objetivou a avaliar a associação entre função executivas e memória de trabalho e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e os receptores solúveis para fator de necrose tumoral 1 e 2 (sTNFR1 e 2) em pacientes com TB em comparação com controles. No *Estudo 1* participaram 32 pacientes com TB, 30 com TDM e 28 participantes controles e no *Estudo 2* participaram 31 pacientes com TB e 27 controles. A confirmação do diagnóstico do TB e TDM foi realizado por meio da Entrevista Clínica Estruturada para Diagnósticos de Transtornos Mentais (SCID-I), baseada no DSM-IV e foram aplicados os seguintes instrumentos: Escala de Gravidade de Depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS₁₇), Escala de Gravidade de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), Escala de Gravidade de Mania (YMRS), Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS), Escala de Qualidade de Vida (WHOQoL-brief) e Impressão Clínica Global – Severidade (CGI-S). A função cognitiva foi avaliada por meio da Bateria de Pesquisa CogState™, uma bateria de teste cognitivo computadorizada, composta por 12 subtestes em formato de jogos, avaliando os domínios cognitivos: velocidade de processamento, atenção, memórias de trabalho, visual, verbal e função executiva. No *Estudo 2*, níveis de TNF-alfa e os receptores sTNFR1 e 2 foram mensurados e comparados com escores em tarefas de função executiva e memória de trabalho do CogState™. No *Estudo 1* foi utilizado one-way ANOVA para comparar os grupos e testes de regressão linear múltipla para examinar os efeitos das características demográficas e funcionalidade no escore cognitivo global. No *Estudo 2* foram utilizadas técnicas estatísticas paramétricas e não paramétricas para comparação de grupos e correlação de Pearson entre escores cognitivos e biomarcadores no grupo TB. No *Estudo 1*, pacientes com TB e TDM apresentaram pior desempenho cognitivo global do que controles. Não foi identificado diferença significativa entre pacientes TB e TDM quanto ao desempenho cognitivo global. Além disso, pacientes dos grupos TB e TDM apresentaram pior desempenho em relação ao grupo controle nos seguintes domínios cognitivos: velocidade de processamento, memória, fluência verbal e atenção. No *Estudo 2* houve correlação entre função executiva e memória de trabalho e sTNFR2 no grupo TB. Os resultados sugerem que TB e TDM possuem padrões similares de desempenho cognitivo. A associação entre pior performance cognitiva e maiores níveis de sTNFR2 em pacientes com TB pode indicar o papel da inflamação no processo neurodegenerativo e comprometimento funcional nos transtornos do humor.

Palavras-chave: Disfunção Cognitiva. Funcionalidade. Transtorno bipolar. Transtorno depressivo maior. Inflamação.

ZAZULA, Robson. **Assessment of cognitive function in patients with bipolar disorder and major depressive disorder and its association with inflammatory biomarkers.** 2019. 222 p. Thesis (Doctorate's degree in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

People with mood disorders present more probability of cognitive deficits when compared with people without mood disorders. Cognitive dysfunction in Bipolar Disorder (BD) and Major Depressive Disorder (MDD) patients is correlated with functional impairment, worse quality of life and higher inflammatory levels, even in remitted phases. The identification of variables associated with cognitive dysfunction in BD and MDD allows a better comprehension of a problem frequently found in clinical settings as well as identifies better psychosocial and pharmacologic interventions strategies in both groups. The present study aimed to evaluate an overall cognitive profile and performance in different cognitive domains as well as quality of life, severity of symptoms of depression and mania and functionality in people with BD and MDD, and control participants. The study also aimed to evaluate the association between executive function and working memory, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and soluble TNF receptors 1 and 2 (sTNFR1 and 2) in BD patients compared to controls. In *Study 1* participated 32 BD patients, 30 MDD patients and 28 controls, and in *Study 2* participated 31 BD patients and 28 control participants. The confirmation of either BD or MDD diagnosis occurred by Structured Clinical Interview for Mental Disorders, clinical version (SCID-IV) based on the DSM-IV and the following instruments were also administered: 17-item Hamilton Depression Severity Scale (HDRS₁₇), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Young Mania Rating Scale (YMRS), Sheehan Disability Scale (SDS), WHOQoL-brief (Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale) and Clinical Global Impression – Severity (CGI-S). Cognitive function was assessed using CogState™ Research Battery, a computer-administered cognitive test battery, which comprises a set of 12 game-like subtests to assess the following cognitive domains: processing speed, attention, verbal, visual and working memory, and executive function. In *Study 2*, TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2 were also measured and compared with executive function and working memory tasks scores from CogState™. In *Study 1*, one-way ANOVA was performed to compare groups, and multiple linear regression models were performed to examine the effect of demographic characteristics and functionality on overall cognitive outcomes. In *Study 2*, parametric and non-parametric tests were performed to compare groups, and Pearson Correlation tests were performed between cognitive scores and biomarkers in the BD group. In *Study 1*, BD and MDD participants presented worse overall cognitive performance than controls. There was no difference between BD and MDD participants in the overall cognitive outcome. Moreover, BD and MDD groups had worse performance than controls in the following cognitive domains: processing speed, memory, verbal fluency and attention. In *Study 2*, there were correlations between both executive function and working memory tasks and sTNFR2 in the BD group. These findings suggest that BD and MDD have a similar pattern of cognitive impairment. The association between worse neurocognitive performance and higher levels of sTNFR2 in BD patients might suggest the role of inflammation in neurogenerative process and functional impairment in mood disorders.

Keywords: Cognitive dysfunction. Functioning. Bipolar disorder. Major Depressive disorder. Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mudanças do humor ao longo do tempo para TB do tipo I e II.....	20
Figura 2 - Descrição das variações do humor e estadiamento do TB	21
Figura 3 - Descrição do comprometimento cognitivo decorrente da recorrência dos episódios do humor no TB.....	25
Figura 4 - Descrição do comprometimento cognitivo decorrente dos episódios no TDM	26
Figura 5 - Representação do processo neuroinflamatório no desempenho cognitivo, funcionalidade e aspectos psicossociais.....	32
Figura 6 - Participantes do estudo, origem, critérios de inclusão e exclusão	36
Figura 7 - Fluxograma de ações do estudo	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para episódios de mania e hipomania segundo o DSM-5 (APA, 2013).....	16
Quadro 2 - Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior segundo o DSM-5 (APA, 2013).....	17
Quadro 3 - Resumo dos critérios diagnóstico para transtorno bipolar e transtornos associados segundo o DSM-5 (APA, 2013)	18
Quadro 4 - Definição e descrição dos subtestes, domínios cognitivos e principais indicadores da bateria de pesquisa CogState™ (CSRB™)	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

acc	<i>Accuracy of performance</i>
AEHU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário
ANOVA	Análise de Variância / <i>Analysis of Variance</i>
APA	Associação Americana de Psiquiatria (<i>American Psychiatric Association</i>)
BD	<i>Bipolar Disorder</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CANTAB	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP-UEL	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina
CGI-S	Impressão Clínica Global – Severidade / <i>Clinical Global Index – Severity</i>
CID-10	Código Internacional de Doenças (10ª edição)
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COM	Controle
CP-UEL	Clínica Psicológica da Universidade Estadual de Londrina
CPAL	<i>Continuous Paired Associate</i>
CSRB™	Bateria de Pesquisa CogState™/ <i>CogState Research Battery™</i>
DALY	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade/ <i>Disability-Adjusted Lived Years</i>
DET	<i>Detection Task</i>
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (4ª edição)
ES	<i>Effect Size</i>
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FAEPE	Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão
GMCT	<i>Groton Maze Task Learning</i>
GML	<i>Groton Maze Learning Task</i>
GMR	<i>Groton Maze Learning Task: Delayed Recall</i>
HALE	Expectativa de vida saudável/ <i>Healthy Life Expectancy</i>
HAM-A	Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton/ <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
HC	<i>Healthy Controls</i>
HDRS ₁₇	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens/ <i>17-item Hamilton Depression Rating Scale</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPA	Hipotalâmico-hipofisário-adrenal
HU-UEL	Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina

IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase
IDN	<i>Identification Task</i>
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-1	Interleucina 1
IL-2R	Interleucina 2 receptor
IL-6	Interleucina 6
IRQ	<i>Inter Quartile Range</i>
ISBD	<i>International Society for Bipolar Disorders</i>
ISL	<i>International Shopping List: Immediate Recall</i>
ISLR	<i>International Shopping List: Delayed Recall</i>
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
NAC	N-acetil-cisteína
NMDA	N-metil-D-aspartato
OCL	<i>One Card Learning Task</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONB	<i>One-back Task</i>
PDSE	Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (CAPES)
RAVLT	<i>Rey's Auditory Verbal Learning Test</i>
SCID-IV	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV/ <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SDS	Escala de Incapacidade de Sheehan/ <i>Sheehan Disability Scale</i>
SETS	<i>Set-Shifting Task</i>
SOC	<i>Social-Emotional Cognition Task</i>
sTNFR1	Receptor 1 Solúvel para Fator de Necrose Tumoral/ <i>Soluble tumour necrosis factor receptor-1</i>
sTNFR2	Receptor 2 Solúvel para Fator de Necrose Tumoral/ <i>Soluble tumour necrosis factor receptor-2</i>
TB	Transtorno Bipolar
TDM	Transtorno Depressivo Maior
ter	<i>Total number of errors</i>
TNF- α / TNF-alfa/	Fator de Necrose Tumoral Alfa/ <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNF-alpha	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
TUT	Transtorno por Uso de Tabaco
TWOB	<i>Two-back Task</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
WHO	Organização Mundial de Saúde

WHOQoL-Brief	Instrumento Abreviado de Avaliação da Qualidade de Vida (OMS) / <i>Brief</i>
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality-of-Life Scale</i>
WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale – Third Edition</i>
YLD	Anos de Vida Vividos com Incapacidade/ <i>Years Lived with Disability</i>
YLL	Anos de vida perdidos/ <i>Years of Life Lost</i>
YMRS	Escala de Avaliação de Mania de Young/ <i>Young Mania Rating Scale</i>

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	12
1.1	JUSTIFICATIVA	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	TRANSTORNO BIPOLAR: EPIDEMIOLOGIA, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	15
2.2	TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: EPIDEMIOLOGIA, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	22
2.3	DESEMPENHO COGNITIVO E TRANSTORNOS DO HUMOR: PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS E PESQUISAS NA ÁREA	23
2.4	FUNCIONALIDADE, QUALIDADE DE VIDA E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	27
2.5	INFLAMAÇÃO, DESEMPENHO COGNITIVO E TRANSTORNOS DO HUMOR.....	29
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVO GERAL.....	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4	MÉTODO	34
4.1	DELINEAMENTO	34
4.2	LOCAL DE ESTUDO	35
4.3	POPULAÇÃO	35
4.4	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	36
4.4.1	<i>Avaliação Clínica</i>	36
4.4.2	<i>Avaliação Cognitiva</i>	40
4.4.3	<i>Medidas Laboratoriais</i>	42
4.5	PROCEDIMENTOS.....	42
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
	ARTIGO 1 - COGNITIVE PROFILE AND RELATIONSHIP WITH QUALITY OF LIFE AND PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER.....	48
	ARTIGO 2. 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.....	75
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
	REFERÊNCIAS	101
	ANEXOS	117
	ANEXO 1. - PARECER CIRCUNSTANCIADO (PROJETO ORIGINAL).....	118
	ANEXO 2. - PARECER CIRCUNSTANCIADO (EMENDA PARA O PROJETO DE DOUTORADO)	123
	ANEXO 3. - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	127
	ANEXO 4. - INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS (CLÍNICOS)	129
	ANEXO 5. - SOFTWARE PARA COLETA DE DADOS COGNITIVOS – TELA INICIAL E INTERFACE GERAL DO <i>SOFTWARE</i>	204
	ANEXO 6. - SOFTWARE PARA COLETA DE DADOS COGNITIVOS (TELA INICIAL DOS SUBTESTES).....	206
	ANEXO 7. - MODELO DE RELATÓRIO COGSTATE – CASE REPORT FORM	217
	ANEXO 8. - MODELO DE RELATÓRIO – COGNITIVE TEST RESULT	220

1 APRESENTAÇÃO

O transtorno bipolar (TB) e o transtorno depressivo maior (TDM) são transtornos mentais complexos, crônicos e com elevada prevalência ao redor do mundo. Ambos apresentam elevada taxa de morbidade e mortalidade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION [APA], 2013). O TB se caracteriza por ser um transtorno altamente incapacitante, que afeta aproximadamente 1% da população mundial, sendo a quinta maior causa de incapacitação entre as doenças mentais (APA, 2013; FERRARI *et al.*, 2016). O TDM se caracteriza por ser o transtorno mental mais comum globalmente, sendo considerada a terceira causa global de carga de doenças, com baixa expectativa de vida saudável (HALE) e maior proporção de anos perdidos devido a morte prematura (YLL), decorrente principalmente do suicídio (APA, 2013; FERRARI *et al.*, 2013; KASSEBAUM *et al.*, 2016). As prevalências globais do TDM em um período de 12 meses e ao longo da vida variam, respectivamente, entre 5,5% e 5,9% e 11,1% e 14,6% (BROMET *et al.*, 2011). Tanto o TB quanto o TDM estão associados a elevadas taxas de incapacitação e disfunção cognitiva, que apresentam grande impacto em atividades da vida cotidiana, tais como qualidade de vida, funcionalidade e execução de atividades diárias, mesmo durante períodos de eutímia (GRANDE *et al.*, 2016; RUSSO; MAHON; BURDICK, 2015; SOLÉ, BRISA *et al.*, 2017).

Além disso, elevados níveis de inflamação podem afetar o cérebro e levar a deficits cognitivos em ambos, TB e TDM (BAUER *et al.*, 2014; MCAFOOSE; BAUNE, 2009; ROSENBLAT *et al.*, 2015). Entretanto, mesmo com estudos indicando a associação entre inflamação e alterações no cérebro, inflamação e transtornos do humor, e deficits cognitivos e transtornos do humor, ainda existem evidências discrepantes associando diretamente a inflamação e, tanto funcionalidade quanto o desempenho cognitivo, nestas populações (ALLISON; DITOR, 2014; BAUER *et al.*, 2014; YATES *et al.*, 2012). Tanto questões relacionadas ao perfil cognitivo de pacientes com TB e TDM, quanto a associação entre os perfis e características clínicas, funcionais e biomarcadores inflamatórios ainda não estão completamente compreendidas, fator que torna o presente trabalho relevante.

Considerando tais fatores, os resultados da presente tese serão apresentados em dois artigos. O *Artigo 1*, intitulado *Perfil cognitivo e relação com qualidade de vida e funcionamento psicossocial em pacientes com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior (Cognitive profile and relationship with quality of life and psychosocial functioning in patients with bipolar disorder or major depressive disorder)*, objetivou avaliar a função cognitiva em diferentes domínios em pacientes com TB e TDM, bem como compará-los à participantes CON em relação à funcionalidade, qualidade de vida e variáveis clínicas, tais como gravidade da doença e dos sintomas de depressão e mania. O *Artigo 2*, intitulado

Interações imuno-cognitivas entre função executiva e memória de trabalho, fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) no transtorno bipolar (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) objetivou avaliar a associação entre os subtestes que avaliam função executiva e memória de trabalho e TNF- α e os receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2 em pacientes com TB, comparando-os com participantes CON.

1.1 JUSTIFICATIVA

Tanto o TB quanto o TDM comprometem a qualidade de vida e atividades diárias, por meio dos impactos associados à funcionalidade, desempenho cognitivo e saúde em geral. Ambas as doenças estão entre as vinte principais condições de saúde (no caso das doenças mentais estão entre as três principais) que comprometem a funcionalidade para o desenvolvimento de tarefas cotidianas e causam aumento da mortalidade precoce e nos YLL (KASSEBAUM *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2015). Por esta razão, considera-se extremamente importante o desenvolvimento de pesquisas e intervenções em diferentes áreas com esta população.

Uma dessas áreas é a avaliação das funções cognitivas. O número e a qualidade das pesquisas nesta área com pacientes com TB e TDM têm aumentado, especialmente nos últimos anos, evidenciando o papel e a importância de novos conhecimentos sobre o tema. Além disso, o DSM-5 (APA, 2013) incluiu como um dos critérios para diagnóstico destes transtornos a identificação dos comprometimentos associados ao funcionamento cognitivo. No entanto, os resultados dos estudos são discrepantes em relação ao grau de comprometimento em cada um dos transtornos. Daniel *et al.* (2013) não identificou diferenças significativas entre pacientes com TDM e TB e participantes COM, ao passo que Xu *et al.* (2012) identificou diferenças significativas entre ambos grupos de pacientes TB e TDM e participantes CON nos seguintes domínios: velocidade de processamento, memória verbal e funções executivas. Entretanto, estes últimos autores não identificaram diferenças entre os grupos de TB e TDM apenas. Além disso, recentes revisão sistemática e meta-análises não identificaram diferenças significativas entre participantes CON e pacientes com TB e TDM, mas apenas diferenças qualitativas (SAMAMÉ *et al.*, 2017; SZMULEWICZ *et al.*, 2017).

Outro ponto que merece destaque é o efeito das variáveis associadas ao TB e TDM no desempenho cognitivo. Além de não haver consenso nos estudos em relação ao nível de comprometimento cognitivo que estes pacientes apresentam, estudos demonstram haver

associação entre o comprometimento cognitivo e aspectos psicossociais e orgânicos. Dentre estes aspectos, destacam-se variáveis psicossociais e clínicas, tais como qualidade de vida, impressão clínica global sobre a saúde e funcionalidade. A associação entre aspectos psicossociais, tais como qualidade de vida e funcionalidade com os transtornos do humor é um fato. No entanto, além de poucos estudos terem sido conduzidos avaliando a associação entre os transtornos do humor, desempenho cognitivo e aspectos psicossociais, os resultados destes são discrepantes. Enquanto alguns estudos identificaram associação significativa em ambos os grupos (COTRENA; BRANCO; SHANSIS *et al.* 2016; GODARD *et al.*, 2011), outros não identificaram tais correlações (*e.g.*, BAUNE *et al.*, 2011).

No que tange à associação entre desempenho cognitivo e níveis de marcadores inflamatórios, estudos realizados com outras populações, tais como pacientes com diabetes ou obesidade, tem demonstrado tal associação (*e.g.*, (CASTANON; LASSELIN; CAPURON, 2014; JOAQUIM; APPENZELLER, 2015; SAYLOR *et al.*, 2016; YATES *et al.*, 2012). No entanto, além de existirem poucos estudos com o objetivo de avaliar especificamente esta associação em pacientes com TB e TDM, os resultados destes são discrepantes (ALLISON; DITOR, 2014; BARBOSA *et al.*, 2012; CHAKRABARTY *et al.*, 2019; DOGANAVSARGIL-BAYSAL *et al.*, 2013; HOPE *et al.*, 2015; HOSETH *et al.*, 2016).

Por fim, é importante destacar o uso da Bateria de Pesquisa CogState™ (CSRB™; COGSTATE COMPANY LTD., 2009). O instrumento apresenta uma série de características positivas em relação a outros instrumentos, tais como o elevado grau de confiabilidade e congruência em relação a instrumentos tradicionais (BENOIT *et al.*, 2015). Além disso, ele se caracteriza por ser facilmente aplicado de forma intercultural e por ser aplicado em curto período de tempo (FALLETTI *et al.*, 2006; OTT *et al.*, 2016). Por fim, até o momento não existem estudos que utilizem este instrumento para avaliar concomitantemente pacientes com TB e TDM, bem como comparando ambos com participantes COM, tornando o seu uso importante em pesquisas com esta população.

Neste sentido, os seguintes fatores foram levados em consideração: discrepâncias nos resultados de estudos que objetivem avaliar o desempenho cognitivo em pacientes com TB e TDM, bem como comparação de ambos em relação a participantes CON; associação entre variáveis clínicas e psicossociais com o desempenho cognitivo em ambos os grupos; existência de um número reduzido de estudos e com resultados discrepantes com o objetivo de avaliar a associação entre níveis de biomarcadores inflamatórios e desempenho cognitivo e a ausência de estudos com os ambos os grupos de pacientes com transtornos do humor utilizando o CSRB™ como instrumento. Considerando tais fatores, o presente estudo objetivou avaliar o perfil cognitivo de pacientes com TB e TDM e comparar com participantes CON. São objetivos secundários do presente estudo a associação entre variáveis cognitivas com dados clínicos, psicossociais e biomarcadores inflamatórios.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TRANSTORNO BIPOLAR: EPIDEMIOLOGIA, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O TB é considerado um transtorno mental com quadro crônico, recorrente e incapacitante, caracterizado por episódios agudos e irregulares de depressão, mania e estados mistos de humor (APA, 2013). Classificação semelhante é encontrada na décima edição do Código Internacional de Doenças (CID-10; WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO], 1992), que classifica o TB no subgrupo dos transtornos do humor (F.30-39), caracterizado pela ocorrência de ao menos um episódio maníaco/ hipomaníaco. Representa um grande problema de saúde pública, com graves consequências sociais e econômicas. Embora existam tratamentos farmacológicos e psicossociais adequados para o TB, demora e dificuldades em relação ao correto diagnóstico são comuns, o que aumenta a morbidade e a mortalidade, bem como os custos associados ao transtorno (MCINTYRE *et al.*, 2019). Além disso, taxas de acesso ao tratamento e de adesão ainda são baixas, especialmente em países com renda baixa e média (CHISHOLM *et al.*, 2005).

De acordo com o DSM-5, a taxa de prevalência combinada entre os diferentes tipos de TB é de 1,8% em diferentes comunidades dos EUA (APA, 2013). Quando considerado o espectro bipolar, a prevalência global em 12 meses é 2,4% e ao longo da vida de 1,5% (MERIKANGAS *et al.*, 2011). Quando são considerados os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), TB corresponde a 7% do total de transtornos mentais e por uso de substância e está entre as 20 doenças (considerando tanto doenças mentais quanto orgânicas) com maior frequência de anos de vida vividos com incapacidade (YLDs). Embora seja uma doença com baixa prevalência global em relação a doenças crônicas orgânicas, tais como diabetes ou doenças cardiovasculares, possui elevado efeito incapacitante, especialmente durante episódios maníacos (APA, 2013; FERRARI *et al.*, 2016).

A classificação do TB é realizada com base no curso longitudinal, geralmente caracterizado pela presença de sintomas subliminares ou não (GRANDE *et al.*, 2016). A principal característica do TB é a ocorrência de flutuações no humor, com a ocorrência de episódios maníacos e/ou hipomaníacos e depressivos maiores, considerados critérios definidores do transtorno (MCINTYRE *et al.*, 2019). Os episódios maníacos e hipomaníacos se caracterizam por serem estados de humor elevado e atividades dirigidas a objetivos com elevado nível de energia (APA, 2013; GRANDE *et al.*, 2016). Embora episódios de mania possam gerar comprometimento social e ocupacional, acompanhados de sintomas psicóticos e hospitalização, episódios de hipomania podem não causar graves

comprometimentos social e ocupacional, podendo, em alguns casos, proporcionar aumento temporário da funcionalidade, produtividade e bom humor (GRANDE *et al.*, 2016). Os critérios diagnósticos para episódios de mania e hipomania estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para episódios de mania e hipomania segundo o DSM-5 (APA, 2013)

Episódio maníaco

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).

B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:

1. Autoestima inflada ou grandiosidade;
2. Redução da necessidade de sono (e.g., sente-se descansado com apenas três horas de sono);
3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando;
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados;
5. Distratibilidade (*i.e.*, a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado;
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, ou sexualmente) ou agitação psicomotora (*i.e.*, atividade sem propósito não dirigida a objetivos);
7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (e.g., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.

D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (e.g., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

Episódio hipomaníaco

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.

B. Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:

1. Autoestima inflada ou grandiosidade;
2. Redução da necessidade de sono (e.g., sente-se descansado com apenas três horas de sono);
3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando;
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados;
5. Distratibilidade (*i.e.*, a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado;
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora;

7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (e.g., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.

D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.

E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.

F. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (e.g., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).

Fonte: APA (2013).

Episódios depressivos maiores em pacientes com TB se caracterizam por ser semelhantes aos de pacientes com TDM, exceto quanto ao início da apresentação dos sintomas. Em comparação com o TDM, a depressão no TB se caracteriza por possuir maior precocidade, maior frequência de episódios, abruptos começos e terminos e quadros de comorbidade. Além disso, está mais frequentemente relacionada ao uso de substâncias e possui maior risco pós-parto (APA, 2013; GRANDE *et al.*, 2016). Os critérios diagnósticos para episódios depressivos, de acordo com o DSM-5 (APA, 2013), estão descritos no Quadro 2, a seguir.

Quadro 2. Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior segundo o DSM-5 (APA, 2013)

Episódio Depressivo Maior

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (e.g., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (e.g., parece choroso);

(Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)

2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).

3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (*i.e.*, mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias;

(Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)

4. Insônia ou hipersonia quase diária;

5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento);

6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias;

7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente);

8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por

relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa);

9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

Fonte: APA (2013).

O DSM-5 (APA, 2013) descreve cinco tipos de TB e transtornos associados, a saber: (1) TB tipo I, (2) TB tipo II, (3) transtorno ciclotímico, (4) Outro TB e transtornos relacionado especificado e (5) TB e transtorno relacionado não especificado. Existem ainda o TB e transtorno relacionado induzido por substância/ medicamento e o TB e transtorno relacionado devido a outra condição médica. Os principais critérios diagnósticos para os tipos de TB e transtornos associados estão sumarizadas no Quadro 3.

Quadro 3. Resumo dos critérios diagnóstico para transtorno bipolar e transtornos associados segundo o DSM-5 (APA, 2013)

Transtorno Bipolar tipo I

- Ocorrência de pelo menos um episódio maníaco, caracterizado por um período prolongado de perturbação do humor (*i.e.*, humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente de atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de 1 semana).

- Embora episódios depressivos (*i.e.*, caracterizado por humor deprimido e/ ou perda de interesse e prazer em atividades não atribuíveis a outras condições médicas) sejam comuns, não são necessários para o diagnóstico.

Transtorno Bipolar tipo II

- Ocorrência de pelo menos um episódio hipomaníaco (*i.e.*, período de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, mas não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo no funcionamento social ou profissional e para necessitar de hospitalização)

- Ocorrência de um episódio depressivo maior (*i.e.*, caracterizado por humor deprimido e/ ou perda de interesse e prazer em atividades não atribuíveis a outras condições médicas).

Transtorno Ciclotímico

- Períodos depressivos e hipomaníacos que não preenchem os critérios para hipomania (*i.e.*, período de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, mas não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo no funcionamento social ou profissional e para necessitar de hospitalização) e depressão maior (*i.e.*, caracterizado por humor deprimido e/ ou perda de interesse e prazer em atividades não atribuíveis a outras condições médicas) por pelo menos dois anos.

Outro Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Especificado

- Apresentação de sintomas relacionados ao TB mas que não preenchem os critérios diagnósticos para TB tipo I, tipo II ou transtorno ciclotímico devido a duração ou severidade, tais como:

1. Episódios maníacos ou hipomaníacos (entre 2 e 3 dias) e episódios depressivos maiores de curta duração;

2. Episódios hipomaníacos com sintomas insuficientes para classificação e episódios depressivos maiores;
3. Episódio hipomaníaco sem episódio depressivo maior imediatamente anterior;
4. Ciclotimia de curta duração (inferior a 2 anos).

Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Não Especificado

- Sintomas característicos de TB e transtornos relacionados que não preenchem os critérios para as demais categorias diagnósticas para TB (*i.e.*, TB tipo I, TB tipo II, transtorno ciclotímico e outro TB e transtornos relacionado especificado).

Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Induzido por Substância/ Medicamento

- Preenchimento dos critérios para as demais categorias diagnósticas para TB (*i.e.*, TB tipo I, TB tipo II, transtorno ciclotímico e outro TB e transtornos relacionado especificado) devido ao uso de substâncias ou medicamentos. A apresentação dos sintomas pode iniciar durante o período de intoxicação ou abstinência.

Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Devido a Outra Condição Médica

- Preenchimento dos critérios para as demais categorias diagnósticas para TB (*i.e.*, TB tipo I, TB tipo II, transtorno ciclotímico e outro TB e transtornos relacionado especificado) devido a outra condição médica.

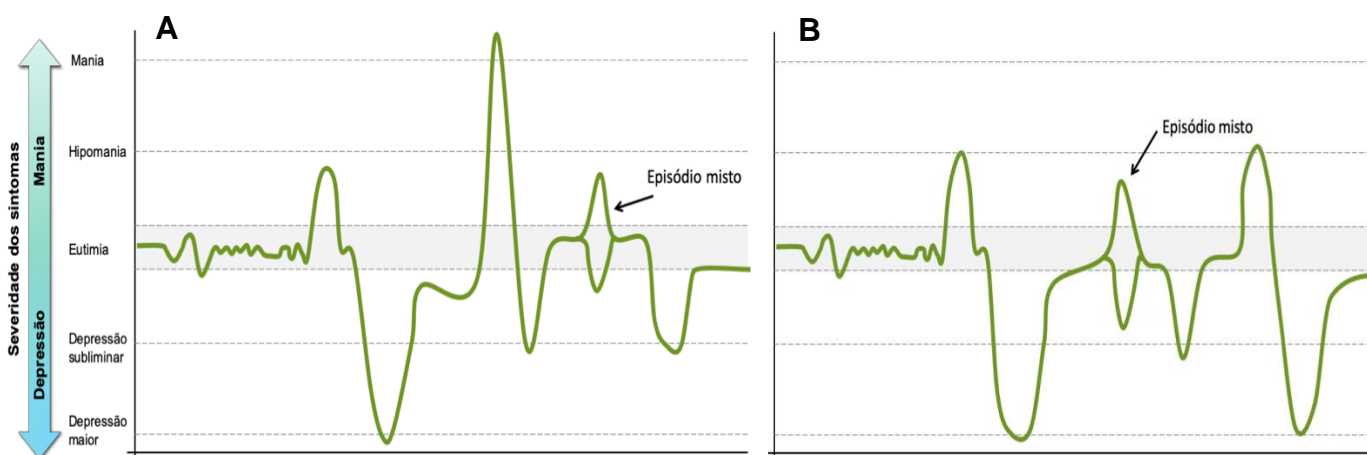
Fonte: Autor (2019), baseado no DSM-5 (APA, 2013).

No presente estudo serão descritas apenas as características do TB dos tipos I e II, devido ao fato destes grupos terem sido a população-alvo dos estudos. De acordo com o DSM-5, a prevalência estimada do TB tipo I em 12 meses nos EUA é de 0,6% e a prevalência em 12 meses em 11 diferentes países varia entre 0,0% e 0,6% (APA, 2013). De acordo com Merikangas *et al.* (2011), aproximadamente 0,6% da população possui diagnóstico de TB tipo I e a prevalência estimada ao longo de 12 meses é de 0,4%. O TB tipo I se caracteriza principalmente por possuir evolução mais tortuosa e prognóstico mais severo em relação aos demais tipos de TB (GRANDE *et al.*, 2016). A idade de início do primeiro episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo é de aproximadamente 18 anos (APA, 2013; MCINTYRE *et al.*, 2019). A probabilidade de desenvolvimento de TB aumenta conforme o grau de parentesco (*i.e.*, filhos de pacientes com TB apresentam maior probabilidade de desenvolvimento do transtorno do que indivíduos com graus parentesco menor) e episódios prévios com características psicóticas aumentam a probabilidade de episódios subsequentes com as estas características.

Globalmente, a prevalência em 12 meses do TB tipo II é de 0,3% e a prevalência ao longo da vida de 0,4% (MERIKANGAS *et al.*, 2011). Segundo o DSM-5, internacionalmente, a prevalência em 12 meses é de 0,3% e nos EUA de 0,8% (APA, 2013). Diferentemente do TB tipo I, o diagnóstico do TB tipo II é mais tardio, ocorrendo em média aos 25 anos. Em geral, pacientes com TB do tipo II são frequentemente no início diagnosticados com TDM, com o reconhecimento do TB tipo II ocorrendo apenas após o segundo episódio hipomaníaco (KRISHNAN, 2005; MCINTYRE *et al.*, 2019). Outra característica comum é que a quantidade de episódios hipomaníacos e depressivos maiores tende a ser maior, quando comparado com o TB tipo I (APA, 2013; GRANDE *et al.*, 2016). De modo

semelhante ao TB tipo I, o histórico familiar e o grau de parentesco são importantes antecedentes para o desenvolvimento da doença e padrões de ciclagem rápida estão associados a pior prognóstico. A Figura 1 apresenta as mudanças de humor no TB do tipo I e II.

Figura 1. Mudanças do humor ao longo do tempo para TB do tipo I e II

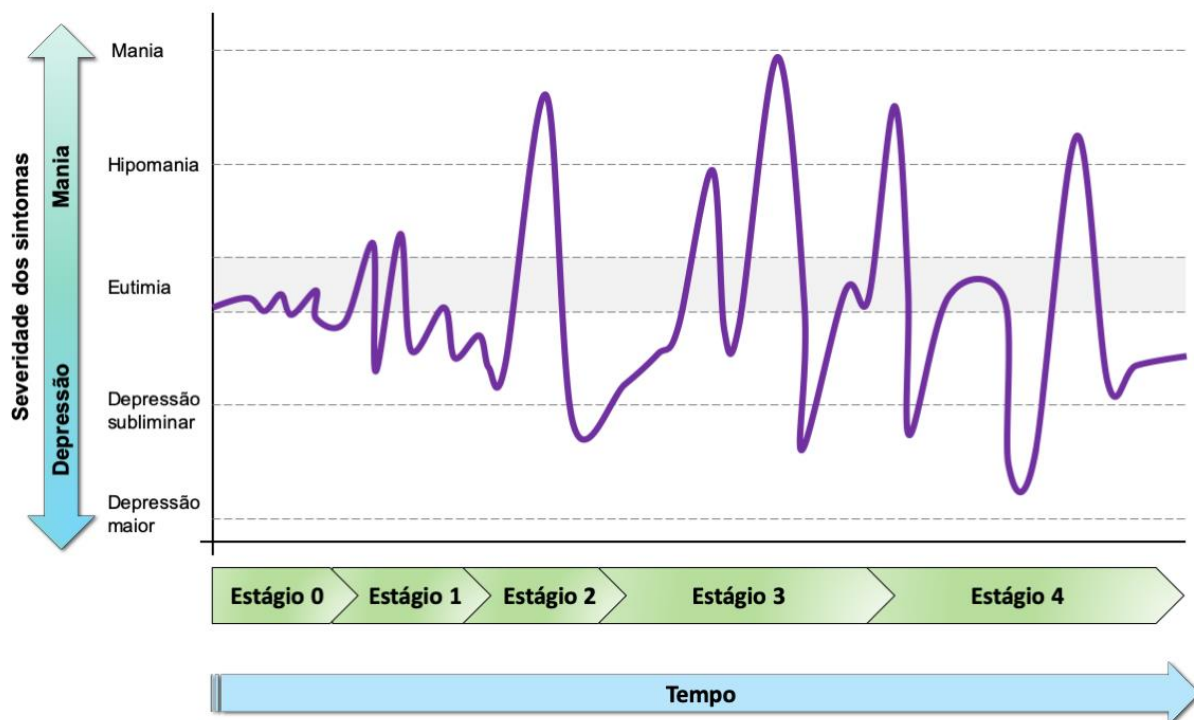


Fonte: Autor (2019) baseado em Vieta *et al.* (2019).

Nota: **Parte A:** descreve as mudanças de humor para o TB tipo I, que se caracteriza por pelo menos um episódio de mania; **Parte B:** descreve as mudanças de humor para o TB tipo II, que se caracteriza por pelo menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo. Episódios mistos podem ocorrer em ambos tipos.

Em relação à evolução, Kapczinski *et al.* (2009) propõem quatro estágios de desenvolvimento do TB. O *Estágio 0* (ou latente) inclui as variáveis que podem aumentar ou diminuir a probabilidade de manifestação dos sintomas, tais como a vulnerabilidade genética bem como um ambiente propício para o desenvolvimento dos sintomas. Tais variáveis podem provocar mudanças bioquímicas, em nível celular, e desencadear mudanças comportamentais. O *Estágio 1*, chamado de estágio pródromo, se caracteriza principalmente por mudanças sutis no humor, sem a existência de episódios intensos ou graves. Tanto o estágio latente quanto o estágio 1 apresentam bons prognósticos futuro. Enquanto o *Estágio 2* se caracteriza pelo primeiro episódio grave de mudança no humor, o *Estágio 3* se caracteriza por múltiplos episódios. Ambos possuem bons prognósticos, que dependem do modo como as comorbidades são manipuladas. Por fim, o *Estágio 4* se caracteriza pela cronicidade do TB, bem como dificuldades funcionais e cognitivas associadas ao humor deprimido (KAPCZINSKI *et al.*, 2009; VIETA *et al.*, 2018). O estadiamento do TB em relação às variações do humor pode ser observado na Figura 2.

Figura 2. Descrição das variações do humor e estadiamento do TB



Fonte: Autor (2019) baseado em Solé *et al.* (2017).

Nota: Modelo de estadiamento do TB proposto por Kapczinski *et al.* (2009). *Estágio 0* envolve a vulnerabilidade genética, devido ao histórico familiar e ambiental (estresse de vida precoce, história de ansiedade de depressão sem critérios para diagnóstico, etc.); *Estágio 1*, fase pródrôma com ausência ou sintomas sutis de transtorno do humor com elevado risco de episódios futuros; *Estágio 2*, primeiro episódio de mudança de humor; *Estágio 3*, recorrência e múltiplos episódios de mudanças de humor; *Estágio 4*, cronicidade do transtorno.

Entre 50% e 70% dos pacientes diagnosticados com TB tipo I apresentam comorbidades clínicas e psiquiátricas (KRISHNAN, 2005), sendo os transtornos de ansiedade as mais comuns (APA, 2013). Dentre as principais comorbidades para o TB tipo II, destacam-se os transtornos de ansiedade e o abuso de substâncias. Além disso, ainda de acordo com o DSM-5, 14% dos pacientes com TB tipo II apresentam pelo menos um transtorno alimentar durante a vida, em especial a compulsão alimentar (APA, 2013). No entanto, é importante destacar que não há um padrão entre a comorbidade mais comum em cada tipo de TB. Em geral, as comorbidades médicas e psiquiátricas mais comuns no TB, independentemente do tipo, são os transtornos de ansiedade (aproximadamente 71% dos casos), o uso e abuso de substância (aproximadamente 56% dos casos), transtorno de estresse pós-traumático, enxaquecas, diabetes, hipotireoidismo e obesidade, bem como transtornos de personalidade (em especial o transtorno da personalidade limitrofe) (APA, 2013; KRISHNAN, 2005). Dependendo da comorbidade, tanto o diagnóstico do TB (ou seu subtipo), quanto o diagnóstico da comorbidade são comprometidos, dada a confusão ocasionada pelos sintomas apresentados pelo paciente (e.g., humor irritável). Esta

dificuldade pode ser aumentada em casos de uso e abuso de substâncias lícitas e ilícitas (MCINTYRE *et al.*, 2019). Geralmente confundido com o TB, o TDM é um transtorno do humor com elevada incidência e prevalência. As principais características epidemiológicas e clínicas, bem como critérios diagnósticos serão descritos detalhadamente na próxima seção.

2.2 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: EPIDEMIOLOGIA, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Globalmente, o TDM é o transtorno mental mais comum, com prevalência de 12 meses e ao longo da vida variando, respectivamente, entre 5,5% e 5,9% e 11,1% e 14,6% (BROMET *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos a prevalência média ao longo de 12 meses é de 7%, sendo que indivíduos entre 18 e 29 anos possuem três vezes mais chances de desenvolverem TDM do que aqueles com idade superior a 60 anos. Além disso, mulheres apresentam entre 1,5 e 3 vezes mais chances de desenvolverem o transtorno a partir da adolescência, em comparação com homens (APA, 2013). No que se refere às taxas de incapacitação, o TDM é o transtorno mental líder, com elevada taxas de morbidade, mortalidade, bem como elevado custo social, especialmente em países de baixa e média renda. É a terceira causa de DALYs, sendo a primeira entre os transtornos mentais, e responsável pela maior proporção de anos de vida perdidos (YLLs) devido a mortalidade prematura (APA, 2013; FERRARI *et al.*, 2013; KASSEBAUM *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2015).

De modo semelhante ao TB, o CID-10 também classifica o TDM como transtorno do humor (F.30-39), na categoria de transtorno depressivo recorrente (F.33), com a ocorrência apenas de episódios depressivos. A classificação de intensidade pode ser em três níveis: *leve*, *moderado* ou *grave* (WHO, 1992). Para a realização do diagnóstico, os sintomas devem estar presentes a maior parte do dia, em quase todos os dias por um determinado período de tempo (geralmente duas semanas). Dentre a ocorrência dos sintomas durante este período de tempo, considera-se como exceções as alterações de peso e ideação suicida. Além disso, outros sintomas frequentemente relatados pelos pacientes são: insônia, perturbações do sono, fadiga, diminuição de energia e cansaço excessivo. A tristeza enquanto sintoma, mesmo negada pelo paciente por meio do relato, pode ser identificada pelo profissional por meio de avaliação clínica (*i.e.*, conteúdo verbal da entrevista clínica, expressões faciais e corporais). Sentimentos de desvalia ou culpa, com a inclusão de avaliações negativas e irrealistas do próprio valor e preocupações cheias de culpa ou ruminatórias acerca de fracassos do passado podem estar presentes. Além disso, alguns pacientes podem relatar dificuldades relacionadas à capacidade de pensar, concentrar-se

ou tomar decisões. Pensamentos de morte e ideação suicida são comuns, os quais podem variar desde desejos passivos de não acordar pela manhã ao planejamento de ações ativas de suicídio (APA, 2013; BELMAKER; AGAM, 2008).

De acordo com o DSM-5 (APA, 2013), o TDM está associado a elevada mortalidade, na maioria dos casos relacionado ao suicídio. Aproximadamente metade dos casos de suicídio atendem os critérios diagnósticos para TDM (LI *et al.*, 2017). Características associadas ao TDM que apoiam o diagnóstico são: tendência ao choro, irritabilidade, inquietação, ruminação excessiva, ansiedade, fobia social e específicas, além de preocupações com a saúde física e queixas somáticas (APA, 2013). Os critérios diagnósticos para episódio de depressão maior, de acordo com o DSM-5 (APA, 2013), são os mesmos para episódios depressivos em TB, descritos no Quadro 2 (seção anterior). No que tange às comorbidades médicas e psiquiátricas, as mais comuns são: abuso de álcool e drogas, TUM, transtornos de ansiedade e transtorno da personalidade *boderline* (HASIN *et al.*, 2018).

Segundo o DSM-5 (APA, 2013), os fatores associados ao TDM podem ser de quatro tipos: (1) *temperamentais*, (2) *ambientais*, (3) *genéticos e fisiológicos* e (4) *modificadores de curso*. Em relação aos *fatores temperamentais*, destacam-se a afetividade negativa (*i.e.*, neuroticismo), que em altos níveis aumentam a probabilidade de desenvolvimento de episódios depressivos ao longo da vida. No que tange aos *fatores ambientais*, destacam-se o estresse de vida precoce, particularmente quando existem diversas experiências deste tipo. Estressores atuais são um importante fator ambiental associado ao TDM, especialmente quando o paciente apresenta episódios recorrentes. Quanto aos *fatores genéticos e fisiológicos*, cabe destacar o histórico familiar em relação ao transtorno. Familiares de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de TDM apresentam entre duas e quatro vezes mais chances de desenvolverem o transtorno do que indivíduos sem familiares em primeiro grau com diagnóstico. Por fim, fatores de risco modificadores de curso são: uso e abuso de álcool e drogas, transtorno de ansiedade e transtorno da personalidade limítrofe, bem como condições médicas crônicas e incapacitantes (APA, 2013). Considerando o impacto dos transtornos do humor em diversas áreas da vida destes pacientes, tais como o desempenho cognitivo, qualidade de vida e funcionalidade, tais temas serão abordados nas seções seguintes.

2.3 DESEMPENHO COGNITIVO E TRANSTORNOS DO HUMOR: PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS E PESQUISAS NA ÁREA

A cognição se caracteriza por envolver a maioria dos processos mentais que estão diretamente relacionados aos componentes básicos das funções cognitivas, tais como a

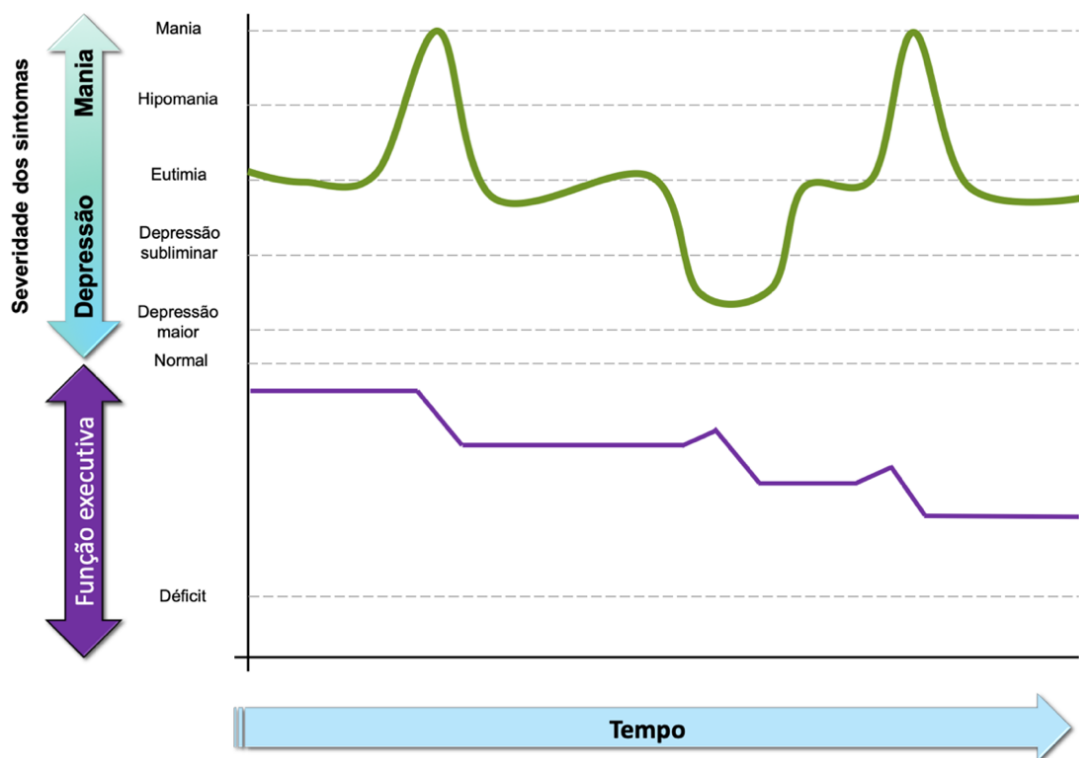
aprendizagem e memória, atenção, velocidade de processamento, funções executivas, motivação e vigília (FOURRIER; SINGHAL; BAUNE, 2019). No entanto, o desempenho cognitivo pode ser afetado por diversas variáveis, tais como a história de vida, escolarização, saúde orgânica e presença de transtornos mentais, tais como os transtornos do humor. O comprometimento cognitivo pode ser considerado uma característica clínica dos TB e TDM, mesmo sob efeito de tratamentos convencionais e em fase de remissão. Além disso, o grau de comprometimento pode estar associado a diferentes características dos transtornos, como história de tentativas de suicídio, número de episódios de mudanças do humor (*i.e.*, maníacos, hipomaníacos ou depressivos), presença ou ausência de sintomas psicóticos e comorbidades clínicas ou psiquiátricas (BAUNE *et al.*, 2010; MARTINEZ-ARAN; VIETA, 2015). O comprometimento pode estar associado à diferentes domínios cognitivos, dependendo do transtorno e das variáveis associadas a ele (BERK, 2009; LIMA; PECKHAM; JOHNSON, 2018; MCINTYRE *et al.*, 2013; RAGGUETT *et al.*, 2016; SOLÉ *et al.*, 2017), não apenas agravando o curso do transtorno, mas comprometendo a qualidade de vida e a recuperação destes pacientes (FOURRIER; SINGHAL; BAUNE, 2019).

No caso do TB, os principais moderadores de comprometimento cognitivo são: sintomatologia clínica (*i.e.*, remissão ou fase aguda), presença de sintomas depressivos subclínicos, número de episódios psicóticos ao longo da vida, tipo de TB, cronicidade da doença (*i.e.*, período desde o primeiro episódio e início do tratamento, número de episódios de mania, hipomania e/ou depressão), tipo e período de uso de medicamentos psicotrópicos (polifarmácia), estresse de vida precoce e comorbidades psiquiátricas e clínicas (SOLÉ *et al.*, 2017). Em pacientes com TDM, os principais determinantes dos deficits cognitivos são semelhantes ao TB, variando quanto à intensidade e frequência. De acordo com McIntyre *et al.* (2013), os moderadores de comprometimento cognitivos neste transtorno são: idade atual, idade de início do TDM, escolaridade, gravidade dos episódios depressivos (em especial o primeiro episódio), sintomatologia clínica (*i.e.*, remissão ou fase aguda), comorbidades clínicas e psiquiátricas, duração do episódio e da doença, estratégias de tratamento (*i.e.*, psicossociais, farmacológicas, etc.) e estresse de vida precoce (*e.g.*, abuso físico, sexual, psicológico ou negligência durante a infância) (Ver Figura 3 adiante).

Em pacientes com TB, estudos indicam que o comprometimento cognitivo está relacionado aos domínios da memória verbal, funções executivas e atenção, o que prejudica a reinserção social e funcional destes indivíduos. Além disso, o comprometimento cognitivo pode ser cumulativo, conforme o número de episódios, o que torna as funções cognitivas uma importante característica no desenvolvimento da doença (GRANDE *et al.*, 2016; KAPCZINSKI *et al.*, 2009; MARTÍNEZ-ARÁN *et al.*, 2004; SOLÉ *et al.*, 2017). Outras variáveis que podem estar associadas ao comprometimento cognitivo no TB são a exposição contínua a episódios agudos e vulnerabilidade intrínseca. Segundo Kapczinski *et*

al. (2009), não existe um padrão óbvio de funcionamento cognitivo para a caracterização do TB, além de não haver consenso quanto as características cognitivas em relação ao tipo de TB. Em geral, pacientes com TB tipo I apresentam pior desempenho em atividades envolvendo memória para conteúdo verbal, memória operacional, funções psicomotoras e executivas, enquanto pacientes com TB tipo II apresentam maior frequência de comprometimento cognitivo na função psicomotora e memória operacional (HSIAO *et al.*, 2009). Quando ambos tipos de TB são comparados, observa-se que prejuízos quanto às funções executivas são mais persistentes em pacientes com TB tipo I, os quais apresentam menor desempenho, quando comparados com aqueles do tipo II (LI *et al.*, 2012; SOLE *et al.*, 2012).

Figura 3. Descrição do comprometimento cognitivo decorrente da recorrência dos episódios do humor no TB



Fonte: Autor (2019) baseado em Rosenblat e McIntyre (2016).

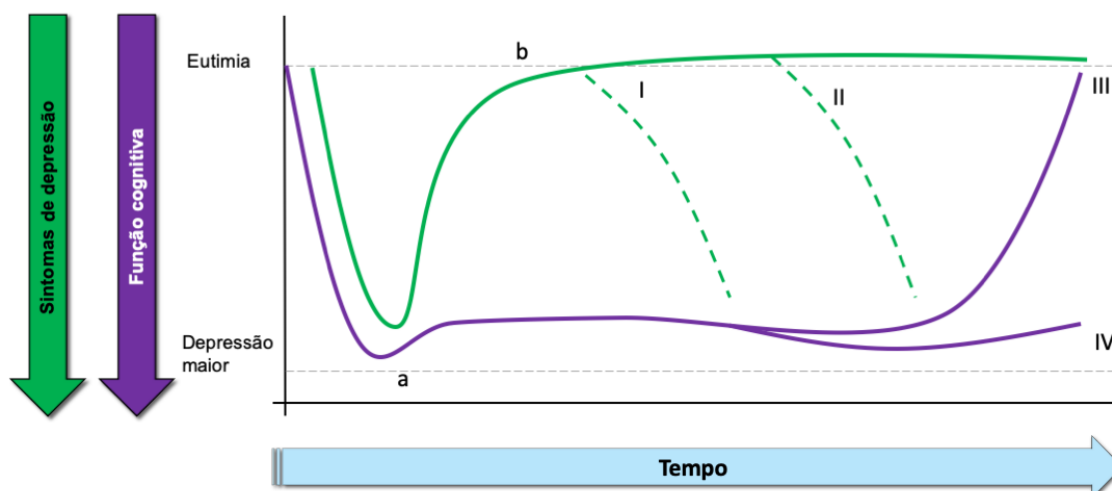
Nota: Descrição das mudanças de humor ao longo do TB e perdas cognitivas associadas. Não existe consenso na literatura quanto à restauração cognitiva. Pesquisadores argumentam que existe a probabilidade de restauração parcial cognitiva em períodos de remissão após episódios maníacos, hipomaniacos ou depressivos. No entanto, a performance cognitiva, mesmo após restauração permanece menor do que em CON.

Outro ponto a ser considerado é a existência de variações associadas aos episódios de humor. Em meta-análise compreendendo 42 pesquisas que investigaram o desempenho cognitivo em pacientes com TB, concluiu-se que existem diferenças quanto às funções cognitivas e o grau de deficit entre os diferentes episódios de mudanças do humor. Durante

episódios de mania ou hipomania, observou-se maior comprometimento em relação a atenção, memória verbal e funções executivas, aprendizagem verbal, atenção sustentada e flexibilidade cognitiva. Em episódios depressivos observou-se mais frequentemente comprometimentos em relação à memória e fluência verbal, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva e, assim como durante episódios maníacos e hipomaniacos, menor curva de aprendizagem e fluência verbal. Por fim, durante períodos de eutimia, os comprometimentos foram identificados em relação à memória episódica e operacional, bem como atenção (KURTZ; GERRATY, 2009).

Em relação aos pacientes com TDM, os principais domínios cognitivos com comprometimento são: funções executivas, mensuradas por meio de testes de memória de trabalho, fluência, resolução de problemas, bem como a memória de modo geral (GAŁECKI *et al.*, 2015; HAMMAR; ÅRDAL, 2009; KIRCANSKI; JOORMANN; GOTLIB, 2012; LAM *et al.*, 2014; MARAZZITI *et al.*, 2010; MCINTYRE *et al.*, 2013). Entretanto, existem discrepâncias em relação ao efeito do TDM no desempenho cognitivo e o grau de prejuízo identificado, bem como sobre manutenção do comprometimento cognitivo durante os períodos de remissão dos sintomas. De acordo com Gałeckki *et al.* (2015), alguns estudos demonstraram uma pequena redução na função cognitiva dos pacientes com TDM que possuem quadros leves, em comparação com participantes CON. Quanto mais severo e maior número de episódios depressivos, maior a probabilidade de perdas cognitivas médias e graves, especialmente associadas à fluência e memória verbal. Aproximadamente dois terços dos indivíduos diagnosticados com TDM apresentam algum grau de comprometimento cognitivo (GAŁECKI *et al.*, 2015).

Figura 4. Descrição do comprometimento cognitivo decorrente dos episódios no TDM



Fonte: Autor (2019) baseado em Hammar e Årdal (2009)

Nota: a: episódio agudo, b: remissão, I: recaída, II: novo episódio, III: recuperação cognitiva e IV: manutenção da perda cognitiva. Em muitos casos os danos decorrentes das perdas cognitivas associadas aos episódios depressivos no TDM são irreversíveis. No entanto, não existe consenso em

relação à reversibilidade ou não das perdas cognitivas, devido à influência de diversas variáveis, conforme apontado por McIntyre *et al.* (2013).

Ao se comparar pacientes com TB e TDM e ambos com participantes CON, de modo geral os últimos apresentam melhor desempenho cognitivo em diferentes domínios, tais como velocidade de processamento e funções executivas (DANIEL *et al.*, 2013; GILDENGERS *et al.*, 2012; XU *et al.*, 2012). Ao se comparar apenas pacientes com TB e TDM, os primeiros apresentam, em geral, pior desempenho do que TDM, ou seja, o comprometimento cognitivo é maior entre pacientes com TB (CANUTO *et al.*, 2010; GILDENGERS *et al.*, 2012). Xu *et al.* (2012) encontrou diferenças entre TB e TDM nos seguintes domínios cognitivos: velocidade de processamento, memória visual e funções executivas. Além disso, afirmou que a função executiva poderia ser um marcador de status para o TB tipo I e II e marcador de traço para o TDM. No entanto, resultados diferentes foram identificados em outros estudos, conforme identificado em recente meta-análise comparando ambos os grupos. Enquanto Szmulewicz *et al.* (2017) descreveu nenhuma diferença quantitativa entre pacientes com TB e TDM, Samamé *et al.* (2017) identificou apenas diferenças não significativas (*i.e.*, qualitativas) durante períodos de eutimia. Estudos apontam que pacientes com transtornos do humor apresentam elevadas taxas de incapacidade funcional e dificuldades psicossociais, as quais estão intimamente associadas às disfunções cognitivas, descritas anteriormente (HAMMAR; ÅRDAL, 2009; JUDD *et al.*, 2005; MALHI *et al.*, 2007). Neste sentido, na próxima seção será abordado o conceito de qualidade de vida, bem como serão descritos estudos que objetivaram identificar a associação entre esta variável e ambas, funcionalidade e desempenho cognitivo.

2.4 FUNCIONALIDADE, QUALIDADE DE VIDA E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pacientes com TB e TDM experienciam comprometimento funcional, mesmo durante períodos de remissão, prejudicando o desempenho em diversos contextos psicossociais. O impacto dos transtornos do humor na funcionalidade pode ser aumentado ou diminuído em função de variáveis como o tipo de transtorno do humor (*e.g.*, TB ou TDM), estadiamento da doença, idade, nível socioeconômico, número e gravidade dos episódios de mudanças do humor, duração da doença, número de hospitalizações, tentativas de suicídio e uso associado de drogas e substâncias (ROSA *et al.*, 2010). Pacientes com ambos transtornos do humor ainda apresentam menor qualidade de vida, quando comparados com indivíduos

sem transtornos mentais ou do humor (MICHALAK; YATHAM; LAM, 2005; PAPAKOSTAS *et al.*, 2004; SANTIAGO; FREEMAN, 2015; SIVERTSEN *et al.*, 2015).

Embora exista a compreensão de que existe associação entre qualidade de vida e transtornos do humor, ambos não podem ser considerados sinônimos. A existência de qualidade de vida não pode ser vista como estado de eutimia e ausência de qualidade de vida não pode ser vista como sinônimo de depressão (ISHAK *et al.*, 2011). Em outras palavras, “qualidade de vida não é o oposto de depressão e eutimia não é sinônimo de qualidade de vida” (ROCHA *et al.*, 2009). De acordo com o WHOQOL Group (1994), qualidade de vida pode ser compreendida como um estado de bem estar físico, mental e social, baseado na percepção do indivíduo dentro de um contexto cultural e social, bem como sistema de valores em que está inserido. Além disso, essa percepção está relacionada às suas expectativas, padrões, metas e preocupações. Em resumo, qualidade de vida compreende praticamente todos os domínios da vida do indivíduo, incluindo sua saúde, seja física ou mental (BAKKER *et al.*, 2013; ISHAK *et al.*, 2011; 2012; MICHALAK; YATHAM; LAM, 2005; SANTIAGO; FREEMAN, 2015; SYLVIA *et al.*, 2017).

No caso dos transtornos do humor (tanto TB quanto TDM), observa-se uma elevada correlação especialmente entre episódios depressivos e qualidade de vida. No entanto, não há consenso na literatura em relação ao grau e ao tipo de associação entre ambos, devido especialmente ao fato de a avaliação da qualidade de vida ser realizada por meio de relato subjetivo (MICHALAK; YATHAM; LAM, 2005). Enquanto alguns estudiosos afirmam que a variação entre o nível de qualidade de vida e sintomas depressivos em pacientes com TDM não é superior a 25%, indicando pouca associação entre ambos, outros afirmam que baixos níveis de qualidade de vida são pode ser variável causal no desenvolvimento do TDM (ISHAK *et al.*, 2011). Pode ainda haver associação entre qualidade de vida e funcionalidade bem como a associação entre as duas primeiras com o desempenho cognitivo, tanto entre pacientes com TB quanto TDM. De acordo com Fourrier *et al.* (2019), qualidade de vida o funcionamento cognitivo estão fortemente relacionadas nos transtornos do humor, sendo a última um forte preditor para uma piora ou melhora nos indicadores da primeira variável, dependendo da performance apresentada pelo indivíduo.

No caso de pacientes com TB, existe uma elevada associação entre funcionalidade, desempenho cognitivo e qualidade de vida. No entanto, existem discrepâncias na literatura sobre a extensão da associação destas variáveis. Em estudo realizado tanto com pacientes com TB quanto TDM foi identificada a associação entre estas variáveis, evidenciando sua inter-relação, especialmente para a execução de atividades cotidianas (GODARD *et al.*, 2011). Conclusões semelhantes foram obtidas em outros dois estudos: o primeiro buscando a associação entre estas diferentes variáveis (COTRENA; BRANCO; SHANSIS *et al.*, 2016)

e o segundo avaliando a influência de intervenções com foco no funcionamento cognitivo na qualidade de vida e funcionalidade (COTRENA; BRANCO; KOCHHANN *et al.*, 2016).

No caso de pacientes com TDM, enquanto um estudo identificou associação entre qualidade de vida, funcionalidade desempenho cognitivo (GODARD *et al.*, 2011), outro identificou fraca ou nenhuma associação entre estas variáveis (BAUNE *et al.*, 2010). Uma revisão sistemática recente identificou nove estudos que investigaram a associação entre funcionalidade, desempenho cognitivo e qualidade de vida entre pacientes com TDM. De acordo com os autores, a menor qualidade de vida estava diretamente associada à piores desempenhos na memória de longo prazo, memória verbal, cognição global e autoavaliação em relação aos deficits cognitivos. Um dos estudos revisados identificou que a qualidade de vida estava associada à depressão, independentemente da severidade desta. Além disso, essa mesma revisão identificou associação entre funcionamento interpessoal e social com desempenho cognitivo, bem como funcionamento global. Por fim, a relação entre desempenho cognitivo e funcionalidade foi observada em estudos longitudinais em pacientes com TDM, o que reforça o papel da associação entre estas variáveis (CAMBRIDGE *et al.*, 2018).

2.5 INFLAMAÇÃO, FUNÇÃO COGNITIVA E TRANSTORNOS DO HUMOR

Nos últimos anos, tem aumentado o número de pesquisas que buscam a associação entre variáveis clínicas e biológicas nos transtornos mentais, demonstrando o papel-chave da neuroinflamação neste processo (FOURRIER; SINGHAL; BAUNE, 2019). Pesquisas demonstram que a neuroinflamação é um importante fator na determinação e estadiamento de transtornos do humor, sendo subjacentes aos sintomas somáticos, tais como fadiga, problemas relacionados ao sono ou apetite, dentre outros (DOOLEY *et al.*, 2018; FOURRIER; SINGHAL; BAUNE, 2019). No caso do TB e TDM, observam-se elevados níveis de marcadores inflamatórios e baixos níveis de marcadores antiinflamatórios, tanto durante episódios quanto em períodos de remissão dos sintomas (BARBOSA *et al.*, 2011; KIECOLT-GLASER; DERRY; FAGUNDES, 2015; MILLER; RAISON, 2016; STRAWBRIDGE *et al.*, 2015). Mesmo assim, a fisiopatologia dos transtornos do humor, especialmente em relação à inflamação e a associação com outras variáveis, sejam elas clínicas ou cognitivas, permanece pouco compreendida (ROSENBLAT; MCINTYRE, 2016).

O TB é caracterizado por altos níveis periféricos de interleucinas (*e.g.*, IL-6, IL-2R, IL-1 β), TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2 (BARBOSA *et al.*, 2011; BAUER *et al.*, 2014). Na mesma direção, o TDM se caracteriza pela presença, mesmo que em menores níveis quando comparado com TB, de elevados níveis periféricos de IL-1, IL-2R, IL-1ra e TNF- α

(KIECOLT-GLASER; DERRY; FAGUNDES, 2015). De acordo com Bauer *et al.* (2014), o processo inflamatório crônico pode levar a alterações estruturais no cérebro, e por consequência comprometer as funções cognitivas em diferentes domínios, bem como levar a incapacidade funcional. No entanto, a direção e a ação de alterações em níveis inflamatórios no desempenho cognitivo não são totalmente compreendidas, uma vez que os resultados dos estudos que investigam estas relações são discrepantes (BAUER *et al.*, 2014).

De acordo com Fourier *et al.* (2019), a identificação do papel das citocinas, enquanto mediadores inflamatórios, nos processos cognitivos foi denominado “*modelo inflamatório da função cognitiva*”. Segundo este modelo, a micróglia, enquanto célula imunológicas do cérebro, não possui apenas papel imunológico no cérebro, mas também um importante papel regulador das funções neurológicas (FOURRIER; SINGHAL; BAUNE, 2019). Estas células podem tanto modular diretamente o funcionamento cognitivo, quanto secretar citocinas inflamatórias e, por conseguinte, controlar as funções cognitivas. É importante destacar que citocinas inflamatórias são importantes para diversos processos fisiológicos, os quais influenciam diretamente o desempenho das funções cognitivas. Alterações na produção das citocinas interrompem a ativação da micróglia, comprometendo o processo de neuroplasticidade do hipocampo dependente e, por consequência, afetando a aprendizagem e a memória (ROGERS *et al.*, 2011; SINGHAL; BAUNE, 2017).

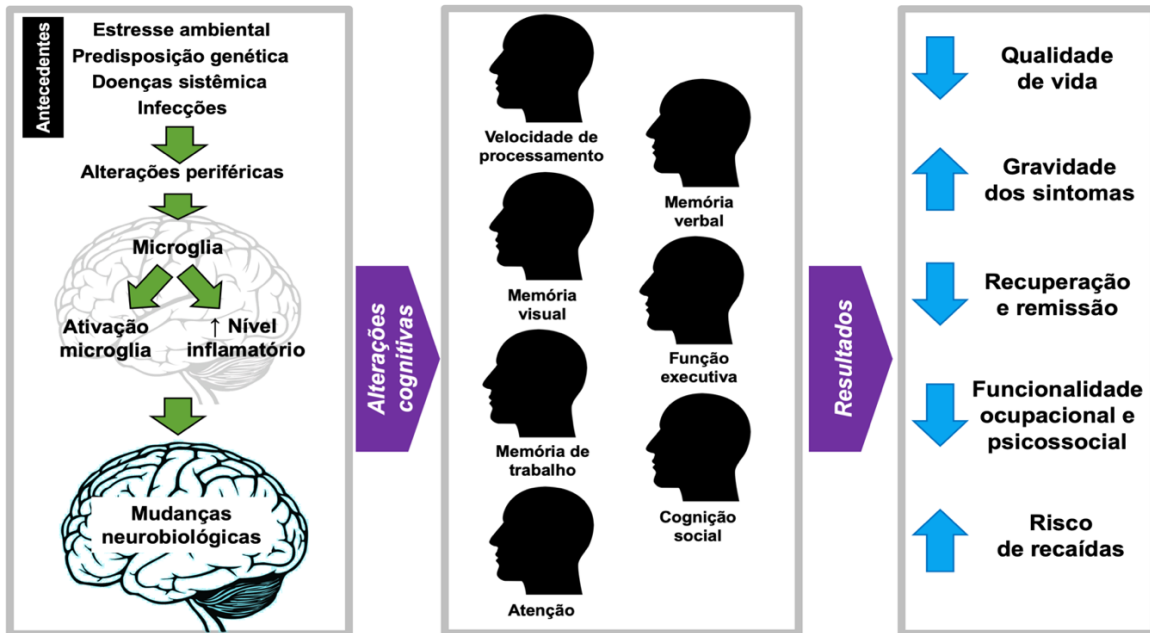
O processo de neurodegeneração inicia-se a partir de fatores externos, tais como estresse ambiental, predisposição para transtornos do humor, doenças sistêmicas, dentre outros, que agem como gatilhos para o aumento nos níveis inflamatórios em nível periférico. Além disso, elevados níveis de citocinas ativam células microgliais e a produção de hormônios no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), modulando a função dos receptores glicocorticoides em diferentes níveis. Adicionalmente, os processos inflamatórios podem influenciar na ativação da via quinurenina, induzindo a produção da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), associada a regulação da aprendizagem e memória (HEISLER; O’CONNOR, 2015). A IDO leva à quebra do triptofano, reduzindo serotonina e levando a um aumento do ácido quinolínico, levando a um desequilíbrio neuroprotetor e neurotóxico, levando a quadros depressivos depressoras (ROSENBLAT; MCINTYRE, 2015; ROSENBLAT; MCINTYRE, 2016). A elevação de ácido quinolínico, um agonista dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), pode levar a neurotoxicidade pelo excesso de glutamato e morte dos neurônios hipocampais. Além disso, a falta de inibição do eixo HPA pode resultar em aumento do cortisol, contribuindo para atrofia hipocampal (OXENKRUG, 2010).

Outro ponto que merece destaque é a redução no volume cerebral, por meio da redução da massa cinza, que tem sido identificada entre indivíduos diagnosticados com

transtornos do humor e que pode levar a alterações no processo de neurogênese (CZÉH; LUCASSEN, 2007). Além disso, a depleção do triptofano leva à menor produção de serotonina. A ativação do receptor NMDA aumenta o influxo de cálcio intracelular, que também induz a excitotoxicidade e morte celular, redução na neuroproteção e reparo neuronal (BRAIDY; GRANT, 2017). Estas alterações ao nível de neurotransmissores podem facilitar a ocorrência de sintomas associados aos transtornos do humor, tais como mudanças no humor e pior performance cognitiva (ALLISON; DITOR, 2014).

Em pacientes com TDM, elevados níveis de TNF- α e os receptores sTNFR1 e 2, bem como proteína C-reativa e IL-6 estão correlacionados negativamente com o desempenho em diferentes domínios cognitivos (BOBIŃSKA *et al.*, 2017; CHANG *et al.*, 2012). Resultados semelhantes foram identificados em pacientes com TB, em pesquisas que buscaram a associação entre o desempenho cognitivo, a proteína C-Reativa (DICKERSON *et al.*, 2013) e o TNF- α e seus receptores (sTNFR1 e 2) (BARBOSA *et al.*, 2012; CHAKRABARTY *et al.*, 2019; DOGANAVSARGIL-BAYSAL *et al.*, 2013; HOPE *et al.*, 2013; HOSETH *et al.*, 2016). No caso do TB, segundo Rosenblat e Mcintyre (2015), elevados níveis TNF- α induzem a ativação de micróglia. O TNF- α se caracteriza por ser uma molécula pró-inflamatória potente atuando na proteção contra infecções e destruindo conexões neuronais não utilizadas. Entretanto, quando o TNF- α é ativado inapropriadamente ele destrói importantes conexões neurais, tornando os circuitos neuronais pobres e prejudicando o processo de neuroplasticidade em diversas áreas do cérebro, tais como amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal. A representação do papel do processo neuroinflamatório no desempenho cognitivo e, por consequência, em aspectos psicossociais pode ser observada na Figura 5.

Figura 5. Representação do processo neuroinflamatório no desempenho cognitivo, funcionalidade e aspectos psicossociais



Fonte: Autor (2019), baseado em Fourier *et al.* (2019)

Nota: representação hipotética sumarizada do processo neuroinflamatório, desde os antecedentes até os resultados relacionados ao desempenho no cotidiano. O processo inicia-se por meio de gatilhos, que podem estar no ambiente externo bem como no organismo. Estes ativam alterações em nível periférico e, posteriormente, ativam a célula da micróglia, aumentando os níveis inflamatórios e gerando alterações neurobiológicas. Alterações na estrutura do cérebro afetam a aprendizagem e a memória e, conseqüentemente, outras funções cognitivas. Os resultados destas alterações podem ser observados por meio da manifestação dos sintomas, elevação da recaída e diminuição da recuperação, qualidade de vida e funcionalidade dos pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho cognitivo de pacientes com TB e TDM quanto a gravidade do transtorno do humor, indicadores clínicos (*i.e.*, gravidade dos sintomas de depressão, mania, ansiedade, quantidade de episódios maníacos e/ou depressivos, comorbidades) e biomarcadores inflamatórios.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar, por meio da entrevista clínica estruturada SCID-IV, baseada no DSM-IV, os critérios diagnósticos para pacientes com TB e TDM;
- Avaliar, por meio de escalas e instrumentos de avaliação, a gravidade dos sintomas maníacos e depressivos, funcionalidade bem como características sociodemográficas e comorbidades clínicas em pacientes com TB e TDM e participantes CON;
- Avaliar o desempenho cognitivo em pacientes com TB e TDM, bem como participantes CON por meio do CSRB™;
- Comparar o desempenho cognitivo entre pacientes com TB e TDM e participantes CON por meio do CSRB™;
- Identificar a associação entre o desempenho cognitivo e indicadores clínicos de gravidade dos sintomas, funcionalidade (*i.e.*, ocupacional, vida social e lazer, vida familiar e atividades do lar, dias improdutivos e absenteísmo, propostos no SDS (SHEEHAN; HARNETT-SHEEHAN; RAJ, 1996), qualidade de vida (FLECK *et al.*, 2000) e características sociodemográficas entre pacientes com TB e TDM e participantes CON);
- Identificar a associação entre o desempenho cognitivo, indicadores clínicos e biomarcadores inflamatórios entre pacientes com TB e TDM e participantes CON.

4 MÉTODO

O presente estudo constitui-se uma vertente do projeto de pesquisa intitulado *Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco*, com financiamento externo (CNPQ, nº 470344/2013-0 e nº 465928/2014-5), coordenado pela professora Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes. Houve realização de estágio via Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior da CAPES (PDSE – 1.187966/2018-01), no qual a análise estatística e revisão de literatura, bem como a confecção de manuscritos foram realizados. O estudo original se caracterizou por ser um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar alterações de biomarcadores de estresse oxidativo, síndrome metabólica e atividade inflamatória em pacientes com TB e TUT ao longo de seis meses. Os participantes foram divididos em dois grupos distintos: terapia tradicional associada à medicamento placebo e terapia tradicional associada ao antioxidante N-acetil-cisteína (NAC). Além disso, foi realizado um estudo transversal com a mesma amostra, com objetivo de descrever a associação entre variáveis clínicas, cognitivas e biológicas nesta população. O projeto de pesquisa foi realizado entre agosto de 2015 e janeiro de 2017 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (CEP-UEL; CAAE 34935814.2.0000.5231, Parecer nº 1.117.978/2015; ANEXO 1).

4.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal, não intervencionista do tipo caso controle. Estudos do tipo caso-controle se caracterizam pela comparação entre um grupo de participantes expostos a uma determinada doença ou condição e um grupo com características semelhantes, mas não expostos à condição estudada, ou seja, a seleção dos participantes controle deve ser independente da condição de exposição (GRIMES; SCHULZ, 2002). Participantes dos três grupos foram emparelhados para idade, gênero e educação, sendo a condição de exposição o transtorno do humor (*i.e.*, TB ou TDM). A coleta de dados ocorreu entre fevereiro de 2016 e janeiro de 2017 e foi aprovado no CEP-UEL (CAAE 34935814.2.0000.5231, Emenda nº 03, Parecer nº 1.730.692/2016; ANEXO 2).

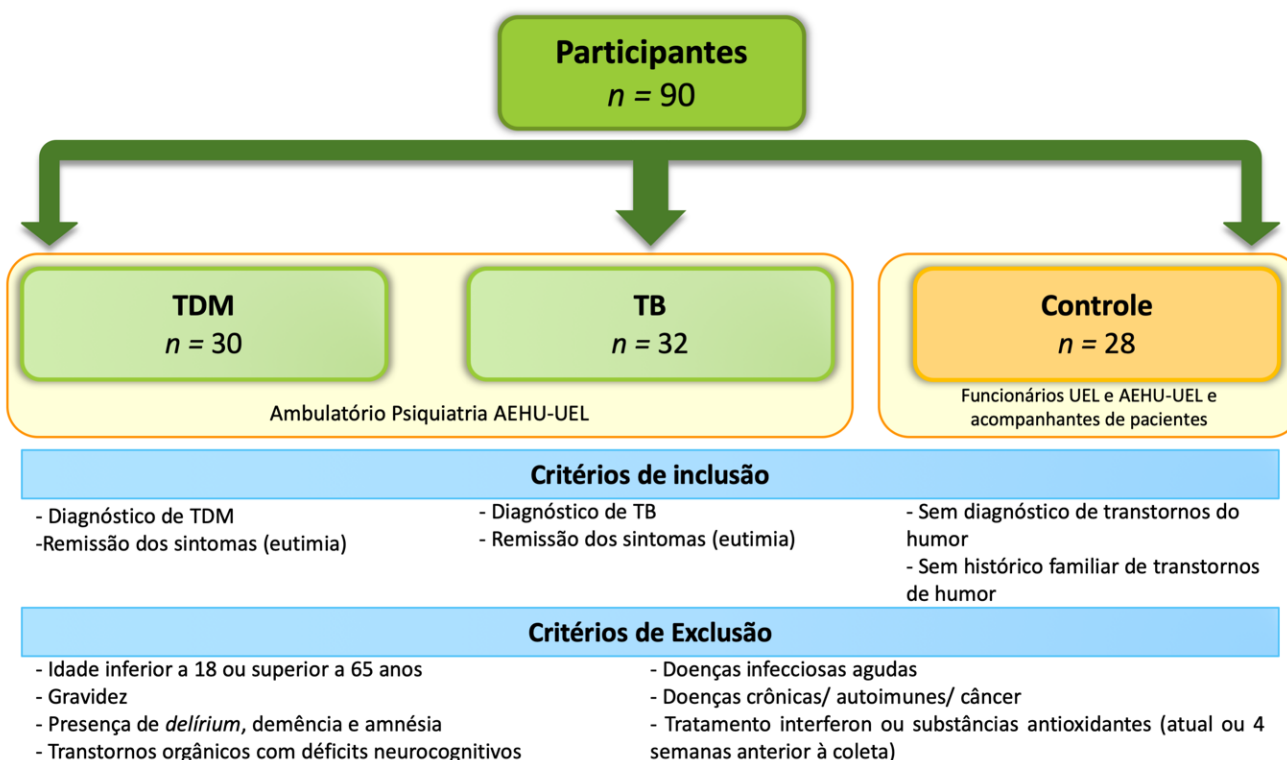
4.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado em diferentes setores da UEL: Clínica de Psicologia (CP-UEL), Ambulatório de Psiquiatria do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL (AEHU-UEL), Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital Universitário da UEL (HU-UEL) e no Departamento de Ciências Patológicas. A coleta de dados clínicos bem como a coleta de material biológico foi realizada no AEHU-UEL; a coleta de dados cognitivos no Ambulatório de Psiquiatria do AEHU-UEL e na CP-UEL; e a análise do material biológico no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do HU-UEL e no Departamento de Ciências Patológicas.

4.3 POPULAÇÃO

O presente estudo foi conduzido com uma amostra por conveniência constituída por pacientes do Ambulatório de Psiquiatria do AEHU-UEL, funcionários do AEHU-UEL e UEL e acompanhantes de pacientes. A amostra foi composta por 32 pacientes com TB, 30 com TDM e 28 participantes CON. Pacientes com TB e TDM foram recrutados entre os pacientes do ambulatório de psiquiatria do AEHU-UEL e os participantes CON foram recrutados entre os funcionários e acompanhantes de pacientes do AEHU-UEL. No caso de pacientes com transtornos do humor, os critérios de inclusão foram: (a) possuir diagnóstico de transtorno do humor (*i.e.*, TB ou TDM), (b) estar em remissão dos sintomas no momento da avaliação clínica, (c) idade entre 18 e 65 anos e (d) aceitar participar do estudo. Para CON os critérios de inclusão foram: (a) não apresentar diagnóstico ou história de transtornos do humor e (b) não possuir histórico familiar de transtornos do humor, conforme relato em entrevista clínica. Os critérios de exclusão para todos os grupos foram: (a) idade inferior a 18 ou superior a 65 anos; (b) gravidez, (c) presença de *delírium*, demência e amnésia; (d) transtornos orgânicos com deficits cognitivos, segundo informações presentes em relatórios e prontuários médicos; (e) doenças infecciosas (*e.g.*, Hepatite B e C ou HIV), (f) apresentar doenças crônicas agudas (*e.g.*, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva e autoimune), (g) estar ou ter realizado tratamento nas quatro semanas anteriores à coleta de dados com interferon ou substâncias antioxidantes (Figura 6). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes do início da coleta de dados (ANEXO 3).

Figura 6. Participantes do estudo, origem, critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Autor (2019).

4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

4.4.1 Avaliação Clínica

4.4.1.1 Questionário sociodemográfico

O questionário sociodemográfico investigou os seguintes dados: idade, gênero, escolaridade, ocupação principal, histórico clínico de doenças e uso de substâncias, número de episódios depressivos e/ou maníacos, idade de diagnóstico do transtorno do humor, idade de início do transtorno do humor, número de hospitalizações devido ao transtorno do humor, ideação suicida atual e/ou ao longo da vida, tentativas de suicídio atual e/ou ao longo da vida, histórico de depressão, TB e suicídio em familiar de primeiro grau e uso atual ou passado de medicamentos (*i.e.*, lítio, ácido valpróico, lamotrigina, carbamazepina,

antidepressivos, antipsicóticos atípicos, estatinas, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e insulina) (ANEXO 4).

4.4.1.2 Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID)

SCID-IV se caracteriza por ser o padrão-ouro para diagnóstico em pesquisas na psiquiatria e objetiva proporcionar maior confiabilidade ao diagnóstico psiquiátrico, especialmente no contexto de pesquisa. A elaboração do instrumento objetivou preservar, da melhor maneira possível, o formato de entrevista clínica não estruturada, conduzida por profissionais clínicos. O instrumento é composto diferentes módulos, baseadas nas classes diagnósticas do DSM-IV, que se iniciam na seção/ módulo revisão geral. Cada uma das seções contém questões relacionadas aos transtornos de um dos eixos diagnósticos do DSM-IV, os quais possuem questões que são adaptados aos critérios diagnósticos do manual. Além disso, os critérios diagnósticos são apresentados ao entrevistador no corpo do instrumento, conforme o desenvolvimento da entrevista. Caso o entrevistado não apresente uma ou mais características do critério diagnóstico, o item é descartado e a entrevista prossegue para a avaliação de outras características. Tanto a avaliação quanto a pontuação do entrevistado são realizadas por profissionais treinados para a aplicação do instrumento, baseados no comportamento e no relato do participante durante a entrevista. No presente estudo foi utilizada a versão traduzida e validada para população brasileira (DEL-BEN *et al.*, 2001), com elevada confiabilidade e com valores de Kappa entre 0,76 e 0,9 e aplicados os módulos para avaliação dos seguintes transtornos: TB, TDM, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de pânico, fobia social e fobias específicas (ANEXO 4).

4.4.1.3 Escala de avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS₁₇)

HDRS₁₇ é escala mais amplamente utilizada para a avaliação da severidade dos sintomas. A versão utilizada no presente estudo é composta por 17 itens, pontuados por profissionais treinados em escalas Likert que variam entre 0 e 2 e entre 0 e 4 (dependendo do item), conforme a intensidade dos sintomas. Escore total entre 0 e 7 indica ausência de sintomas (ou remissão clínica), enquanto escore superior à 20 indica severidade moderada dos sintomas, condição geralmente requerida para participação em ensaios clínicos (HAMILTON, 1960). A versão utilizada no presente estudo foi traduzida e validada para população brasileira (MORENO; MORENO, 1998), com elevada consistência interna (coeficientes de Cronbach: $\alpha=0,83$ durante o recrutamento dos participantes e $\alpha=0,85$ na avaliação final) (CARNEIRO; FERNANDES; MORENO, 2015) (ANEXO 4).

4.4.1.4 Escala de avaliação de ansiedade de Hamilton (HAM-A)

HAM-A compreende 14 itens distribuídos em duas seções, compostas por sete itens cada, que avaliam tanto sintomas físicos quanto somáticos. A primeira seção compreende agitação mental e sofrimento psicológico e a segunda compreende físicos associados à ansiedade. A divisão do instrumento em duas seções possibilita a obtenção de escores parciais (*i.e.*, para cada seção). Cada item deve ser pontuado por profissionais treinados durante a entrevista, em uma escala Likert entre 0 (*i.e.*, ausência dos sintomas) e 6 (*i.e.*, gravidade dos sintomas). O escore total é obtido pela soma dos valores dos 14 itens e varia entre 0 e 56. Escores menores que 17 sugerem sintomatologia leve; entre 18 a 24, leve a moderada; e de 25 a 30, moderada a grave (HAMILTON, 1959; MAIER *et al.*, 1988). O instrumento apresentou elevada consistência interna em estudo realizado com pacientes brasileiros com ansiedade generalizada e doença de Parkinson (Alfa de Cronbach de 0,893) (ANEXO 4).

4.4.1.5 Escala de avaliação de mania de Young (YMRS)

YMRS é a escala mais frequentemente utilizada para a avaliação de sintomas e episódios maníacos, composta por 11 itens. Cada item deve ser pontuado por entrevistadores treinados em escala Likert, baseado no relato dos pacientes, conforme gravidade crescente dos sintomas. Quatro itens (*i.e.*, irritabilidade, velocidade e quantidade da fala e conteúdo do pensamento) são pontuados entre 0 e 8, enquanto os demais itens são pontuados entre 0 e 4. O item comportamento disruptivo também possui peso aumentado, mas com pontuação na escala entre 0 a 6. O escore total da escala varia entre 0 a 58 e é obtido por meio da soma de todos itens. Pontuação igual ou inferior a 12 indicam remissão dos sintomas (YOUNG *et al.*, 1978). YMRS foi traduzida para o português (brasileiro) e adaptada para a população brasileira (VILELA *et al.*, 2005) (ANEXO 4).

4.4.1.6 Impressão Clínica Global – Severidade (CGI-S)

CGI-S objetiva proporcionar uma avaliação global da severidade da doença e é caracterizado por ser uma das escalas mais amplamente utilizadas na psiquiatria. O instrumento se caracteriza por um único item, pontuado por profissionais treinados com

base na observação e descrição apresentada pelo paciente. A escala de avaliação pode variar entre 1 (*i.e.*, normal) e 7 (*i.e.*, elevada severidade) (GUY, 1976) (ANEXO 4).

4.4.1.7 Instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida (WHOQoL-brief)

O WHOQoL-Brief foi proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e possui 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 (FLECK *et al.*, 2000) (ANEXO 4).

4.4.1.8 Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)

A SDS avalia o prejuízo em relação à funcionalidade, apresentado pelo paciente, e se caracteriza por ser uma escala autoadministrada constituída por duas seções, sendo a primeira, composta por três itens avaliando a funcionalidade em um domínio diferente: (1) ocupacional, (2) vida social e lazer, (3) vida familiar e atividades do lar. Nestas questões, escore entre 1 e 3 indica *prejuízo leve*, entre 4 e 6 indica *prejuízo moderado* e escore superior a 7 indica *prejuízo grave* e risco aumentado para doenças mentais. Os três itens podem ser somados de modo a formar um escore geral sobre incapacidade. A segunda seção está relacionada ao número de dias improdutivos e ausências ao trabalho nos 30 dias anteriores à coleta dos dados. Nesta seção, o participante deve indicar o número de dias que se apresentou de forma improdutiva ou que se ausentou de suas atividades laborais (SHEEHAN; HARNETT-SHEEHAN; RAJ, 1996) (ANEXO 4).

4.4.2 Avaliação Cognitiva

A CSRB™ (COGSTATE COMPANY LTD., 2009) se caracteriza por ser um conjunto de testes cognitivos realizados por meio de um computador portátil com tela *touchscreen*. O software é composto por 12 subtestes em formato de jogos que objetiva avaliar diferentes domínios cognitivos. A bateria de avaliação é baseada em princípios da psicologia experimental e paradigmas de neurociências cognitiva. A CSRB™ se caracteriza por utilizar uma sofisticada plataforma para aplicação *online*, podendo ser aplicada em diferentes populações (clínicas ou não) e com boa confiabilidade para ser utilizado em diferentes idiomas e culturas (BENOIT *et al.*, 2015). Por fim, é importante destacar que em comparação com métodos tradicionais de avaliação (e.g., testes psicológicos e instrumentos de avaliação impressos), a CSRB™ apresenta mínimas diferenças e elevada correlação (FALLETI *et al.*, 2006; OTT *et al.*, 2016). A aplicação da bateria dura entre uma e duas horas, por meio da apresentação dos subtestes na tela do computador, em uma sequência fixa sob supervisão de um aplicador. A definição e descrição dos subtestes, domínios cognitivos e principais indicadores da bateria de pesquisa estão disponíveis no Quadro 4. Capturas de tela do *software*, bem como o início da tela de cada um dos subtestes estão disponíveis na seção de anexos (ANEXO 5 e ANEXO 6).

Quadro 4. Definição e descrição dos subtestes, domínios cognitivos e principais indicadores da bateria de pesquisa CogState™ (CSRB™)

Domínio Cognitivo	Subteste	Descrição do teste	Resultados	
			Principal indicador	Melhor Performance
Velocidade de processamento	<i>Groton Maze Task Learning</i> (GMCT)	Clicar sobre células de uma tabela de modo a perseguir o alvo quando este é alcançado.	Número de movimentos corretos por segundo	Maior pontuação
	<i>Detection Task</i> (DET)	Clicar sobre as cartas apresentadas o mais breve possível após virarem.	Média do tempo de reação para as respostas corretas	Menor pontuação
Atenção	<i>Identification Task</i> (IDN)	Determinar, o mais rápido possível, se a carta apresentada na tela é vermelha ou preta e apertar o botão correto.	Acurácia da resposta	Menor pontuação
Memória de trabalho	<i>One-back Task</i> (ONB)	Determinar se a carta atual é igual à última carta apresentada no teste.	Acurácia da resposta	Maior pontuação
	<i>Two-back Task</i> (TWOB)	Determinar se a carta atual é igual à penúltima carta apresentada no teste.	Acurácia da resposta	Maior pontuação

Memória visual	<i>One card learning Task (OCL)</i>	Determinar se a carta apresentada já foi visualizada anteriormente no mesmo subteste.	Acurácia da resposta	Maior pontuação
	<i>Continuous Paired associate (CPAL)</i>	Aprender e recordar de figuras abstratas escondidas em diferentes locais da tela.	Acurácia da resposta	Menor pontuação
	<i>Groton Maze Learning Task: Delayed Recall (GMR)</i>	Encontrar um caminho oculto de um labirinto clicando corretamente sobre células um período de tempo após a apresentação do caminho oculto pela primeira vez.	Número total de erros	Menor pontuação
Funções executivas	<i>Groton Maze Learning Task (GML)</i>	Encontrar um caminho oculto de um labirinto clicando corretamente sobre células. A apresentação do labirinto ocorre cinco vezes consecutivas durante a bateria.	Número total de erros durante as 5 apresentações do labirinto.	Menor pontuação
	<i>Set-Shifting Task (SETS)</i>	Identificar se o número ou a cor da carta apresentada é correta. Se a palavra “cor” aparecer acima da carta, o participante deve identificar a cor correta; se a palavra “número” aparecer acima da carta, o participante deve identificar o número correto. Os <i>números</i> e <i>cores</i> corretos mudam ao longo do subteste.	Número de erros	Menor pontuação
Cognição social	<i>Social-Emotional Cognition Task (SOC)</i>	Identificar o mais rapidamente possível qual das quatro figuras apresentadas é a mais diferente. Os estímulos utilizados são figuras de faces e olhos.	Acurácia da resposta	Menor pontuação
Memória verbal	<i>International Shopping List: Immediate Recall (ISL)</i>	Recordar uma lista com 12 itens ao longo de 3 tentativas consecutivas. Previamente, realiza-se a leitura da lista e, posteriormente, o participante verbaliza ao avaliador os itens recordados.	Número total de palavras recordadas durante as 3 tentativas.	Maior pontuação
	<i>International Shopping List: Delayed Recall (ISLR)</i>	Recordar ao final da bateria de testes a lista com 12 itens lida pelo avaliador no início do teste e verbalizada por ele.	Número total de palavras recordadas.	Maior pontuação

Fonte: Baseado na descrição da Bateria de Pesquisa CogState™ (CSRBTM), publicada por Benoit et al. (2015) e no Manual da Bateria de Pesquisa CogState™ (CSRBTM) (2019).

4.4.3 Medidas Laboratoriais

Os biomarcadores inflamatórios TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2 foram avaliados por meio do kit Luminex MAGPIX®.

4.5 PROCEDIMENTOS

O processo de recrutamento e seleção foi realizado concomitantemente à realização do projeto de pesquisa *Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco*. Os pacientes com TB e TDM foram recrutados em sua totalidade no Ambulatório de Psiquiatria do AEHU-UEL, durante visitas regulares ao local. O processo de seleção dos pacientes envolveu a avaliação dos prontuários e discussão com os profissionais que os acompanhavam regularmente. Após o término de consultas regulares, aqueles pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão eram convidados a participar do projeto de pesquisa e, caso aceitassem, eram convidados a ler e assinar o TCLE (ANEXO 3). Em seguida procedia-se a realização da Avaliação Clínica, por meio da aplicação dos questionários do estudo (ANEXO 4). A aplicação do questionário ocorreu por meio de entrevista semiestruturada realizada pelos profissionais do Ambulatório de Psiquiatria do AEHU-UEL (*i.e.*, residentes em psiquiatria, médicos psiquiatras, estudantes de iniciação científica e de pós-graduação integrantes do projeto), com duração aproximada de uma hora. Devido ao fato de os instrumentos serem baseados no julgamento clínico dos entrevistadores, todos os profissionais envolvidos na coleta de dados foram previamente treinados para a aplicação dos mesmos, de modo a diminuir o viés de avaliação e a inconsistência dos dados. Ao término da entrevista clínica, os pacientes recebiam requisição para a realização da coleta de sangue, no referido setor do AEHU-UEL, que ocorria na mesma semana da realização da Avaliação Clínica e Avaliação Cognitiva.

Em relação à realização da avaliação cognitiva, esta poderia ser realizada tanto no dia da Avaliação Clínica, quanto no dia da coleta de sangue. Ao término da avaliação clínica, as duas possibilidades eram dadas ao paciente e, caso optasse pela primeira, procedia-se a realização da mesma no Ambulatório de Psiquiatria do AEHU-UEL. Caso o paciente optasse pela realização da Avaliação Cognitiva na mesma data da coleta de sangue, esta era agendada para ser realizada na CP-UEL, devido à indisponibilidade de espaços físicos no Ambulatório de Psiquiatria do AEHU-UEL.

A Avaliação Cognitiva consistiu na aplicação do CSRB™ em sua totalidade, realizada pelo autor da tese. Esta foi realizada em salas de atendimento clínico no Ambulatório de

Psiquiatria do AEHU-UEL e na CP-UEL, de modo a minimizar a ocorrência de estímulos que distraíssem os participantes. Inicialmente, estes eram informados sobre os objetivos da Avaliação Cognitiva, bem como os procedimentos envolvidos durante todo o processo avaliativo. Após esclarecimentos, procedia-se a realização da coleta de dados. Toda a coleta de dados foi realizada por meio do uso de um computador portátil com tela *touchscreen*, modelo Lenovo Yoga 500 com processador Intel® Core™ i5, e Windows® 10. Conforme exposto anteriormente, o software CSRB™ é composto por 12 subtestes em formato de jogos, que objetiva avaliar diferentes domínios cognitivos (ANEXO 5 e ANEXO 6). Durante a aplicação da bateria, nenhuma informação relacionada à resolução das tarefas era providenciada ao participante e, ao término da avaliação cognitiva, este era dispensado. Nenhuma informação sobre seu desempenho era providenciada. Ao final da avaliação, o pesquisador realizava o *upload* dos dados na plataforma do instrumento. A partir desta ação, a plataforma gerava dois relatórios relacionados ao desempenho global do participante: (1) Relatório do Caso (*Case Report Form*; Modelo em ANEXO 7) e (2) Resultados dos testes cognitivos (*Cognitive Test Results*; Modelo em ANEXO 8).

Em relação à coleta de sangue, esta foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do AEHU-UEL e a análise do material biológico no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do HU-UEL e no laboratório do Departamento de Ciências Patológicas. Amostras de aproximadamente 20 ml de sangue periférico foram coletadas dos participantes após jejum noturno entre 12 e 14 horas. Todas as amostras foram centrifugadas a 1.950 g por 15 minutos e alíquotas de plasma ou soro foram armazenadas a -80 °C até realização da análise. Para a determinação dos níveis de TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2, bem como de outros biomarcadores inflamatórios (não utilizados nos artigos descritos na presente tese), as alíquotas de sangue foram centrifugadas a 12.000 e posteriormente, a determinação ocorreu por meio do kit Luminex MAGPIX®. Os resultados dos biomarcadores avaliados no presente estudo foram expressos em picogramas por mililitro de soro (pg/mL).

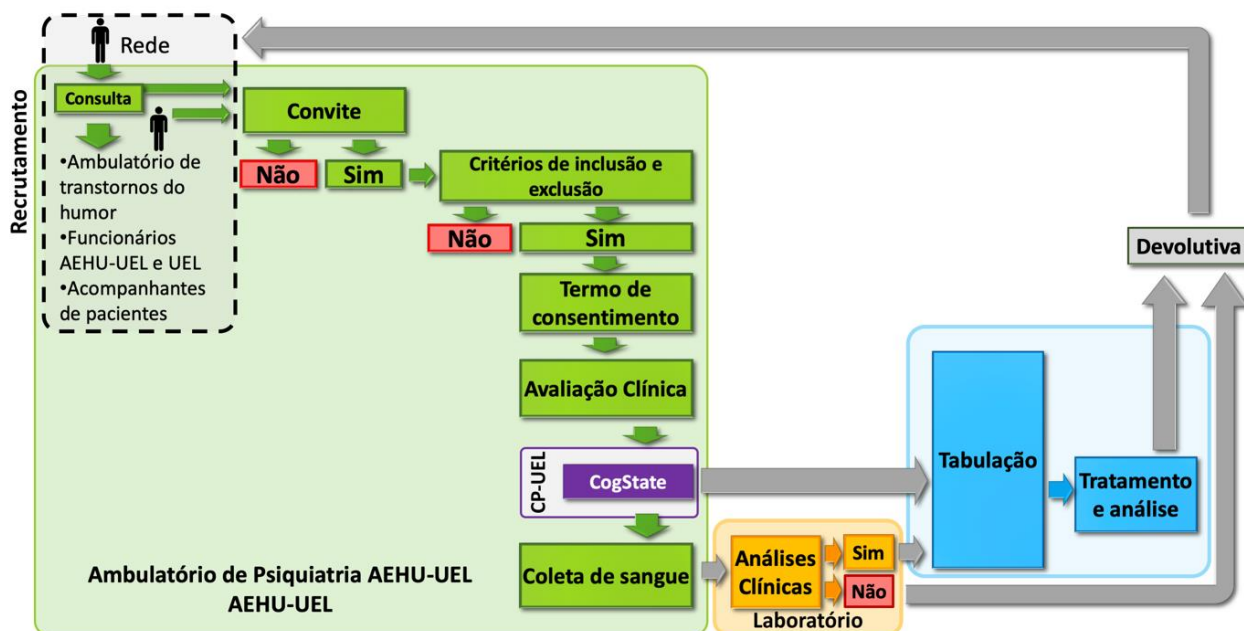
Os dados obtidos por meio da avaliação clínica, avaliação cognitiva e medidas laboratoriais foram posteriormente tabulados em diferentes planilhas de dados no Microsoft Excel®. No caso dos dados da avaliação clínica, a tabulação foi realizada pelos estudantes de iniciação científica e, posteriormente, conferidos por uma equipe de estudantes de iniciação científica e pós-graduação. No caso dos resultados da Avaliação Cognitivas, os dados obtidos por meio do Formulário de Relatório do Caso (*Case Report Form*; ANEXO 7) e Resultados dos Testes Cognitivos (*Cognitive Test Results*; ANEXO 8) foram tabulados em uma planilha do Microsoft Excel®. Em relação aos resultados dos testes laboratoriais, procedimento similar de tabulação foi adotado. Ao final do período de coleta de dados, planilhas com dados relacionados à Avaliação Clínica, Avaliação Cognitiva e Resultados Laboratoriais foram mescladas em um único documento. Além disso, procedeu-se à

organização e conferência dos dados, como requisito para a realização da análise estatística.

Para confecção dos manuscritos da presente tese, diferentes procedimentos em relação aos dados foram adotados, conforme o estudo. No *Artigo 1*, a variável escolaridade foi categorizada por níveis (*i.e.*, Ensino Fundamental Completo, Ensino Médio Completo e Ensino Superior). Os dados cognitivos, os dados obtidos por meio do CSRB™ foram padronizados de acordo com o cálculo do escore Z, com o intuito de comparar os escores entre si. Para o WHOQoL-Brief e SDS, o escore total para cada um dos instrumentos foi obtido por meio da soma dos escores dos domínios (WHOQoL-Brief) e áreas (SDS). No *Artigo 2*, a variável escolaridade foi categorizada por níveis (*i.e.*, Ensino Fundamental Completo, Ensino Médio Completo e Ensino Superior) e o número de categorias em relação ao status de trabalho foi reduzido em relação ao instrumento original. Neste estudo não houve transformação dos dados relacionados às funções cognitivas.

Ao final da análise de dados, foi realizada a devolutiva dos dados aos participantes que requisitaram, bem como encaminhamento de relatório de encerramento do projeto ao CEP-UEL. A descrição do processo de recrutamento e seleção dos participantes, bem como etapas da coleta e processamento de dados estão esquematizadas no fluxograma na Figura 7, a seguir.

Figura 7. Fluxograma de ações do estudo



Fonte: Autor (2019).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Diferentes métodos estatísticos foram utilizados, de acordo com o estudo. O *Artigo 1*, consistiu na comparação dos perfis cognitivos, características clínicas e sociodemográficas entre pacientes com TB e TDM e participantes CON. Para tanto, foi utilizado one-way ANOVA seguido do Teste Post-Hoc de Tukey. Quando os pressupostos para o teste de ANOVA de um fator foram violados, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado. Para a avaliação das variáveis qualitativas (*i.e.*, categóricas, tais como status de relacionamento, nível educacional, status de trabalho e medicação atual) foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou o Teste Exato de Fisher, ambos seguido pelo Teste Z para avaliar a diferença entre as proporções. Comparações entre pacientes com TB e TDM foram realizadas por meio do Teste *t*, quando não houve violação dos pressupostos de normalidade e homogeneidade, ou por meio do teste de Mann-Whitney, quando houve violação dos pressupostos de normalidade e homogeneidade. Na comparação entre pacientes com TB e TDM e participantes CON, letras iguais indicam que não houve diferenças entre os grupos, ao passo que letras diferentes indicam diferenças. Foi realizado a regressão linear múltipla para examinar os efeitos das características pessoais e demográficas no escore cognitivo global e nos resultados de funcionalidade e qualidade de vida. Regressões foram realizadas separadamente para os grupos TB e TDM. Os modelos de regressão linear múltipla foram realizados entre o escore cognitivo global (por meio do CSRB™) e incluíram as seguintes variáveis: nível educacional, idade, gênero, funcionalidade (escore global do SDS) e escore global de qualidade de vida (WHOQoL-Brief). O primeiro modelo incluiu apenas o nível educacional, enquanto o segundo modelo incluiu o nível educacional, idade e gênero. O terceiro modelo incluiu as variáveis significantes do segundo modelo com a inclusão de funcionalidade (escore global do SDS) e escore global de qualidade de vida (WHOQoL-Brief).

O *Artigo 2* consistiu na comparação entre pacientes com TB e participantes CON em relação ao TNF- α e seus receptores bem como memória de trabalho e função executiva. O estudo ainda avaliou a correlação entre as variáveis citadas anteriormente entre os pacientes com TB. Todas as variáveis contínuas foram testadas para a violação de pressupostos de normalidade e homogeneidade. Neste estudo, idade e variáveis cognitivas (*i.e.*, funções executivas) apresentaram distribuição normal e homogênea, ao passo que TNF- α , sTNFR1, sTNFR2 e resultados de severidade dos sintomas apresentaram distribuição não-normal. No caso das variáveis com distribuição normal, a comparação entre grupos foi realizada por meio do Teste *t*, enquanto as variáveis com distribuição não-normal por meio do Teste Mann-Whitney. Variáveis dicotômicas e categóricas foram avaliadas por meio do teste de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher. Para verificar a associação entre os

biomarcadores inflamatórios e as tarefas de memória de trabalho e função executiva foi realizada a Análise de correlação de Spearman. Além disso, foi realizado também a Correlação de Spearman entre variáveis clínicas, sociodemográficas e biomarcadores (TNF- α , sTNFR1 e sTNFR2). Em ambos estudos foi adotado nível de significância estatística bicaudal de 0,05. A análise estatística de ambos estudos foi realizada por meio do SPSS, versão 23 (IBM CORP., 2015).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão apresentados no formato de artigos científicos, submetidos à periódicos científicos indexados. Os artigos estão organizados conforme normas das respectivas revistas.

O *Artigo 1* intitulado *Cognitive profile and relationship with quality of life and psychosocial functioning in patients with bipolar disorder or major depressive disorder*, foi submetido ao *Samuel Gershon Junior Investigator Awards*. O concurso é promovido anualmente pela *International Society of Bipolar Disorders (ISBD)*, com o objetivo de promover a realização de pesquisas sobre transtorno bipolar por jovens pesquisadores. Após o período de avaliação das propostas, o presente manuscrito será submetido à revista *Bipolar Disorders*.

O *Artigo 2*, intitulado *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*, foi submetido à revista *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*.

ARTIGO 1. COGNITIVE PROFILE AND RELATIONSHIP WITH QUALITY OF LIFE
AND PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER
OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Article type: Original Article

Title

Cognitive profile and relationship with quality of life and psychosocial functioning in patients with bipolar disorder or major depressive disorder

Short running title

Cognition and psychosocial functioning among mood disorders

Robson Zazula, M.Sc.^{1, 2, 3}, Mohammadreza Mohebbi, Ph.D.^{3, 4}, Seetal Dodd, Ph.D.^{3, 5, 6}, Olivia M Dean, Ph.D.^{3, 6, 7}, Michael Berk, M.D., Ph.D.^{3, 5, 6, 7}, Lauren Arancini, B.Sc.³, Heber Odebrecht Vargas, M.D., Ph.D.², Sandra Odebrecht Vargas Nunes, M.D., Ph.D.²

¹ Federal University for Latin American Integration, Foz do Iguacu, Brazil

² Londrina State University, Health Sciences Graduate Program, Londrina, Brazil

³ Deakin University, iMPACT, the Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, Barwon Health, Geelong, Australia

⁴ Deakin University, Biostatistics Unit, Faculty of Health, Melbourne, Australia

⁵ Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health and the Centre of Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia

⁶ University of Melbourne, Department of Psychiatry, Parkville, Australia

⁷ Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

Corresponding author: Robson Zazula, Federal University of Latin American Integration, Avenida Tarquinio Joslin dos Santos, 1000, Sala G201, Jardim Universitario, Foz do Iguacu, Parana, Brazil, Post Code: 85870-650, robsonzazula@gmail.com, robson.zazula@unila.edu.br, +55 45 3523 2763, +55 45 99966 8918

Abstract

Objectives. Comparisons between healthy controls (HC) and people with mood disorders have shown more cognitive dysfunction among the latter group, in particular in bipolar disorder (BD). However, there has been inconsistency across studies regarding cognitive profile either among individuals with mood disorders or in comparison with HC. This study aimed to characterize the pattern of cognitive functions between BD and MDD and comparing both with HC.

Methods. Participants with BD ($n = 32$) and MDD ($n = 30$) were tested with a computerized battery of cognitive tests from CogState Research Battery and compared with HC ($n = 28$). The cognitive domains were processing speed, attention, working, visual and verbal memories, and executive functions. Quality of life and functionality were also assessed. Multiple linear regression models were performed to examine the effect of demographic characteristics and functionality on cognitive outcomes separately for BD and MDD.

Results. Differences were found between both BD and MDD and HC for cognition, functionality and quality of life. BD participants presented worse performance than both MDD and HC, and MDD presented better performance than BD but worse than HC in overall cognitive outcomes, quality of life and functionality. Multiple linear regression models were significant for education, age, gender and functionality for BD and education, age and functionality for MDD.

Conclusions. BD presented worse performance than MDD for both cognitive outcome, cognitive domains and functionality. In general, cognition is more affected in BD than MDD, which could be associated with functional and QoL impairment.

Keywords: Cognition, cognitive dysfunction, psychosocial functioning, functionality, bipolar disorder, major depressive disorder, mood disorders.

(Approved by the Brazilian Ethics Committee: CAAE 34935814.2.0000.5231)

Abbreviations and Symbols

BD = Bipolar Disorder, CGI-S = Clinical Global Impression – Severity, CI = Confidence Interval, CPAL = Continuous Paired associate, CSRBTM = CogState Research BatteryTM, DALY = Disability-Adjusted Life Year, DET = Detection Task, Diff = Difference, DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ES = Effect Size, GMCT = Groton Maze Task Learning, GML = Groton Maze Learning Task, GMR = Groton Maze Learning Task: Delayed Recall, HC = Healthy Controls, HDRS₁₇ = 17-item Hamilton Depression Rating Scale,

IDN = Identification Task, ISL = International Shopping List: Immediate Recall, ISLR = International Shopping List: Delayed Recall, MDD = Major Depressive Disorder, OCL = One card learning Task, ONB = One-back Task, SCID-IV = Structured Clinical Interview for DSM-IV, SDS = Sheehan Disability Scale, SETS = Set-Shifting Task, TWOB = Two-back Task, UEL = Londrina State University, WHOQoL-brief = Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale, η^2 = Partial Eta Square.

1. Introduction

Bipolar Disorder (BD) and Major Depressive Disorder (MDD) are complex, chronic and severe mental illnesses with a high global prevalence¹. MDD is one of the most common mental disorder and has a lifetime and 12-month prevalence ranging respectively from 11.1% to 14.6% and 5.5% to 5.9%². Moreover, it is the third cause of burden and is responsible for the highest disability-adjusted life year (DALY)³. BD is a highly disabling illness due to its early onset, severity and chronicity, with a lifetime prevalence of 0.6% for type I BD, 0.4% for type II BD and 2.4% for BD spectrum⁴ and is also in the top five leading causes of DALY among mental and substance use disorders⁵. Both MDD and BD are associated with high rates of impairment and cognitive dysfunction with direct impacts on functional outcomes, such as quality of life, execution of daily activities and treatment response, even during periods of euthymia⁶⁻¹⁰. However, cognitive characteristics of these illnesses, their magnitude and how they relate to clinical and functional outcomes are not well understood.

Some studies addressed either cognitive deficits of mood disorders or compared cognitive characteristics among healthy controls (HC), BD and MDD. In general, studies have found better cognitive performance in HC when compared to either BD or MDD in domains such as information processing speed and executive functions¹¹⁻¹³. When comparisons were made among patients with mood disorders, people with MDD showed better performance than BD across most cognitive domains^{11,14}. Cognitive performance appears to be lower in established BD; however, results have been discrepant across studies, showing either differences or similarities between BD and MDD, which has provided little evidence for cognitive differences between BD and MDD. There is a suggestion that people with BD have normal or even superior cognitive functioning before disease onset^{15,16}, and that cognitive changes emerge as part of the trajectory of neuroprogression driven by the neurotoxicity of recurrence, especially of mania¹⁷.

In a study comparing cognitive impairment in MDD and BD patients, Daniel et al.¹³, did not find any significant differences between groups, with similar global functioning and processing deficits. Xu et al.¹² found slight differences between BD and unipolar depression in processing speed, visual memory and executive functions, which might be a status marker for either type I or II BD and a trait marker for unipolar depression. A recent meta-analysis and a systematic review including those and other studies found that there was insufficient evidence to differentiate cognition profiles across BD and MDD during periods of clinical remission^{18,19}. Szmulewicz et al.¹⁸ reported no quantitative cognitive difference between BD

and MDD, while Samamé et al.¹⁹ reported slight differences (but not significant) between both diagnostic groups during euthymia periods.

Even though there were discrepant findings concerning the extent and magnitude of cognitive deficits in BD and MDD, an association between cognitive deficits and mood disorders is supported by the literature²⁰. Patients with BD or MDD were globally more impaired, characterized by occupational, relational and social impairment, and had worse cognitive performance, whereas patients with BD presented with greater functional impairment and worse cognitive performance than MDD. There were also important associations between psychosocial functioning and cognition for both BD and MDD^{20,21}. Cotrena et al.²² found significant associations among quality of life and functionality, severity symptoms and cognition in different clusters. However, Baune et al.²³ found no association among those variables. Methodological factors are important however; research samples tend to be derived from tertiary treatment centres, which select the most unwell individuals. People well controlled on therapy seldom present to research active centres, leading to a severity bias in the literature.

Given the aforementioned discrepant reports on the magnitude of cognitive deficits among mood disorders, different cognitive profiles between MDD and BD and lack of knowledge about the associations among clinical variables, quality of life and functionality, a better comprehension of this topic is necessary. In addition, there is no established gold-standard cognitive assessment tool to assess both mood disorders, in particular MDD, which contributes to the underestimation about cognitive deficits in that population²⁴. For that purpose, a computerized battery of cognitive tests from CogState Research Battery (CSRBTM) was used in the present study. The tool is comparable to traditional paper and pencil tests, reliable across cultures and populations, and could be administered in a short period of time^{24,25}. Moreover, the battery had been used extensively with other conditions and contexts with good reliability. Finally, it is important to highlight that CSRBTM has not been consistently used to assess both BD and MDD patients within the same study. Therefore, the primary aim of the study was to characterize the pattern of cognitive function of BD and MDD and compare them to HC. A second aim was to assess the association among different domains of cognition with functionality, quality of life and clinical variables.

2. Method

2.1 Participants

Thirty-two patients with BD, thirty with MDD and twenty-eight HC participants participated in the study. Patients with mood disorders were outpatients at the Psychiatric Unit of the Clinics Hospital of Londrina State University (UEL), and HC were either staff at the university or patients' caregivers without history of mood disorders and first-degree relatives diagnosed with them. Participants from both sexes, aged 18–65, and all ethnicities were accepted in this study. The recruitment of participants with mood disorder occurred during their regular visits to the outpatient clinic, and those who met the inclusion criteria were invited to participate in the study. Invitations were made by the first author and occurred at the end of their appointment. All participants who met the inclusion criteria were invited to participate in the study. Inclusion criteria for participants with mood disorders were euthymia at assessment. The recruitment of HC was made at the university by word of mouth and email invitations. All volunteers who were available and met the criteria were included in the study. The exclusion criteria were: a) pregnancy; b) cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions, and c) another medical condition or medication-induced mania or depression. The study was conducted from February 2016 to January 2017 and was approved by the Ethics Committee from UEL (approval number CAAE 34935814.2.0000.5231). Written informed consent was obtained from all participants before the study.

2.2 Clinical assessment

All participants underwent a Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-VI) to confirm diagnoses of mood disorders. Following on socio-demographic data (age, gender, relationship status, educational background, working status) and clinical information (i.e., estimated illness duration and current psychiatric medication) were collected. During the same interview, the following instruments were also administered: 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇)²⁶ to assess depression severity; Sheehan Disability Scale (SDS)²⁷ to assess functionality, Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) to assess severity of illness, and WHOQoL-brief (Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale)²⁸ to assess quality of life. In the present study, both WHOQoL-brief and SDS global and domains scores were reported, but only global domains were included in the multiple logistic regression.

2.3 Cognitive assessment

Cognitive functioning was assessed using CSRB^{TM29}, computer-administered cognitive test battery, which comprises a set of 12 game-like subtests to assess different cognitive domains and are based on validated experimental psychology and cognitive neuroscience paradigms³⁰. All subtests were shown to demonstrate construct validity and minimal practice effects compared with traditional pen and pencil tests. They were presented in a fixed sequence on a green screen along with standardized instructions provided by trained researchers. The battery was administered by the first author to each subject on a laptop computer in a quiet room to minimize distraction. Each subtest score was calculated automatically and then standardized by calculating a Z-score. A composite cognitive score was automatically calculated by CSRBTM software²⁹ by averaging scores from all subtests. All subtests domains and following description, as well as measures and outcomes, were displayed in Table 1.

[Insert Table 1 approximately here]

2.4 Data Analysis

All continuous variables were tested for violation of statistical assumptions. A comparison among HC, BD and MDD concerning sociodemographic, clinical and cognitive characteristics were conducted by one-way ANOVA followed by Tukey post-hoc tests. Kruskal Wallis test was used when assumptions for ANOVA test was violated. Chi-square test or Fisher exact test followed by z-test were conducted to examine proportion differences among qualitative variables, such as relationship status, educational background level, working status and current medication. Comparison between BD and MDD only were conducted by independent t-tests or Mann-Whitney test, when the assumptions were violated (i.e., number of days lost and underproductive days from SDS). Cohen's d effect size (ES) was also reported and interpreted as small (0.2-0.49), medium (0.5-0.79) or large (≥ 0.8)³¹. Finally, multiple linear regression models were performed to examine the effect of patients' characteristics and demographics on composite cognitive score separately for BD and MDD. Previous to the final multipolar linear regression models, symptoms of depression, mania and anxiety were analysed, and non-significant outcomes were found. Thus, models included educational background, age, gender, functionality (global SDS) and quality of life (WHOQoL-brief). The first model included only educational background, while the second model included educational background, age and gender. The third model included all

significant variables from the second model, functionality and quality of life. Partial eta square size was calculated as a measure of ES in all multiple linear models and interpreted as small (≤ 0.02), medium (0.03-0.13) or large (≥ 0.26)³². All analyses were completed using IBM® SPSS®, version 23³³. The statistical significance level used was .05, 2-tailed.

3. Results

3.1 Sociodemographic characteristics

A total of 90 participants were included in this study, of which 32 had BD, 30 had MDD and 28 were HC. Of all participants, MDD patients were older (45.9 ± 10.9) than both BD (41.3 ± 11.8) and HC (39.1 ± 13.6), but there was no significant difference among groups ($p=0.95$). There were more women in the BD group (81.3%) than both MDD (80%) and HC (63.4%), but no differences were noted among groups ($p=0.268$). Regarding educational background, there were more participants with secondary education level in MDD (50%) than HC (17.9%) while there were more participants with university level in HC (75%) than MDD (36.7%). No differences were found among groups for primary education level (HC: 7.1%, BD: 12.5%, MDD: 13.3%), and either between BD and MDD or between BD and HC for both secondary and university levels. There were also no overall differences among the groups in for education level ($p=0.065$). Regarding working status, fewer participants with BD (34.4%) had a current job in comparison with both MDD (66.7%) and HC (85.7%) and more participants with BD (31.3%) were unemployed in comparison with both MDD (6.7%) and HC (7.1%). There were differences between HC (0%) and both BD (12.5%) and MDD (13.3%), but no difference between MDD and BD in the frequency of participants receiving welfare and disability benefits. An overall significant difference was found among groups ($p=0.003$) for occupation status. In regards to depression symptoms, those with BD (12.1 ± 8.5) and MDD (9.4 ± 7.3) presented higher HDRS₁₇ scores than HC (1.9 ± 2.1), with significant differences in pairwise comparisons for both BD and HC (Diff = 10.1, 95% CI= [6.0, 14.2], $p < 0.001$), and MDD and HC (Diff = 7.5, 95% CI= [3.3, 11.7], $p < 0.001$). No significant difference was noted between BD and MDD ($p=0.395$), but there was an overall difference among all groups ($p < 0.001$).

3.2 Functionality, quality of life and clinical data

Similar results were found for quality of life and functionality. Patients with BD and MDD had lower scores for quality of life with significant differences in comparison with HC (BD vs. HC: Diff= -27.5, 95% CI=[-35.1, -20.0.], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= -24.2, 95% CI = [-31.9, -16.5], $p<0.001$). No significant difference was noted between BD and MDD (Diff= -3.3, 95% CI= [-10.7, 4.1], $p=0.536$). Likewise, similar results were found for all quality of life domains as follows: physical (BD vs. HC: Diff= -9.2, 95% CI = [-11.9, -6.4], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= -8.2, 95% CI= [-11.0, -5.4], $p<0.001$), psychological (BD vs. HC: Diff= -7.5, 95% CI= [-10.1, -5.0.], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= -6.8, 95% CI = [-9.4, -4.2], $p<0.001$), personal (BD vs. HC: Diff= -3.1, 95% CI= [-4.4, -1.7.], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= -3.7, 95% CI = [-5.1, -2.3], $p<0.001$), and environmental domains (BD vs. HC: Diff= -7.7, 95% CI= [-10.6, -4.9.], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= -5.5, 95% CI = [-8.3, -2.6], $p<0.001$). When only BD and MDD were compared, no differences between groups were found for all domains: physical (Diff= -0.9, 95% CI = [-3.6, -1.8], $p=0.687$), psychological (Diff= -0.7, 95% CI = [-3.2, -1.8], $p=0.773$), personal (Diff= 0.6, 95% CI= [0.7, 1.9], $p=0.517$) and environmental (Diff= -2.3, 95% CI= [-5.0, 0.5], $p=0.125$).

For functionality, participants with MDD presented lower scores than both BD and HC for all fields; however, there were significant differences only between HC and either BD or MDD for: school/ work activities (BD vs. HC: Diff = 5.0, 95% CI= [3.2, 6.9], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff = 4.5, 95% CI= [2.6, 6.4], $p<0.001$), social life/ leisure activities (BD vs. HC: Diff = 4.9, 95% CI= [3.1, 6.8], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= 4.9, 95% CI= [3.0, 6.8], $p<0.001$) and family life / home activities (BD vs. HC: Diff= 4.7, 95% CI= [2.7, 6.7], $p<0.001$; MDD vs. HC: Diff= 4.6, 95% CI= [2.5, 6.6], $p<0.001$). No significant differences were noted between BD and MDD for school/ work activities (Diff= 0.5, 95% CI= [-1.4, 2.4], $p=0.795$), social life/ leisure activities (Diff= 0.0, 95% CI= [-1.8, 1.9], $p=1.000$), and family life/ home activities (Diff= 0.1, 95% CI= [-1.9, 2.1], $p=0.991$).

Regarding current psychiatric medications, there were overall differences among groups for all medications (ps ranging from <0.001 to 0.003). For atypical antipsychotics, there were differences between HC (0%) and BD (37.5%), but there were no significant differences between either HC and MDD groups (13.3%) or BD and MDD. For antidepressants, there were differences between HC (14.3%) and either BD (43.8%) or MDD (53.7%) and, but not between BD and MDD. For both lithium and mood stabilizers, there were differences between BD (respectively 40.6% and 56.3%) and either HC (0% for both medications) or MDD (respectively 3.3% and 10%). No differences were found between HC and MDD for all psychiatric medications. Finally, for those variables with comparisons made

only between BD and MDD, there were no differences for the following parameters: estimated illness duration since first episode (years) ($p=0.083$), CGI-S ($p=0.4$) and days lost or underproductivity (respectively $p=0.063$ and $p=0.286$; Table 2).

[Insert Table 2 approximately here]

3.3 Cognitive outcomes

There were differences among groups for overall cognitive scores ($p=0.001$). Post-hoc tests among groups showed significant differences between both BD and HC (Diff= -5.5, 95% CI= -9.5, -1.5], $p=0.005$) and MDD and HC (Diff= -4.6, 95% CI= [-8.6, -0.5], $p=0.025$). No difference was noted between BD and MDD (Diff= -0.9, 95% CI= [-4.9, 3.0], $p=0.844$). When subtests were undertaken individually, there were overall differences in five cognitive domains among groups: processing speed, evaluated by Groton Maze Task Learning (GMCT) ($p=0.001$) and Detection Task (DET) ($p=0.004$); attention, measured by Identification Task (IDN) ($p=0.002$); working memory, measured by Two-Back Task (TWOB) ($p=0.02$); visual memory, measured by OCL ($p=0.021$); and verbal memory, measured by International Shopping List: Immediate Recall (ISL) ($p=0.007$). For Groton Maze Task Learning (GMCT), significant differences were found between HC and both BD (Diff= -0.9, 95% CI= [-1.5, -0.3], $p=0.001$) and MDD (Diff= -0.7, 95% CI= [-1.3, -0.2], $p=0.009$). A large ES was found between HC and MDD (ES=0.9, 95% CI= [0.6, 1.2]). BD subjects presented higher scores than MDD but there were no differences between both groups (Diff= -0.1, 95% CI= [-0.7, 0.4], $p=0.802$). Even without significant difference, a medium ES was also found between BD and MDD (ES=0.5, 95% CI= [0.1, 0.8]). For Detection Task (DET), significant differences were found only between HC and BD (Diff= -0.8, 95% CI= [0.3, 1.4], $p=0.003$). No differences were found in either HC and MDD groups (Diff= 0.6, 95% CI= [0.0, 1.2], $p=0.485$) or BD and MDD (Diff= 0.3, 95% CI= [-0.3, 0.9], $p=0.069$). However, large ESs were found between BD and HC (ES=-1.0, 95% CI= [-1.2, -0.5]) and HC and MDD (ES=-0.8, 95% CI= [-1.0, -0.5]). In the attention domain, measured by Identification Task (IDN), there was overall significant difference among groups ($p=0.002$); however, it was only evident between BD and HC (Diff= -0.9, 95% CI= [-1.5, -0.3], $p=0.001$). Large ESs were found for both HC and BD (ES=-1.0, 95% CI= [-1.2, -0.5]) and HC and MDD (ES=-0.8, 95% CI= [-1.0, -0.5]). There were no differences between BD and MDD (Diff= 0.3, 95% CI= [-0.2, 0.9], $p=0.351$) and MDD and HC (Diff= 0.3, 95% CI= [0.3, 1.1], $p=0.074$).

In working memory, measured by Two-Back Task (TWOB), HC performed better than MDD and BD, and MDD performed better than BD. A significant difference was found between HC and BD (Diff= -0.7, 95% CI= [-1.3, -0.1], $p=0.016$), but it was not found between HC and MDD (Diff= -0.5, 95% CI= [-1.1, 0.1], $p=0.176$) and BD and MDD (Diff= -0.3, 95% CI= [-0.8, 0.3], $p=0.565$). A medium ES was found only between HC and BD (ES=0.7, 95% CI= [0.5, 1.1]). In visual memory, measured by One Card Learning (OCL), an overall difference was noted among groups ($p=0.021$). MDD performed worse than both BD and HC, and BD performed better than MDD but worse than HC. A significant difference was noted only between HC and MDD (Diff= -0.7, 95% CI= [-1.3, -0.1], $p=0.016$) with a medium ES (ES=0.5, 95% CI= [0.1, 0.8]). No significant differences were found between BD and HC (Diff= -0.4, 95% CI= [-1.0, 0.2], $p=0.199$) and BD and MDD (Diff= 0.3, 95% CI= [-0.3, 0.9], $p=0.479$). In verbal memory, measured by International Shopping List: Immediate Recall (ISL), HC performed better than BD (Diff= -0.8, 95% CI= [-1.3, 2.0], $p=0.009$) and MDD (Diff= -0.6, 95% CI= [-1.2, 0.0], $p=0.035$). Large ESs were found for both BD and HC (ES=0.8, 95% CI= [0.5, 1.2]) and MDD and HC (ES=0.7, 95% CI= [0.4, 1.1]). No differences were noted between BD and MDD (Diff= -0.1, 95% CI= [-0.5, 0.7], $p=0.887$).

Even without significant differences, medium ESs were found for working memory, between HC and MDD (ES=0.6, 95% CI= [0.3, 1.0]) and verbal memory, between HC and BD (ES=0.5, 95% CI= [0.2, 0.9]). Finally, there were no significant differences or medium and large ESs in executive functions among all groups (Table 3).

[Insert Table 3 approximately here]

3.4 Association between cognition and functionality, quality of life and clinical data

Linear regression models were conducted for both BD and MDD groups in comparison with HC to understand the relationship between cognitive score and some investigated variables. In Model 1, when cognitive scores were examined with education level, both BD and MDD models were statistically significant (BD: $R^2=0.33$, $p<0.001$; MDD: $R^2=0.24$, $p<0.001$). According to Model 1 for BD, a change in one level of education (e.g., from primary education to secondary education or from secondary education to university) increased cognitive score by 2.6 (95% CI: 1.3, 4.0, $p<0.001$) with a large ES ($\eta^2=0.3$). Likewise, for MDD a change in one level of education increased cognitive score by 3.3 (95% CI: 2.1, 4.5, $p<0.001$) with large ES ($\eta^2=0.3$). In Model 2, both models were significant (BD: $R^2=0.59$, $p<0.001$; MDD: $R^2=0.52$, $p<0.001$). In BD model, significant effects were found for

education ($p=0.004$) in which a change in one level increased cognitive score by 0.9 (95% CI: 2.1, 4.5) with medium ES ($\eta^2 = 0.2$); age ($p<0.001$) in which an increase in one year decreased cognitive score by -0.2 (95% CI: -0.3, -0.1) with large ES ($\eta^2=0.8$); and gender ($p=0.039$), in which women were more likely to present a worse cognitive score in comparison with men by 3.3 (95% CI: -0.2, 6.3), but with small ES ($\eta^2=0.0$). In a similar model for MDD, significant outcomes were found for educational level ($p<0.001$) and age ($p=0.02$) but not for gender ($p=0.083$). A change in one educational level increased cognitive score by 3.2 (95% CI: 2.0, 4.4) with large ES ($\eta^2=0.7$) and an increase in one year of age minimized cognitive score by -0.1 (95% CI: -0.2, -0.0) with large ES ($\eta^2=0.9$).

In model 3, all non-statistically significant effects from previous models were removed, and overall functionality and quality of life scores were included. Both BD and MDD models were significant (BD: $R^2=0.59$, $p<0.001$; MDD: $R^2=0.56$, $p<0.001$). In BD, significant effect was found for educational background ($p=0.032$), age ($p=0.004$) and functionality ($p=0.033$). A change in one level of education increased cognitive score by 1.4 (95% CI: 0.1, 2.6) with medium ES ($\eta^2=0.1$); age in which an increase in one year decreased cognitive score by -0.2 (95% CI: -0.3, -0.1) with large ES ($\eta^2=1.0$); and functionality, in which an increase in one point in the average score decreased cognitive score by -0.2 (95% CI: -0.4, 0.0) with large ES ($\eta^2=0.9$). No statistically significant effects were found for gender ($p=0.444$), and quality of life ($p=0.141$) but large ESs were identified for both (respectively $\eta^2=0.4$ and $\eta^2=1.0$).

In MDD, significant effect was found for educational background ($p<0.001$), age ($p=0.022$) and functionality ($p=0.019$). An increase in one level of education increased cognitive score by 2.4 (95% CI: 1.2, 3.6) with large ES ($\eta^2=0.6$); age, in which an increase in one year of age minimized cognitive score by -0.1 (95% CI: -0.2, 0.0) with large ES ($\eta^2=1.0$); and functionality in which an increase by one point in the average score decreased cognitive score by -0.2 (95% CI: -0.3, 0.0) with large ES ($\eta^2=0.6$). A large ES was also found for quality of life ($\eta^2=0.6$)

[Insert Table 4 approximately here]

4. Discussion

To our knowledge, and to date, this is one of the first studies that used CSRBTM as a primary cognitive measure to evaluate both BD and MDD and to compare their cognitive characteristics. Previous studies have investigated either BD or MDD with the CSRBTM

independently, with promising outcomes^{34–37}. The main finding in the present study is that CSRB™ might be sensitive in assessing cognitive function across mood disorders and determine possible cognitive dysfunction in those patients. Moreover, the battery could be interesting as a gold-standard assessment tool to assess either BD or MDD, as an alternative to traditional paper and pencil tests³⁸.

In the present study, there were significant differences for processing speed, attention, and working, visual and verbal memories between both MDD and BD and HC, with large and medium Cohen's *d* ESs in pairwise comparisons. Also, a significant association between overall cognitive outcome and functionality was found. Similar outcomes and associations have been reported in the literature between clinical variables, functionality and cognition for both BD and MDD^{20–22,39,40} and cognition was identified as a strong predictor for impairment as well as treatment responsiveness in both BD and MDD^{10,41}.

Furthermore, it is essential to highlight that even without significant differences between BD and MDD, qualitative analyses could be carried out. Associations between all variables assessed within each group were more frequently found and larger in BD than MDD. These findings might suggest a more significant impact of the illness on daily life and functioning among BD when compared with MDD patients^{9,10,22,42–45}, and the present study supports previous investigations on cognition concerning differences among MDD, BD and HC. Previous systematic reviews and meta-analyses, that described cognitive patterns of both BD and MDD, reported worse performance in similar domains as our study when compared with HC. While patients with BD were more likely to have impairment in attention, processing speed and memory⁴³, the most common impaired domains in MDD are executive function, attention, verbal, non-verbal and delayed memories⁴². However, comparisons for different cognitive domains between BD and MDD are not statistically significant across studies for overall cognitive outcomes^{18,19,46}. Conversely, in the present study there was no significant differences between BD and MDD when overall cognitive scores were analysed separately, and even when the comparisons were made for subtests. There was only one significant difference between MDD and BD, for visual memory measured by the OCL. For the other subtests, there were no statistically significant differences or large and medium ESs between both mood disorder groups; however, differences were frequently identified when both of them were compared to HC.

Cognitive difference between patients with mood disorders and HC are related to functionality and daily life activities such as either work or school tasks, social life/leisure,

and family life/home responsibilities. Patients with BD and MDD displayed worse performance for processing speed when compared to HC. There were slightly improved outcomes for MDD over BD for processing speed, measured by Groton Maze task Learning (GMCT) and detection task (DET), attention, measured by identification task (IDN), working memory, measured by Two-Back Task (TWOB), and verbal memory, measured by international shopping list immediate recall (ISL), but without statistical difference. However, when pairwise comparisons with Cohen's *d* were taken into consideration, there were larger ESs in comparisons between BD and HC than MDD and HC. In other words, BD patients were more impaired and had a worse cognitive performance than MDD. A potential explanation for this could be related to the duration and severity of symptoms of the illness. According to Cambridge et al.⁴² and Martinez-Aran et al.⁴⁷, processing speed is intrinsically associated with psychomotor functioning and could suffer from irreversible cognitive deficits in either BD or MDD.

Similarly, attentional dysfunction is associated with worse function, potentially due to the functional organization and volume of the brain. There is some evidence associating worse performance in processing speed and attention with prefrontal and hippocampal volume⁴⁷. Verbal, visual and working memories are also associated with the same cognitive domains, and some studies have found weaker performances in patients with BD or MDD when compared to HC. Cambridge et al.⁴² in their meta-analysis reported a relationship between daily activities and processing speed, attention, visuospatial ability and working memory. Although the association described in that meta-analysis is explicitly related to MDD patients, similar discussions and outcomes could be found among studies with BD patients⁴³.

Furthermore, additional findings of cognition were related to functionality and clinical variables. In the present study, MDD and BD patients reported worse functionality, which might be related to worse cognitive performance. Associations were significant for both BD and MDD in all models created and was stronger in BD than in MDD, after controlling for age and education level, demonstrating the importance of those variables in cognitive performance. Functionality outcomes were also significant variables for both BD and MDD and were consistent with previous studies, demonstrating the association between psychosocial functioning and cognition in mood disorders^{20,21}. Moreover, even with no significant association found between quality of life and cognition, when ES (measured by Partial Eta Square) was calculated, large ESs were noted for both BD and MDD models. The results found in the present study are partially discrepant with previous studies comparing the

association between cognition and both quality of life and clinical variables^{42,44}. Further studies to assess the association among those variables in both BD and MDD are necessary to comprehend different impacts of cognition in the development of functional and psychosocial impairment¹⁰.

Despite discrepancies in the literature, this study has aligned with previous results around cognitive outcomes in mood disorders. A potential strength of this study was the use of CSRBTM to assess cognitive domains in both BD and MDD compared to HC rather than the use of usual measures. As described, there is no gold-standard assessment tool to evaluate mood disorders and compare them and the CSRBTM was easy to administer, analyse and comparable with traditional assessment tools. Moreover, in general, either BD or MDD participants were similar in their main sociodemographic and clinical characteristics. However, the study is limited by its small sample size recruited from a clinical practice setting in psychiatric ambulatory at a University Hospital, and there were differences between HC and both mood disorder groups for sociodemographic and occupational outcomes, and current psychiatric medications. Although the effect of psychiatric medication is difficult to eliminate, a few studies conducted with unmedicated BD and MDD patients have found interesting outcomes. In general, the BD participants displayed almost an intact cognition and the latter demonstrated impairment in executive functions^{48,49}. For that reason, further studies, including the effects of psychiatric medication in cognition, should be conducted with those patients. In conclusion, there were significant differences between HC and patients with mood disorders in attention, processing speed, working, verbal and visual memory, whereas there were no significant differences in executive function.

Taken together, the present study showed important results in cognitive performance and patterns between BD and MDD, and their comparison to HC, which supports some findings of previous studies^{19,46}. The most important differences are related to processing speed, attention and working, visual and verbal memories. Significant associations between functionality and clinical variables were also identified in BD or MDD groups. Cognitive impairment in BD and MDD could have clinical implications through the association of poor overall functionality and lower quality of life^{9,10}. The results of this study suggest such variables are an important pathway to understanding the effects of cognitive dysfunction on daily functioning among patients with BD and MDD as well as pathways for new strategies to prevent functional decline.

Declaration of interest

None.

Funding and acknowledgment

The authors would like to thank all patients, caregivers and staff members of Clinics Hospital of Londrina State University (UEL). **RZ** received a scholarship from CAPES (PDSE – 1.187966/2018-01) and financial support from UNILA (PRPPG UNILA n° 109/2017). **SOVN** received financial support from Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq 470344/2013-0 and CNPq 465928/2014-5).

References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Pub.; 2013.
2. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011;9(1):90. doi:10.1186/1741-7015-9-90
3. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43(03):471-481. doi:10.1017/S0033291712001511
4. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
5. 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. Forlani G, ed. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116820. doi:10.1371/journal.pone.0116820
6. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
7. Solé B, Bonnin CM, Torrent C, et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):309-317. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01759.x
8. Russo M, Mahon K, Burdick KE. Measuring cognitive function in MDD: emerging assessment tools. *Depress Anxiety*. 2015;32(4):262-269. doi:10.1002/da.22297
9. Solé B, Jiménez E, Torrent C, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):670-680. doi:10.1093/ijnp/pyx032
10. McIntyre RS, Lee Y, Carmona NE, et al. Characterizing, Assessing, and Treating Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(5):241-249. doi:10.1097/HRP.0000000000000171
11. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(2):198-205. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.00995.x

12. Xu G, Lin K, Rao D, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord.* 2012;136:328-339. doi:10.1016/j.jad.2011.11.029
13. Daniel BD, Montali A, Gerra ML, et al. Cognitive Impairment and its Associations with the Path of Illness in Affective Disorders. *J Psychiatr Pract.* 2013;19(4):275-287. doi:10.1097/01.pra.0000432597.79019.e2
14. Canuto A, Giannakopoulos P, Moy G, et al. Neurocognitive deficits and personality traits among euthymic patients with mood disorders in late life. *J Neurol Sci.* 2010;299:24-29. doi:10.1016/j.jns.2010.08.045
15. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, et al. Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):449. doi:10.1001/archpsyc.59.5.449
16. MacCabe JH, Lambe MP, Cnattingius S, et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry.* 2010;196(2):109-115. doi:10.1192/bjp.bp.108.060368
17. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 2010;12(5):557-567. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x
18. Szmulewicz AG, Valerio MP, Smith JM, Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Neuropsychological profiles of major depressive disorder and bipolar disorder during euthymia. A systematic literature review of comparative studies. *Psychiatry Res.* 2017;248(May 2016):127-133. doi:10.1016/j.psychres.2016.12.031
19. Samamé C, Szmulewicz AG, Valerio MP, Martino DJ, Strejilevich SA. Are major depression and bipolar disorder neuropsychologically distinct? A meta-analysis of comparative studies. *Eur Psychiatry.* 2017;39:17-26. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.06.002
20. Godard J, Grondin S, Baruch P, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2011;190(2-3):244-252. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.014
21. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.* 2009;11(2):113-125. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x

22. Cotrena C, Branco LD, Kochhann R, Shansis FM, Fonseca RP. Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Res.* 2016;241:289-296. doi:10.1016/j.psychres.2016.04.102
23. 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;176(2-3):183-189. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.001
24. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord.* 2016;190:607-615. doi:10.1016/j.jad.2015.10.059
25. Falletti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG. Practice Effects Associated with the Repeated Assessment of Cognitive Function Using the CogState Battery at 10-minute, One Week and One Month Test-retest Intervals. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006;28(7):1095-1112. doi:10.1080/13803390500205718
26. 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>. Accessed May 15, 2017.
27. Sheehan D V. Sheehan disability scale. In: *Handbook of Psychiatric Measures.* ; 1983:113-115.
28. WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, eds. *Quality of Life Assessment: International Perspectives.* Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1994:41-60.
29. CogState Company Ltd. CogState TM. 2009.
30. Benoit A, Malla AK, Iyer SN, Joober R, Bherer L, Lepage M. Cognitive deficits characterization using the CogState Research Battery in first-episode psychosis patients. *Schizophr Res Cogn.* 2015;2(3):140-145. doi:10.1016/j.scog.2015.03.006
31. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hillsdale, NJ: Routledge; 2013. doi:10.4324/9780203771587
32. Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences.* 3rd Editio. New York, New York, USA: Routledge; 2002.
33. IBM Corp. IBM SPSS Statistics, Version 23. 2015.

34. Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, et al. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):260-274. doi:10.1111/bdi.12602
35. Chen C, Jiang W, Wang W, et al. Impaired visual, working, and verbal memory in first-episode, drug-naive patients with major depressive disorder in a Chinese population. Yamasue H, ed. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196023. doi:10.1371/journal.pone.0196023
36. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, et al. Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007;62(2):179-186. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.025
37. Davis M., DellaGioia N., Matuskey D., Harel B., Maruff P., Pietrzak R. EI. Preliminary evidence concerning the pattern and magnitude of cognitive dysfunction in major depressive disorder using cogstate measures. *J Affect Disord.* 2017;218:82–85. doi:10.1038/nbt.3301.Mammalian
38. Davis MT, DellaGioia N, Matuskey D, et al. Preliminary evidence concerning the pattern and magnitude of cognitive dysfunction in major depressive disorder using cogstate measures. *J Affect Disord.* 2017;218(September 2016):82-85. doi:10.1016/j.jad.2017.04.064
39. Godard J, Baruch P, Grondin S, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: A 12-month prospective study. *Psychiatry Res.* 2012;196:145-153. doi:10.1016/j.psychres.2011.09.013
40. Evans VC, Chan SS, Iverson GL, Bond DJ, Yatham LN, Lam RW. Systematic review of neurocognition and occupational functioning in major depressive disorder. *Neuropsychiatry (London).* 2013;3(1):97-105. doi:10.2217/npv.13.3
41. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, et al. Neurocognitive Impairment Across the Bipolar Spectrum. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(3):194-200. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00262.x
42. Cambridge OR, Knight MJ, Mills N, Baune BT. The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2018;269:157-171. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2018.08.033
43. Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Cammisuli DM, Di Fiorino M. Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction. *J Nerv Ment Dis.* 2017;205(10):743-756. doi:10.1097/NMD.0000000000000720

44. Cotrena C, Branco LD, Shansis FM, Fonseca RP. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord.* 2016;190:744-753. doi:10.1016/j.jad.2015.11.007
45. Purcell AL, Phillips M, Gruber J. In your eyes: Does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? *J Affect Disord.* 2013;151(3):1113-1119. doi:10.1016/j.jad.2013.06.051
46. Szmulewicz AG, Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2015;42(5):139-146. doi:10.1590/0101-608300000000064
47. 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:10.1159/000012361
48. Taylor Tavares J V., Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biol Psychiatry.* 2007;62(8):917-924. doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.034
49. Mak ADP, Lau DTY, Chan AKW, et al. Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-8. doi:10.1038/s41598-018-20295-3

Table 1. CogState Research Battery (CSRB™) tests description

Domain	Task name	Task description	Outcome	
			Better performance	Measure
Processing speed	<i>Groton Maze Task Learning (GMCT)</i>	Click the tiles of a grid to trace the path of a target which moves when it is reached	Higher score	Number of correct movements per second
	<i>Detection Task (DET)</i>	Click the card as soon as it turns over	Lower score	Average reaction time for correct responses
Attention	<i>Identification Task (IDN)</i>	Determine whether a card is red or black as fast as possible after it has flipped	Lower score	Response accuracy
Working memory	<i>One-back Task (ONB)</i>	Determine whether the current playing card is the same or different than the previous card	Higher score	Response accuracy
	<i>Two-back Task (TWOB)</i>	Determine whether the current playing card is the same or different than the second-previous card	Higher score	Response accuracy
Visual memory	<i>One card learning Task (OCL)</i>	Click the button if the playing card has shown previously during the task.	Higher score	Response accuracy
	<i>Continuous Paired associate (CPAL)</i>	Learn and remember abstract pictures hidden beneath locations on the screen	Lower score	Response accuracy
	<i>Groton Maze Learning Task: Delayed Recall (GMR)</i>	At the end of the battery, the participant is asked to remember the hidden pathway previously learnt by clicking tiles while avoiding to click those located diagonally to the last correct tile, click the same tile twice or move backwards.	Lower score	Total number of errors
Executive functions	<i>Groton Maze Learning Task (GML)</i>	Find the hidden pathway by clicking tiles while avoiding to click those located diagonally to the last correct tile, click the same tile twice or move backwards. This is done over 5 trials.	Lower score	Total number of errors at the end of 5 trials
	<i>Set-Shifting Task (SETS)</i>	Identify whether the color or number is correct according to word display on the screen: if the word "color" appears on the screen, try to guess whether red or black is correct; if the word "number" appears on the screen, try to guess whether the number is correct. Feedback is provided, and colors and numbers change throughout the test.	Lower score	Number of errors
Verbal memory	<i>International Shopping List: Immediate Recall (ISL)</i>	Recall as many of the words previously read from a list with 16 words after each trial. This is done after 3 trials	Higher score	Total number of words recalled after 3 trials
	<i>International Shopping List: Delayed Recall (ISLR)</i>	At the end of the battery, the participant is asked to remember as many of the words recalled during ISL.	Higher score	Total number of words recalled

Note. Based on the CogState Research Battery description published by Benoit et al. and CSRB™ Manual.

Table 2. Clinical and sociodemographic characteristics of the sample

Characteristics [%]	HC (n = 28)	BD (n = 32)	MDD (n = 30)	Group comparison
Age*	39.1 (±13.6)	41.3 (±11.8)	45.9 (±10.9)	$F(2, 87)=2.4; p=0.95^{\ddagger}$
Gender (female)**	18 (64.3%)	26 (81.3%)	24 (80%)	$\chi^2(2)=2.8; p=0.246^{\#}$
Relationship status**				
Single	13 (46.45) ^a	5 (15.6%) ^b	7 (23.3%) ^{ab}	$\chi^2(4)=9.5; p=0.050^{\#}$
Stable relationship	14 (50%) ^a	20 (62.5%) ^a	18 (60%) ^a	
Other	1 (3.6%) ^a	7 (21.9%) ^b	5 (16.7%) ^{ab}	
Educational background (level)**				
Primary school	2 (7.1%) ^a	4 (12.5%) ^a	4 (13.3%) ^a	$\chi^2(4)=8.9; p=0.065^{\#}$
Secondary school	5 (17.9%) ^a	11 (34.4%) ^{ab}	15 (50%) ^b	
University	21 (75%) ^a	17 (53.1%) ^{ab}	11 (36.7%) ^b	
Work status**				
Working	24 (85.7%)^a	11 (34.4%)^b	20 (66.7%)^a	$\chi^2(8)=23.6; p=0.003^{\#}$
Unemployed	2 (7.1%)^a	10 (31.3%)^b	2 (6.7%)^a	
Welfare and disability benefits	0 (.0%)^a	4 (12.5%)^{ab}	4 (13.3%)^b	
Retired	0 (.0%)^a	2 (6.3%)^a	3 (10%)^a	
Voluntary or unpaid job	2 (7.1%)^a	5 (15.8%)^a	1 (3.3%)^a	
Estimated Illness duration*	-	21.4 (±13.2)	15.8 (±11.7)	$t(60)=1.8; p=0.083^{\dagger}$
17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇)*	1.9 (±2.1)^a	12.1 (±8.5)^b	9.4 (±7.3)^b	$H(3)=28.3; p<0.001^{\wedge}$
Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)*	-	4.06 (±1.24)	3.77 (±1.5)	$t(60)=0.9; p=0.4^{\dagger}$
Sheehan Disability Scale (SDS)				
School/ work activities*	0.5 (±1.2)^a	5.5 (±3.4)^b	5 (±3.8)^b	$H(3)=34.5; p<0.001^{\wedge}$
Social life/ Leisure activities*	0.7 (±1.7)^a	5.7 (±3.4)^b	5.6 (±3.6)^b	$H(3)=34.7; p<0.001^{\wedge}$
Family life/ home activities*	0.8 (±2.5)^a	5.4 (±3.6)^b	5.3 (±3.5)^b	$H(3)=28.3; p<0.001^{\wedge}$
Days lost (last 30 days)*	-	9.4 (±12.8)	4.3 (±9.5)	$U=351; p=0.035^{\text{¥}}$
Days underproductive (last 30 days)*	-	10.2 (±12.6)	7.7 (±11.8)	$U=410; p=0.286^{\text{¥}}$
Cognitive composite score*	98.9 (± 5.2)^a	93.4 (± 7.4)^b	94.3 (± 6.6)^b	$F(2, 87)=5.9; p=0.004^{\ddagger}$
WHOQoL-Brief^{&}				
Physical*	30.8 (±2.8)^a	21.6 (±5.3)^b	22.6 (±4.7)^b	$F(2, 87)=36.8; p<0.001^{\ddagger}$
Psychological*	24.8 (±2.5)^a	17.2 (±4.5)^b	17.9 (±4.8)^b	$F(2, 87)=29.8; p<0.001^{\ddagger}$
Personal*	12.4 (±1.7)^a	9.3 (±2.2)^b	8.7 (±2.6)^b	$F(2, 87)=23.5; p<0.001^{\ddagger}$
Environmental*	32.4 (±2.9)^a	24.7 (±4.8)^b	27 (5.4)^b	$F(2, 87)=22.5; p<0.001^{\ddagger}$
Current medication (yes)				
Atypical Antipsychotic**	0 (0%)^a	12 (37.5%)^b	4 (13.3%)^{ab}	$\chi^2(2)=14.9; p=0.001^{\#}$
Antidepressant**	4 (14.3%)^a§	14 (43.8%)^b	17 (56.7%)^b	$\chi^2(2)=11.4; p=0.003^{\#}$
Lithium**	0 (0%)^a	13 (40.6%)^b	1 (3.3%)^a	$\chi^2(2)=23.9; p<0.001^{\#}$
Other Mood stabilizer**	0 (0%)^a	18 (56.3%)^b	3 (10%)^a	$\chi^2(2)=30.9; p<0.001^{\#}$

Abbreviations. HC = Healthy Controls, BD = Bipolar Disorder, MDD = Major Depressive Disorder, WHOQoL-Brief = Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale.

Notes. * Mean (± Standard deviation); ** Frequency (%); † ANOVA followed by post-hoc test; # Chi-square test; ‡ Independent samples t test; ^ Independent-samples Kruskal Wallis test; ¥ Mann Whitney test, & Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale.

% Bold text indicates characteristic with a statistically significant difference ($p \leq 0.05$).

§ Antidepressants were not prescribed to those patients by a psychiatrist. They were taken for a short term by them own. To confirm mood disorders criteria, those participants were evaluated by SCID-IV, and none of HC met criteria for MDD or BD.

Table 3. Cognitive characteristics according to domains and subtests of the sample

Domain	Subtest [%]	HC (n = 28)	BD (n = 32)	MDD (n = 30)	Group comparisons	Cohen's d (CI 95%) (Pairwise comparison)		
						HC vs. BD	HC vs. MDD	BD vs. MDD
Processing speed*	GMCT	0.6 (± 0.9)^a	0.3 (±1.1)^b	-0.2 (± 0.8)^b	<i>F</i>(2, 87)=7.6; <i>p</i>=0.001[‡]	0.3 (0.0, 0.7)	0.9 (0.6, 1.2)	0.5 (0.1, 0.8)
	DET	-0.5 (± 0.6)^a	0.4 (±1.2)^b	0.1 (± 0.9)^{ab}	<i>F</i>(2, 87)=6.0; <i>p</i>=0.004[‡]	-1.0 (-1.2, -0.5)	-0.8 (-1.0, -0.5)	0.3 (-0.1, 0.6)
Attention*	IDN	-0.5 (± 0.6)^a	0.4 (± 1.2)^b	0.1 (± 1.0)^{ab}	<i>F</i>(2, 87)=6.6; <i>p</i>=0.002[‡]	-1.0 (-1.2, -0.5)	-0.8 (-1.0, -0.5)	0.3 (-0.1, 0.6)
Working memory*	ONB	0.3 (± 0.9)	-0.1 (± 0.9)	-0.3 (± 1.1)	<i>F</i> (2, 87)=2.5; <i>p</i> =0.085 [‡]	0.4 (0.1, 0.8)	0.6 (0.3, 1.0)	0.2 (-0.1, 0.6)
	TWOB	0.4 (± 0.7)^a	-0.3 (± 1.2)^b	0.1 (± 0.9)^{ab}	<i>F</i>(2, 87)=4.1; <i>p</i>=0.020[‡]	0.7 (0.5, 1.1)	0.4 (0.1, 0.7)	-0.4 (-0.8, -0.1)
Visual memory*	OCL	0.4 (± 1.1)^a	-0.1 (± 1.0)^a	-0.3 (± 0.8)^b	<i>F</i>(2, 87)=4.1; <i>p</i>=0.021[‡]	0.5 (0.1, 0.8)	0.1 (-0.3, 0.4)	-0.4 (-0.8, -0.2)
	CPAL	-0.3 (± 0.9)	-0.3 (± 1.2)	0.0 (± 0.9)	<i>F</i> (2, 87)=2.2; <i>p</i> =0.120 [‡]	0.0 (-0.3, 0.4)	-0.3 (-0.7, 0.0)	-0.3 (-0.7, 0.0)
	GMR	-0.1 (± 0.9)	0.1 (± 1.3)	0.0 (± 0.8)	<i>F</i> (2, 87)=0.6; <i>p</i> =0.573 [‡]	0.2 (-0.5, 0.3)	-0.1 (-0.5, 0.2)	-0.1 (-0.5, 0.2)
Executive function*	GML	-0.2 (± 0.9)	0.2 (± 1.2)	0.0 (± 0.9)	<i>F</i> (2, 87)=0.9; <i>p</i> =0.398 [‡]	-0.4 (-0.7, 0.0)	-0.2 (-0.6, 0.1)	0.2 (-0.2, 0.5)
	SETS	-0.2 (± 0.8)	0.2 (± 1.1)	0.1 (± 1.1)	<i>F</i> (2, 87)=1.1; <i>p</i> =0.356 [‡]	-0.4 (-0.7, 0.0)	0.3 (-0.5, 0.2)	0.1 (-0.3, 0.5)
Verbal memory*	ISL	0.5 (± 0.9)^a	-0.3 (± 1.1)^b	-0.2 (± 1.0)^b	<i>F</i>(2, 87)=5.2; <i>p</i>=0.007[‡]	0.8 (0.5, 1.2)	0.7 (0.4, 1.1)	-0.1 (-0.5, 0.3)
	ISRL	0.3 (± 1.0)	-0.2 (± 0.9)	-0.1 (± 1.1)	<i>F</i> (2, 87)=2.1; <i>p</i> =0.130 [‡]	0.5 (0.2, 0.9)	0.4 (0.0, 0.8)	-0.1 (-0.4, 0.3)

Abbreviations. HC = Healthy Controls, BD = Bipolar Disorder, MDD = Major Depressive Disorder, GMCT = Groton Maze Task Learning, DET = Detection Task, IDN = Identification Task, ONB = One-back Task, TWOB = Two-back Task, OCL = One card learning Task, CPAL = Continuous Paired associate, GMR = Groton Maze Learning Task: Delayed Recall, GML = Groton Maze Learning Task, SETS = Set-Shifting Task, ISL = International Shopping List: Immediate Recall, ISLR = International Shopping List: Delayed Recall.

Notes. [%]Bold text indicates a subtest with statistically significant differences (*p*≤0.05).

* Mean (± Standard deviation); [‡] ANOVA followed by post-hoc test.

Table 4. Multiple linear regression model predicting cognition of bipolar disorder and major depressive disorder patients

Groups [%]	Models	b	Partial Eta Square	p-value
Bipolar disorder	Model 1			
	Educational level	2.6 (1.3, 4.0)	0.3	<0.001
	Model 2			
	Educational level	1.9 (0.7, 3.2)	0.2	0.004
	Age	-0.2 (-0.3, -0.1)	0.8	<0.001
	Gender	3.3 (0.2, 6.3)	0.0	0.039
	Model 3			
	Educational level	1.4 (0.1, 2.6)	0.1	0.032
	Age	-0.2 (-0.3, -0.1)	1.0	0.004
	Gender	1.2 (-1.9, 4.3)	0.4	0.444
SDS^a	-0.2 (-0.4, 0.0)	0.9	0.033	
WHOQoL [#]	-0.1 (0.0, 0.2)	1.0	0.141	
Major Depressive Disorder	Model 1			
	Educational level	3.3 (2.1, 4.5)	0.4	<0.001
	Model 2			
	Educational level	3.2 (2.0, 4.4)	0.7	<0.001
	Age	-0.1 (-0.2, 0.0)	0.9	0.020
	Gender	2.5 (0.3, 5.3)	0.1	0.083
	Model 3			
	Educational level	2.4 (1.2, 3.6)	0.6	<0.001
	Age	-0.1 (-0.2, 0.0)	1.0	0.022
	SDS^a	-0.2 (-0.3, 0.0)	0.7	0.019
WHOQoL [#]	0.0 (-0.1, 0.2)	0.6	0.576	

Note. ^a Sheehan Disability Scale (Composite of three domains); [#]WHOQoL (Brief World Health Organization Quality-of-Life Scale) total score.

[%]Bold text indicates variables with statistically significant difference ($p \leq 0.05$).

BD = Model 1: $R^2=0.33$; $p<0.001$; Model 2: $R^2=0.59$; $p<0.001$; Model 3: $R^2=0.59$; $p<0.001$.

MDD = Model 1: $R^2=0.44$; $p<0.001$; Model 2: $R^2=0.52$; $p<0.001$; Model 3: $R^2=0.56$; $p<0.001$.

CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DE MANUSCRITO



Robson Zazula <robsonzazula@gmail.com>

FW: 'Application Form' Page Form submitted.

2 messages

Mary Miller <marym@isbd.org>
To: robsonzazula@gmail.com

1 October 2019 at 12:48

Dear Mr. Zazula,

Thank you for submitting your application for the 2020 Samuel Gershon Junior Investigator Award.

Thank you and let me know if you have any other questions!
Mary

Mary G Miller, MSW
Executive Assistant

International Society for Bipolar Disorders
3700 South Water St, Suite 140
Pittsburgh, PA 15203
USA

Amazon Smile link [here](#)



From: info@isbd.org <info@isbd.org>
Sent: Monday, September 30, 2019 5:57 PM
To: marym@isbd.org
Subject: 'Application Form' Page Form submitted.

Application Form

Title	Mr.
Name	Robson Zazula
Degree(s)	PhD Candidate
Email Address	robsonzazula@gmail.com
Institution	State University of Londrina, Londrina, Brazil
Address	Universidade Federal da Integração Latino Americana Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza Escola de Medicina Avenida Tarquinio Joslin dos Santos, 1000 Sala #G201 Jardim Universitário Foz do Iguacu - Parana - Brazil
City	Foz do Iguacu
State	Parana
Postal Code	85870-650
Country	Brazil

ARTIGO 2. 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

Article type: Original Article

Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder

Running head:

Inflammation and cognition in bipolar disorder

Robson Zazula, M.Sc.^{1, 2, 3}, Seetal Dodd, Ph.D.^{3, 6, 7}, Olivia M Dean, Ph.D.^{3, 7, 8}, Michael Berk, M.D., Ph.D.^{3, 6, 7, 8}, Chiara C Bortolasci, Ph.D.⁴, Lauren Arancini, B.Sc.³, Waldiceu A Verri Jr, Ph.D.,^{2, 5}, Heber O Vargas, M.D., Ph.D.², Sandra O V Nunes, MD, Ph.D.²

¹ Federal University for Latin American Integration, Foz do Iguacu, Brazil.

² Londrina State University, Health Sciences Graduate Program, Londrina, Brazil.

³ Deakin University, iMPACT, the Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, Barwon Health, Geelong, Australia

⁴ Deakin University, Centre for Molecular and Medical Research, School of Medicine, Geelong, Australia.

⁵ Londrina State University, Department of Pathology, Londrina, Brazil.

⁶ Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health and the Centre of Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia

⁷ University of Melbourne, Department of Psychiatry, Parkville, Australia.

⁸ Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia.

Corresponding author:

Robson Zazula, Federal University of Latin American Integration, Avenida Tarquinio Joslin dos Santos, 1000, Sala G201, Jardim Universitário, Foz do Iguacu, Parana, Brazil, Postal Code 85870-650, robsonzazula@gmail.com, robson.zazula@unila.edu.br, +55 45 3523 2763, +55 45 99966 8918

Abstract

Both inflammation and cognitive impairments are core factors in bipolar disorder (BD). Many individuals with BD manifest high levels of proinflammatory biomarkers and their receptors as well as poor performance in executive function, working memory, learning and memory. The disorder may affect the brain and neuronal circuits leading to cognitive and functional impairment. This study examined cognition-immune interactions, specifically executive function, working memory, peripheral levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and soluble tumor necrosis factor receptors-1 and -2 (sTNFR1 and 2) levels in patients in comparison with controls. Thirty-one BD patients and twenty-seven controls participated in the study. Neurocognitive assessment was performed through three of CogState Research Battery™ tasks for executive function and working memory. Plasma levels of TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2 were measured after overnight fasting. Sociodemographic data and symptom severity of depression and mania were also assessed. BD patients presented significantly worse performance in the working memory task ($p=0.005$) and higher levels of TNF- α ($p=0.043$) in comparison to controls. A trend level of significance was also found for sTNFR1 between groups ($p=0.082$). There were significant correlations between sTNFR2 and neurocognitive tasks (Groton Maze Learning Task: $\rho=0.54$, $p=0.002$; Set-Shifting Task: $\rho=0.37$, $p=0.042$; and the Two-Back Task: $\rho=-0.49$, $p=0.005$), and between sTNFR1 and mania, depression and anxiety symptoms (respectively $\rho=0.37$, $p=0.038$, $\rho=-0.38$, $p=0.037$, and $\rho=0.42$, $p=0.002$). TNF- α and its receptors might be an important variable in cognitive impairment in BD. Future studies might focus on the development of anti-inflammatory therapeutic targets for cognitive dysfunction in BD.

Keywords. Bipolar disorder; Inflammation; Cognitive impairment; TNF-alpha; Executive functions.

(Approved by the Brazilian Ethics Committee CAAE 34935814.2.0000.5231)

Highlights

- People with bipolar disorder (BD) performed worse in executive function and working memory tasks than people without mood disorders.
- People with bipolar disorder presented significantly higher peripheral levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) than healthy controls.
- Worse executive function and working memory performance was associated with higher levels of soluble tumor necrosis factor receptor-2 (sTNFR2) in people with bipolar disorder, and no similar correlation was found in healthy controls.
- TNF- α and its receptors might have an important role in cognitive impairment in people with bipolar disorder.
- Significant associations between depressive, anxious and manic symptoms and soluble TNF receptor-1 (sTNFR1) were found among BD participants.

Abbreviations

BD, Bipolar Disorder; CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CI, Confidence Interval; DSM-IV, Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition); FAB, Frontal Assessment Battery; GML, Groton Maze Learning Task; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS₁₇, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; RAVLT, Rey's Auditory Verbal Learning Test; SCID-IV, Structured Clinical Interview for the DSM-IV; SETS, Set-Shifting Task; sTNFR1, Soluble tumor necrosis factor receptor-1; sTNFR2, Soluble tumor necrosis factor receptor-2; TNF- α , Tumor necrosis factor-alpha; TWOB, Two-Back Test; YMRS, Young Mania Rating Scale; WASI, Weschler Abbreviated Scale of Intelligence, WMS-III, Wechsler Memory Scale – Third Edition.

1. INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a highly prevalent and disabling mental disorder with a variable course, affecting not only mood but also cognition, metabolism and functionality [1–4]. Cognitive dysfunction has been consistently observed in BD patients during their mood episodes and reported as a core symptom of the illness, even during periods of euthymia [4–6]. Inflammation has also been recognized as a significant factor in the pathophysiology of BD and is characterized by elevated levels of proinflammatory agents, even during remission [1,7]. A recent meta-analysis described the association between inflammatory markers and cognition in BD, suggesting that elevated proinflammatory agent levels are linked to elevated neuroinflammation and, by hypothesis, worse neurocognitive performance. This process disrupts homeostasis among inflammatory and neuroprotective mechanisms, and oxidative processes [8–10]. Those processes, defined as neuroprogression, affect the brain through neuronal death (apoptosis), which might be directly linked to cognitive impairment in this population [1,3,11]. A parallel process with similar risks and operative pathways, somatoprogession, drives medical comorbidity in the disorder [12]. As shown, mounting evidence suggests the link between cognitive impairment and high peripheral proinflammatory levels as a significant characteristic of BD pathophysiology[8–10].

Current research suggests that tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and soluble tumor necrosis factor receptor-1 and -2 (sTNFR1 and 2) have an essential role in cognition among people with BD. Barbosa et al. [13] evaluated executive functioning through the Frontal Assessment Battery (FAB), a brief exam to evaluate neurocognitive process related to the frontal lobe, compared with plasma levels of TNF- α and its receptors. They did not find significant differences between BD patients and controls on TNF- α levels, soluble tumor necrosis factor receptor-1 and -2 (sTNFR1 and 2) but identified that BD patients were significantly more impaired in executive function. There was a positive correlation between plasma levels of TNF- α and inhibitory control, a subtest of the main assessment tool ($\rho=0.050$, $p=0.002$). Doganavsargil-Baysal et al. [14] used Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), to assess verbal learning and memory, and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), to assess executive and visual-motor function. There were significantly higher levels of sTNFR1, sTNFR2 and worse performance in both instruments for BD patients. However, there was a negative correlation only between TNF- α and delayed recall, a subtest of RAVLT ($r=-0.275$, $p=0.044$) [14].

Recently, Chakrabarty et al. [15] identified that among patients in early stage of BD, TNF- α was negatively correlated with processing speed, measured by a set of instruments such as

Stroop Color-Word Test and Trail Making Test Part A ($\beta=-0.620$, $p<0.001$), and negatively correlated with working memory, measured by the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), at a trend level of significance ($\beta=-0.271$, $p=0.095$). Hope et al. [16] however did not find significant associations between general cognitive abilities (i.e., verbal cognition and performance), measured by Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), and sTNFR1 in BD patients.

Taken together, further investigations are necessary to clarify the link between BD and inflammation, in particular TNF- α and its receptors. There is also uncertainty regarding the effects of inflammation on brain structures; and the core aspect of cognitive impairment as a symptom of BD. Thus, the present study aims to examine executive function, working memory and peripheral levels of TNF- α and its receptors in BD patients in comparison with controls, and identify correlations among those variables in the first group. We hypothesized that BD patients would perform worse than controls in executive function and working memory tasks. Secondly, we hypothesized that peripheral levels of TNF- α and its receptors would be significantly different in BD in comparison with controls. Finally, we hypothesized that there would be a negative association between cognitive performance, measured by executive function and working memory tasks, and peripheral levels of TNF- α and its receptors in BD.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Overview and participants

This was a case-control study, which included participants with a diagnosis of Type I or Type II BD matched to controls by age, educational background, and gender. Thirty-one participants with a diagnose of BD and twenty-seven control individuals were enrolled in the study. Patients with mood disorders were recruited at outpatients at the Psychiatric Unit of the Clinics Hospital of Londrina State University, during their regular visits. Controls were either staff at the university or patients' caregivers without history of mood disorders, recruited by word of mouth and email invitations. All participants were aged from 18 to 65, and written consent was obtained from all of them prior to the study. The exclusion criteria for all participants were: a) pregnancy, b) severe intellectual disability, c) use of medications, such as steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, interferon, omega-3 polyunsaturated fatty acids at least four weeks before the study, and d) another medical condition or medication-induced mania or depression [17]. The study was conducted from February 2016

to January 2017 and approved by the Ethics Committee of Londrina State University, Brazil (CAAE 34935814.2.0000.5231).

2.2 Clinical assessment

All participants underwent a clinical interview to confirm either mood disorders or control status, which were conducted with the Portuguese version of the Structured Clinical Interview for the fourth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV (SCID-IV) [18]. When eligibility was identified, the following information was also collected: age of onset, the number of depressive and manic episodes, and current psychiatric medication (atypical antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers). Depression, anxiety and mania symptoms were also collected by, respectively, 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇) [19], Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) [20] and Young Mania Rating Scale (YMRS) [21]. All instruments were administered by trained psychiatrists or psychologists.

2.3 Neurocognitive assessment

Neurocognitive assessment was conducted through three tasks in the CogState Research Battery [22], which measures executive function and working memory. The battery is a computer-administered cognitive test used to assess cognitive function in the clinical and general population. It is also based on validated experimental psychology and cognitive neuroscience paradigm and demonstrated minimal practice effects compared with traditional pen and pencil tests [23]. In addition, tasks from this battery can be administered in a short period of time [23,24]. The following tasks were administered in the present study: *Groton Maze Learning Task (GML)*, an executive function which consists of finding a hidden pathway by clicking tiles up, down, right or left the last correct tile clicked. The main outcome of this task is the total number of errors, and a lower score represents better performance; *Set-Shifting Task (SETS)*, an executive function task which consists of identifying whether color or number is correct according to the label displayed in the upper part of the screen. The primary outcome is the number of errors, and lower score represents a better performance; *Two-Back Task (TWOB)*, a working memory task, which consists of determining whether the current playing card displayed is the same or different than the second-previous card. The main outcome of this test is response accuracy, and a higher score represents better performance [22]. All tasks were administered by a trained psychologist.

2.4 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. Collected blood was centrifuged at 1,500 x g for 10 minutes at room temperature to separate serum and plasma. Samples were aliquoted and stored at -80°C until further analysis. To determine TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2 levels, aliquoted serum was centrifuged at 12,000x g and then assayed by Luminex MAGPIX®.

2.5 Statistical analysis

Raw data of neurocognitive outcomes, TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2 levels were used in the analysis. All continuous variables were tested for violation of statistical assumptions. Age and cognitive outcomes were normally distributed, while TNF- α , its receptors levels and severity symptoms scales were non-normally distributed. The comparisons between BD and control groups were performed by independent t-test for normally distributed variables and by Mann-Whitney test for non-normally distributed variables. Dichotomous variables were assessed by chi-square test or Fisher's exact test. Cohen's d to assess estimate effect size of BD and control differences were also reported for neurocognitive outcomes and peripheral levels of TNF- α and its receptors, and interpreted as small (0.2-0.49), medium (0.5-0.79) or large (≥ 0.8) [25]. Spearman correlation analyses were also performed to verify the relationship between TNF- α and its receptors, and executive function and working memory tasks in BD patients. Correlations of clinical variables, TNF- α and its receptors, and cognitive outcomes were also performed. Correlation coefficients vary from 0, indicating that no linear relationship exists between two variables, to either -1 or 1, indicating a perfect linear relationship, and correlations were interpreted as negligible correlation (0.0 to 0.29 or -0.29), low positive or negative (respectively 0.3 to 0.49 and -0.3 to -0.49), moderate positive or negative (respectively 0.5 to 0.69 and -0.5 to -0.69), high positive or negative correlations (respectively 0.7 to 0.89 and -0.7 to -0.89), very high positive correlations (respectively 0.9 to 1.0 and -0.9 to -1.0) [26]. The statistical significance level used was lower or equal 0.05, 2-tailed. The analysis was conducted using SPSS 23v [27].

3. RESULTS

3.1. Sociodemographic, clinical features and neurocognitive outcomes

Sociodemographic and clinical data are shown in Table 1. Regarding sociodemographic and clinical features, no differences were found for age ($t_{(56)}=-0.2$, $p=0.809$), education background ($\chi^2_{(2)}=2.6$, $p=0.318$) and gender ($\chi^2_{(1)}=1.5$, $p=0.247$) between groups. There were differences between groups for working status ($\chi^2_{(1)}=10.3$, $p<0.001$) and the current use of psychiatric medication (all $p_s<0.001$). In the analysis of neurocognitive outcomes, the BD group performed worse than the control group in all cognitive tasks. However, there was only significant difference between BD and control groups for Two-Back Task ($t_{(56)}=-2.9$, $p = 0.005$), with a large effect size (ES) (ES=0.8, 95% CI=[0.3, 1.4]). Both groups had no significant differences in Groton Maze Learning Task ($t_{(56)}=0.39$, $p=0.381$) and Set-Shifting Task ($t_{(56)}=1.3$, $p=0.199$). Small ESs were found for both tasks (respectively (ES=-0.2, 95% CI=[0.8, 0.3] and ES=-0.3 95% CI=[-0.9, 0.2]).

[Insert Tables 1 approximately here]

3.2 Biomarkers assessment

Peripheral TNF- α levels were significantly different between BD and control groups ($U=308.5$, $z=-2.03$, $p=0.043$), but with small ES (ES=0.3, 95% CI=[-0.8, 0.3]). Differences at trend level of significance was found in sTNFR1 ($U=307$, $z=-1.79$, $p=0.082$) and no differences was found for sTNFR2 ($U=390$, $z=-0.44$, $p=0.665$). A medium ES was found for sTNFR1 (ES=0.6, 95% CI=[-1.1, 0.0]), while sTNFR2 had a small ES (ES=-0.1, 95% CI=[-0.5, 0.5]) (Table 2).

[Insert Tables 2 approximately here]

3.3. Correlations between sociodemographic, neurocognitive and clinical outcomes, and peripheral levels TNF- α and its receptors

Regarding group associations for clinical and sociodemographic features, the BD group had, respectively, moderate and low positive correlations between Groton Maze Learning Task and age ($\rho=0.45$ 95% CI=[0.00, 0.82], $p=0.012$) and onset ($\rho=0.52$ 95% CI=[0.23, 0.65], $p=0.003$), a moderate negative correlation between Groton Maze Learning Task and educational background ($\rho=-0.59$, 95% CI=[-0.80, -0.22], $p=0.001$), and a low negative correlation between Set-Shifting Task and educational background ($\rho=-0.41$, 95% CI=[-0.74, -0.01], $p=0.022$). There was also a high positive correlation between Two-Back Task and educational background ($\rho=0.63$, 95% CI=[0.41, 0.81], $p<0.001$). Additional low negative

correlations were found between educational background and age and age of onset (respectively $\rho=-0.43$, 95% CI=[-0.77, -0.06], $p=0.014$ and $\rho=-0.40$, 95% CI=[-0.65, -0.09] $p=0.027$). In the control group, there were moderate positive correlations between age and both Set-Shifting Task ($\rho=0.53$, 95% CI=[0.16, 0.78], $p=0.004$) and Groton Maze Learning Task ($\rho=0.68$, 95% CI=[0.46, 0.85], $p<0.001$) and a low negative correlation between age and Two-Back Task-Back Task ($\rho=-0.38$, 95% CI=[-0.68, -0.01], $p=0.05$). No other significant correlations were found in either BD or control groups regarding clinical and sociodemographic outcomes.

There were also significant correlations between peripheral levels of TNF- α and its receptors and clinical and neurocognitive outcomes. sTNFR2 were positively correlated with GML ($\rho=0.54$, 95% CI=[0.12, 0.76], $p=0.002$) and Set-Shifting Task ($\rho=0.37$, 95% CI=[-0.15, 0.73], $p=0.042$) (respectively moderate and low correlations), and weakly negative correlated with Two-Back Task ($\rho=-0.49$, 95% CI=[-0.76, -0.04], $p=0.005$; Figure 1). No significant correlation was identified between TNF- α and sTNFR2 and neurocognitive tasks in BD patients. Weak correlations were found between sTNFR1 and anxiety, depressive and manic symptoms. HAMD₁₇ and HAM-A were positively correlated, while YMRS was negatively correlated with sTNFR1 (respectively, $\rho=0.38$, 95% CI=[0.00, 0.64], $p=0.034$; $\rho=0.42$, 95% CI=[0.09, 0.66], $p=0.002$, and $\rho=-0.37$, 95% CI=[0.06, 0.62], $p=0.041$). A weak negative correlation was also found between TNF- α and educational background ($\rho=-0.38$, 95% CI=[-0.64, 0.47], $p=0.037$). (see Supplementary Table 1 and Table 2 for correlations between TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2, and clinical, sociodemographic and neurocognitive outcomes in both control and BD groups).

[Insert Figure 1 approximately here]

4. DISCUSSION

The present study revealed differences between BD and control groups in both neurocognitive tasks and peripheral levels of TNF- α and its receptors. In general, as outlined as first and second hypotheses, BD participants performed worse in all neurocognitive tasks and presented higher levels of peripheral levels of TNF- α and its receptors than the control group, similarly to Barbosa et al. [13] and Doganavsargil-Baysal et al. [14]. Differently, the present study identified significant differences in peripheral TNF- α levels between the BD group and controls, which was not identified by those studies. Differences in peripheral levels of sTNFR1 levels at trend level of significance and significant differences in working memory task was also found between groups.

Moreover, as outlined in the third hypothesis, there were significant correlations between neurocognitive tasks and peripheral levels of sTNFR2 in the BD group. While the control group did not present any significant correlations between TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2, and executive functions, the BD group presented positive correlations between the Groton Maze Learning Task, Set-Shifting Task and Two-Back Task, and sTNFR2. Those findings are consistent with previous studies investigating associations between cognitive outcomes, in particular executive function, and peripheral levels of TNF- α and its receptors; however, they did not find any significant association specifically between neurocognitive outcomes and sTNFR2 [13–15,28]. When only BD groups in those studies were taken into consideration, significant correlations were found between TNF- α and neurocognition, such as impulsive response [13], working memory and processing speed performance [15], and verbal memory, executive and visual-motor functions [14]. To date, only Hoseth et al. [28] found a significant correlation between neurocognitive performance and higher levels of sTNFR2; however, the authors did not perform a specific analysis with BD participants and had included them into psychotic patients group. Therefore, our present study adds to existing literature and helps to elucidate the nature of interactions of this unknown mechanism among BD, cognition and inflammation.

At a physiological level, TNF- α has a central role in central nervous system and may exert either neuroprotective or neurodegenerative effects, according to its levels, which is transduced through TNF receptors [8,15]. This fact is especially important among BD people in which high levels of TNF- α and its receptors may have neurotoxic effects and could directly injure neurons, drive brain atrophy and interrupt neuroplasticity. sTNFR2 may also be related to neuronal death and inhibition of caspase activation [29]. All those events affect performance in activities that require memory, learning and other behavioral responses and, by extension, leading to worse performance in cognitive tasks [30,31].

Other notable findings were the significant difference in TNF- α levels between BD and control groups, even in euthymia, and the association between sTNFR1 and anxiety, depression and maniac symptoms. Regarding TNF- α , elevated levels among BD people could remain until after a period of an episode and after six weeks of treatment with mood stabilizers [32]. For the second finding, to date, there is no evidence supporting associations between severity of symptoms and sTNFR1, even with this latter marker as a potential indicator of severity of both the inflammatory process and the disorder [33,34]. Doganavsargil-Baysal et al. [14] instead found an association between sTNFR1 and number

of episodes. A possible explanation is the role of sTNFR1 as a mediator of TNF- α action, as higher levels of the latter may imply worse severity of the disease [32].

Thus, as noted above, BD participants had a worse neurocognitive performance and presented higher levels TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2 than the control group. Correlations found in the BD group indicated the role of TNF- α and both receptors as a mediator in cognition [14]. A possible reason for significant differences between groups for TNF- α only is that the production of TNF- α and each of its receptors occur in different moments. Moreover, it is important to highlight that sTNFR1 and 2 as markers could be more reliable and stable than TNF- α because this is produced in peripheral tissue and is rapidly degraded and production of both receptors is induced by the previous levels of TNF- α [7]. This process may explain both correlations between neurocognitive outcomes and sTNFR2, and between depressive, anxious and manic symptoms and sTNFR1.

Regarding limitations, firstly, the present study had a relatively small sample size, which could have affected data analysis. Secondly, the study was a convenience sample of BD participants recruited from a clinical practice setting while control participants were sourced from a selected group within the university. Finally, the fact that BD patients were pharmacologic treated could induce a significant bias in the process. However, it is not clear yet if medications influence either biomarkers levels or cognitive outcomes. On the other hand, strengths of the present study were the exclusion criteria for all participants, such as medications (except those used to treat BD) and systemic disorders that induce depression-like behaviour [17], as well as education levels across groups. A third strength was that correlations were found between higher peripheral levels of sTNFR2 and executive function deficits was evident even with a small sample.

Overall, the present study suggests that elevated levels of soluble TNF receptors, in particular, sTNFR2, may be associated with worse neurocognitive performance in BD. Even with no significant correlation between TNF- α and executive functions, the correlation found between sTNFR2 and neurocognitive tasks could indicate this association. These findings have significant implications for comprehending both how these markers interact and how inflammation might be associated with progression and cognitive deterioration in BD [35]. Future studies might focus on the development of anti-inflammatory therapies in the treatment of domains of cognitive dysfunction in BD.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all patients, caregivers and staff members of the Psychiatric Unit of Clinics Hospital of UEL.

DECLARATION OF INTEREST

SD has received grant support from the Stanley Medical Research Institute, NHMRC, Beyond Blue, ARHRF, Simons Foundation, Geelong Medical Research Foundation, Harry Windsor Foundation, Fondation FondaMental, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Organon, Mayne Pharma and Servier, speaker's fees from Eli Lilly, advisory board fees from Eli Lilly and Novartis and conference travel support from Servier. **MB** has received Grant/Research Support from Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Meat and Livestock Board, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier and Woolworths, has been a speaker for Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Solvay and Wyeth, and served as a consultant to Astra Zeneca, Bioadvantex, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck Merck and Servier. **OMD** has received grant support from the Brain and Behavior Foundation, Simons Autism Foundation, Stanley Medical Research Institute, Deakin University, Lilly, NHMRC and Australasian Society for Bipolar and Depressive Disorders (ASBDD)/Servier.

FUNDING

RZ received a scholarship from CAPES (PDSE - 1.187966/2018-01) and financial support from UNILA (PRPPG UNILA n° 109/2017). **OMD** is supported by a NHMRC R.D. Wright Biomedical Research Fellowship (APP1145634). **MB** is supported by a National Health and Medical Research Council (NHMRC) Senior Principal Research Fellowship (APP1059660 and APP1156072). **CB** is supported by an Alfred Deakin Postdoctoral Research Fellowship. **WAVJ** receives a Senior Research Fellowship from Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (307186/2017-2). **SOVN** received financial support from CNPq (CNPq 470344/2013-0 and CNPq 465928/2014-5).

REFERENCES

- [1] J.D. Rosenblat, R.S. McIntyre, Bipolar Disorder and Inflammation, *Psychiatr. Clin. North Am.* 39 (2016) 125–137. doi:10.1016/j.psc.2015.09.006.
- [2] J. Volkert, M.A. Schiele, J. Kazmaier, F. Glaser, K.C. Zierhut, J. Kopf, S. Kittel-Schneider, A. Reif, Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (2016). doi:10.1007/s00406-015-0657-2.
- [3] I.G. Barbosa, N.P. Rocha, M.E. Bauer, A.S. de Miranda, R.B. Huguet, H.J. Reis, P.A. Zunszain, M.A. Horowitz, C.M. Pariante, A.L. Teixeira, Chemokines in bipolar disorder: Trait or state?, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263 (2013) 159–165. doi:10.1007/s00406-012-0327-6.
- [4] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, E. Vieta, Bipolar disorder, *Lancet.* 387 (2016) 1561–1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [5] E. Vieta, M. Berk, T.G. Schulze, A.F. Carvalho, T. Suppes, J.R. Calabrese, K. Gao, K.W. Miskowiak, I. Grande, Bipolar disorders, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4 (2018) 18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8.
- [6] C. Varo, E. Jimenez, B. Solé, C.M. Bonnín, C. Torrent, E. Valls, I. Morilla, G. Lahera, A. Martínez-Arán, E. Vieta, M. Reinares, Social cognition in bipolar disorder: Focus on emotional intelligence, *J. Affect. Disord.* (2017). doi:10.1016/j.jad.2017.04.012.
- [7] I.G. Barbosa, R.B. Huguet, V.A. Mendonça, L.P. Sousa, F.S. Neves, M.E. Bauer, A.L. Teixeira, Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261 (2011) 139–143. doi:10.1007/s00406-010-0116-z.
- [8] J. McAfoose, B.T. Baune, Evidence for a cytokine model of cognitive function, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (2009) 355–366. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
- [9] I.E. Bauer, M.C. Pascoe, B. Wollenhaupt-Aguiar, F. Kapczinski, J.C. Soares, Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder, *J. Psychiatr. Res.* 56 (2014) 18–27. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.04.017.
- [10] J.D. Rosenblat, E. Brietzke, R.B. Mansur, N.A. Maruschak, Y. Lee, R.S. McIntyre, Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications, *J. Affect. Disord.* 188 (2015) 149–159. doi:10.1016/j.jad.2015.08.058.

- [11] K. Munkholm, M. Vinberg, L. Vedel Kessing, Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis, *J. Affect. Disord.* 144 (2013) 16–27. doi:10.1016/j.jad.2012.06.010.
- [12] G. Morris, B.K. Puri, A.J. Walker, M. Maes, A.F. Carvalho, K. Walder, M. Berk, Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders, *Neurosci. Biobehav. Rev.* (2019). doi:10.1016/j.neubiorev.2019.09.025.
- [13] I.G. Barbosa, N.P. Rocha, R.B. Huguet, R.A. Ferreira, J.V. Salgado, L.A. Carvalho, C.M. Pariante, A.L. Teixeira, Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers, *J. Affect. Disord.* 137 (2012) 151–155. doi:10.1016/j.jad.2011.12.034.
- [14] O. Doganavsargil-Baysal, B. Cinemre, U.M. Aksoy, H. Akbas, O. Metin, C. Fettahoglu, Z. Gokmen, F. Davran, Levels of TNF- α , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 28 (2013) 160–167. doi:10.1002/hup.2301.
- [15] T. Chakrabarty, I.J. Torres, D.J. Bond, L.N. Yatham, Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder, *J. Affect. Disord.* 245 (2019) 679–685. doi:10.1016/j.jad.2018.11.018.
- [16] S. Hope, T. Ueland, N.E. Steen, I. Dieset, S. Lorentzen, A.O. Berg, I. Agartz, P. Aukrust, O.A. Andreassen, Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder, *Schizophr. Res.* 145 (2013) 36–42. doi:10.1016/j.schres.2012.12.023.
- [17] B. Leonard, M. Maes, Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36 (2012) 764–785. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.005.
- [18] C.M. Del-Ben, J.A.A. Vilela, J.A. de S. Crippa, J.E.C. Hallak, C.M. Labate, A.W. Zuardi, Confiabilidade da “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica” traduzida para o português, *Rev. Bras. Psiquiatr.* 23 (2001) 156–159. doi:10.1590/S1516-44462001000300008.
- [19] R.A. Moreno, D.H. Moreno, Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D), *Rev. Psiquiatr. Clínica.* 25 (1998) 262–272.
- [20] M. Hamilton, The assessment of anxiety states by rating, *Br. J. Med. Psychol.* 32 (1959) 50–55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.

- [21] J.A.A. Vilela, J.A.S. Crippa, C.M. Del-Ben, S.R. Loureiro, Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale, *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 38 (2005) 1429–1439. doi:10.1590/S0100-879X2005000900019.
- [22] CogState Company Ltd., CogState TM, (2009).
- [23] A. Benoit, A.K. Malla, S.N. Iyer, R. Joobar, L. Bherer, M. Lepage, Cognitive deficits characterization using the CogState Research Battery in first-episode psychosis patients, *Schizophr. Res. Cogn.* 2 (2015) 140–145. doi:10.1016/j.scog.2015.03.006.
- [24] M.G. Falletti, P. Maruff, A. Collie, D.G. Darby, Practice Effects Associated with the Repeated Assessment of Cognitive Function Using the CogState Battery at 10-minute, One Week and One Month Test-retest Intervals, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 28 (2006) 1095–1112. doi:10.1080/13803390500205718.
- [25] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed., Routledge, Hillsdale, NJ, 2013. doi:10.4324/9780203771587.
- [26] D.E. Hinkle, W. Wiersma, S.G. Jurs, *Applied Statistics for the Behavioral Science*, 5th Ed., Mifflin Houghton, Boston, 2003.
- [27] IBM Corp., *IBM SPSS Statistics, Version 23*, (2015).
- [28] E.Z. Hoseth, L.T. Westlye, S. Hope, I. Dieset, P. Aukrust, I. Melle, U.K. Haukvik, I. Agartz, T. Ueland, T. Ueland, O.A. Andreassen, Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls, *Acta Psychiatr. Scand.* 133 (2016) 53–62. doi:10.1111/acps.12467.
- [29] H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich, Tumor necrosis factor signaling, *Cell Death Differ.* 10 (2003) 45–65. doi:10.1038/sj.cdd.4401189.
- [30] A. Muneer, *The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach*, *Chonnam Med. J.* 52 (2016) 18–37. doi:10.4068/cmj.2016.52.1.18.
- [31] B. Bortolato, A. Carvalho, R. McIntyre, Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: A State-of-the-Art Clinical Review, *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets.* 13 (2015) 1804–1818. doi:10.2174/1871527313666141130203823.
- [32] I.G. Barbosa, R.B. Huguet, V.A. Mendonça, L.P. Sousa, F.S. Neves, M.E. Bauer, A.L. Teixeira, Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 261 (2011) 139–143. doi:10.1007/s00406-010-0116-z.

- [33] E. Brietzke, L. Stertz, B.S. Fernandes, M. Kauer-Sant'Anna, M. Mascarenhas, A. Escosteguy Vargas, J.A. Chies, F. Kapczinski, K.K. Wong, M. Kauer-Sant 'anna, M. Mascarenhas, A.E. Vargas, J.A. Chies, F. Kapczinski, Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder, *J. Affect. Disord.* 116 (2009) 214–217. doi:10.1016/j.jad.2008.12.001.
- [34] S. Guloksuz, E. Aktas Cetin, T. Cetin, G. Deniz, E.T. Oral, D.J. Nutt, Cytokine levels in euthymic bipolar patients, *J. Affect. Disord.* 126 (2010) 458–462. doi:10.1016/j.jad.2010.04.027.
- [35] B.N. Frey, A.C. Andreazza, J. Houenou, S. Jamain, B.I. Goldstein, M.A. Frye, M. Leboyer, M. Berk, G.S. Malhi, C. Lopez-Jaramillo, V.H. Taylor, S. Dodd, S. Frangou, G.B. Hall, B.S. Fernandes, M. Kauer-Sant'Anna, L.N. Yatham, F. Kapczinski, L.T. Young, Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force, *Aust. New Zeal. J. Psychiatry.* 47 (2013) 321–332. doi:10.1177/0004867413478217.

Table 1. Sociodemographic, clinical features, executive function and working memory tasks outcomes bipolar disorder (BD) patients and controls (CT)

	CT (n = 27)	BD (n = 31)	p-value
Age: <i>mean (SD)</i>	38.7 (13.7)	39.5 (11.5)	0.809 ^a
Gender: <i>n (%)</i>			
Male	9 (33.3%)	6 (19.4%)	0.225 ^b
Female	18 (66.7%)	25 (80.6%)	
Educational background (level): <i>n (%)</i>			
Primary school	2 (7.4)	4 (12.9)	0.183 ^b
Secondary school	4 (14.8)	10 (32.3)	
University	21 (77.8)	17 (54.8)	
Work status: <i>n (%)</i>			
Working (incl. voluntary, paid and unpaid jobs)	23 (85.2%)	11 (35.5%)	<0.001^b
Other (incl. unemployment, disability benefits and retirement)	2 (7.4%)	20 (64.5%)	
Type I BD: <i>n (%)</i>	-	17 (54.8%)	-
Age of onset: <i>mean (SD)</i>	-	20.5 (7.2)	-
Number of depressive episodes (lifetime): <i>median (IQR)</i>	-	7 (3, 10)	-
Number of manic episodes (lifetime): <i>median (IQR)</i>	-	4 (0, 10)	-
17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇): <i>median (IQR)</i>	2 (0, 3)	11 (4, 16)	<0.001^c
Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): <i>median (IQR)</i>	2 (0, 5)	13 (5, 28)	<0.001^c
Young Mania Rating Scale (YMRS): <i>median (IQR)</i>	-	2 (2, 6)	-
CogState Research Battery			
GML (ter) ^{* ^} : <i>mean (SD)</i>	70.0 (36.4)	79.8 (47.4)	0.390 ^a
SETS (err) ^{‡ ^} : <i>mean (SD)</i>	26.8 (13.0)	32.3 (18.4)	0.199 ^a
TWOB (acc) ^{† #} : <i>mean (SD)</i>	1.2 (0.15)	1.0 (0.3)	0.005^a
Current psychiatric medication (yes): <i>n (%)</i>			
Atypical Antipsychotics	0 (7.4%)	12 (38.7%)	<0.001^b
Antidepressant	4 (14.8%)[§]	12 (38.7%)	0.076^b
Lithium	0 (0%)	13 (41.9%)	<0.001^b
Other Mood stabilizer	0 (0%)	18 (58.1%)	<0.001^b

Note. Bold texts indicate characteristic with a statistically significant difference between groups ($p \leq 0.05$).

*Total number of errors on five consecutive trials at a single session.

‡ Accuracy of performance; Total number of errors across the five rounds.

† Accuracy of performance; arcsine transformation of the square root of the proportion of correct responses.

^ Lower score = better performance.

Higher score = better performance.

^aIndependent t-test.

^bChi-square test.

^cMann Whitney test.

[§] Antidepressants were not prescribed to those patients by a psychiatrist. They were taken for a short term by them own. To confirm mood disorders criteria, those participants were evaluated by SCID-IV. None of CT participants met criteria for bipolar disorder.

Abbreviations. CT: Controls, BD: Bipolar disorder, GML: Groton Maze Learning Task, SETS: Set-Shifting Task, TWOB: Two-Back Test, SD: Standard deviation, IQR: Inter Quartile Range.

Table 2. Peripheral levels of TNF- α and its receptors in bipolar disorder (BD) patients and controls (CT)

Biomarkers: Mean (SD)	CT (n = 27)	BD (n = 31)	p-value
TNF-α (pg/mL)	0.7 (1.4)	24.7 (129.0)	0.043^c
sTNFR1 (pg/mL)	367.9 (280.7)	558.1 (380.8)	0.082 ^{c*}
sTNFR2 (pg/mL)	6416.2 (3783.6)	6435.1 (4748.2)	0.657 ^c

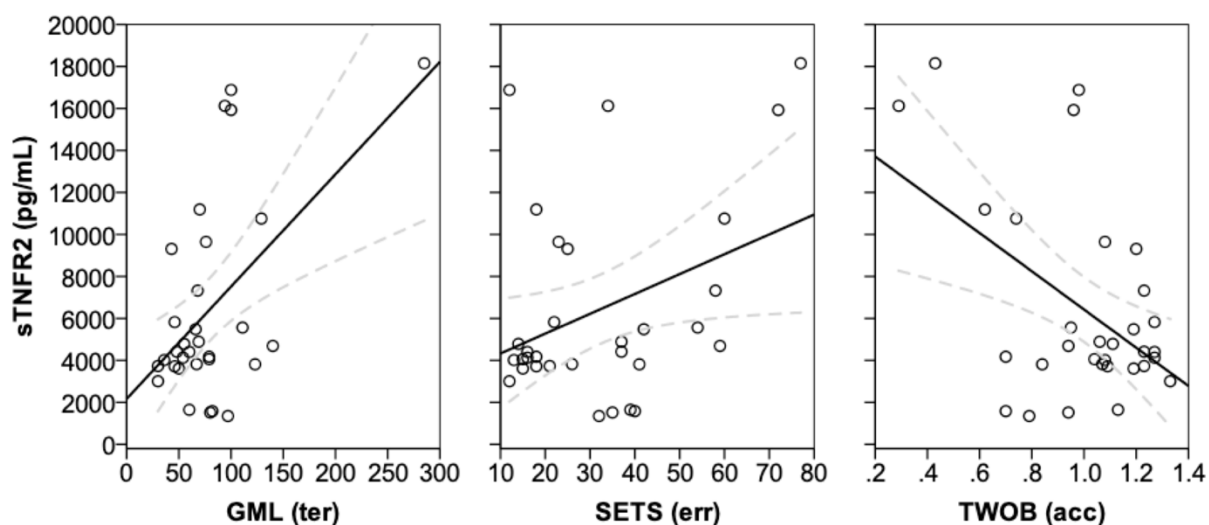
Notes. Bold texts indicate characteristic with a statistically significant difference between groups ($p \leq 0.05$).

^c Mann Whitney test.

* Trend level of significance of ≤ 0.1 .

Abbreviations. CT: Controls, BD: Bipolar disorder, SD: Standard deviation, TNF- α : tumor necrosis factor-alpha, sTNFR1: Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1, sTNFR2: Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-2.

Figure 1. Correlation between Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-2 (sTNFR2) and scores neurocognitive tasks (and their confidence interval) in bipolar disorder (BD) participants



Note. Black lines show the correlation between both sTNFR2 and neurocognitive tasks, and dashed grey lines show 95% confidence interval of the correlation. Either GML was evaluated by total number of errors and SETS was evaluated by accuracy of performance. For either GML or SETS a lower score indicated a better performance, and sTNFR2 levels increased according to a worse task performance. TWOB was evaluated by accuracy of performance and a higher score indicated a worse performance and, in this case, sTNFR2 decreased according to a higher task performance. All correlations between neurocognitive tasks and sTNFR2 were significant at ≤ 0.05 level (GLMT: $\rho=0.54$, 95% CI = [0.12, 0.76], $p=0.002$; SETS: $\rho=0.37$, 95% CI = [-0.15, 0.73], $p=0.042$; and the TWOB: $\rho=-0.49$, 95% CI = [-0.76, -0.04], $p=0.005$).

Abbreviations. sTNFR2: Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1, BD: Bipolar disorder, GML: Groton Maze Learning Task, SETS: Set-Shifting Task, TWOB: Two-Back Test

Supplementary Table 1. Correlations between TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2, and clinical, sociodemographic and neurocognitive outcomes in controls participants

		Age of onset ^{&}	Age ^{&}	Educ. ^{&}	GMLT	SETS	TWOB	sTNFR2	sTNFR1	TNF- α	HAMD ₁₇	YMRS	HAMA
Age of onset ^{&}	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
Age ^{&}	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
Educ. ^{&}	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>			<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
GMLT	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
SETS	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
TWOB	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
sTNFR2	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
sTNFR1	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
TNF- α	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>
HAMD ₁₇	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>
YMRS	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>		<i>a</i>
HAMA	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>a</i>		<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

Notes. [&] Years,

*Italic texts and light grey cells indicate correlations with statistical trend level of significance of 0.1,

**Bold texts and dark grey cells indicate correlations statistically significant ($p \leq 0.05$),

^a Correlations cannot be computed because at least one of the variables is constant.

Abbreviations. Educ.=Educational Background, a GMLT = Groton Maze Learning Test, SETS = Set-Shifting Task, TWOB = Two-Back Test, sTNFR1= Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1, sTNFR2= Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-2, TNF- α = tumor necrosis factor-alpha, HDRS₁₇=17-item Hamilton Depression Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale.

Supplementary Table 2. Correlations between TNF- α , sTNFR1 and sTNFR2, and clinical, sociodemographic and neurocognitive outcomes in bipolar disorder patients

		Age of onset ^{&}	Age ^{&}	Educ. ^{&}	GMLT	SETS	TWOB	sTNFR2	sTNFR1	TNF- α	HAMD ₁₇	YMRS	HAMA
Age of onset ^{&}	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)		0.21 [-0.09, 0.50] 0.250	-0.43 [-0.77, -0.06] 0.014**	0.52 [0.00, 0.82] 0.003**	0.10 [-0.41, 0.56] 0.586	-0.30 [-0.69, 0.12] 0.103	0.19 [-0.28, 0.54] 0.310	-0.33 [-0.28, -0.02] <i>0.072*</i>	-0.12 [-0.57, -0.09] 0.520	-0.15 [-0.44, 0.16] 0.428	-0.12 [-0.32, 0.08] 0.506	-0.08 [-0.41, 0.29] 0.664
Age ^{&}	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	0.21 -0.09, 0.5 0.250		-0.40 [-0.65, -0.09] 0.027**	0.45 [0.23, 0.65] 0.012**	<i>0.35</i> [0.01, 0.65] <i>0.057*</i>	-0.35 [-0.68, 0.03] <i>0.057*</i>	0.29 [-0.05, 0.59] 0.115	-0.33 [-0.59, -0.03] <i>0.067*</i>	0.20 [-0.67, 0.39] 0.293	0.29 [0.00, 0.56] 0.119	<i>-0.35</i> [-0.60, -0.06] <i>0.058*</i>	0.25 [-0.08, 0.55] 0.183
Educ. ^{&}	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	-0.43 [-0.77, -0.06] 0.014**	-0.40 [-0.65, -0.09] 0.027**		-0.59 [-0.80, -0.22] 0.001**	-0.41 [-0.74, -0.01] 0.022**	0.63 [0.41, 0.81] <0.001**	-0.26 [-0.65, 0.17] 0.158	-0.01 [-0.39, 0.38] 0.976	-0.38 [-0.64, 0.47] 0.037**	-0.03 [-0.34, 0.30] 0.878	0.10 [-0.18, 0.37] 0.586	-0.02 [-0.36, 0.28] 0.916
GMLT	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	0.52 [0.00, 0.82] 0.003**	0.45 [0.23, 0.65] 0.012**	-0.59 [-0.80, -0.22] 0.001**		0.70 [0.46, 0.86] <0.001**	-0.67 [-0.87, -0.52] <0.001**	0.54 [0.12, 0.76] 0.002**	-0.04 [-0.40, 0.24] 0.852	0.19 [-0.47, 0.56] 0.308	0.16 [-0.16, 0.43] 0.377	-0.23 [-0.50, -0.03] 0.215	0.36 [0.08, 0.62] 0.046**
SETS	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	0.10 [-0.41, 0.56] 0.586	<i>0.35</i> [0.01, 0.65] <i>0.057*</i>	-0.41 [-0.74, -0.01] 0.022**	0.70 [0.46, 0.86] <0.001**		-0.38 [-0.68, -0.07] 0.033**	0.37 [-0.15, 0.73] 0.042**	-0.06 [-0.38, 0.27] 0.769	0.28 [-0.38, 0.53] 0.131	0.16 [-0.08, 0.47] 0.378	-0.23 [-0.48, 0.08] 0.222	<i>0.34</i> [0.06, 0.60] <i>0.062*</i>
TWOB	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	-0.30 [-0.69, 0.12] 0.103	<i>-0.35</i> [-0.68, 0.03] <i>0.057*</i>	0.63 [0.41, 0.81] <0.001**	-0.67 [-0.87, -0.52] <0.001**	-0.38 [-0.68, -0.07] 0.033**		-0.49 [-0.76, -0.04] 0.005**	0.01 [-0.27, 0.32] 0.939	-0.18 [-0.43, 0.52] 0.324	-0.05 [0.02, 0.50] 0.771	0.28 [0.02, 0.50] 0.129	-0.18 [-0.51, 0.13] 0.328
sTNFR2	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	0.19 [-0.28, 0.54] 0.310	0.29 [-0.05, 0.59] 0.115	-0.26 [-0.65, 0.17] 0.158	0.54 [0.12, 0.76] 0.002**	0.37 [-0.15, 0.73] 0.042**	-0.49 [-0.76, -0.04] 0.005**		0.15 [-0.10, 0.39] 0.433	0.16 [-0.63, 0.39] 0.382	-0.08 [-0.39, 0.25] 0.655	<i>-0.34</i> [-0.52, -0.15] <i>0.060*</i>	0.13 [-0.15, 0.44] 0.496
sTNFR1	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	<i>-0.33</i> [-0.28, -0.02] <i>0.072*</i>	<i>-0.33</i> [-0.59, -0.03] <i>0.067*</i>	-0.01 [-0.39, 0.38] 0.976	-0.04 [-0.40, 0.24] 0.852	-0.06 [-0.38, 0.27] 0.769	0.01 [-0.27, 0.32] 0.939	0.15 [-0.10, 0.39] 0.433		<i>0.30</i> [0.25, 0.81] <i>0.099*</i>	0.38 [0.00, 0.64] 0.034**	-0.37 [0.06, 0.62] 0.041**	0.42 [0.09, 0.66] 0.002**
TNF- α	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	-0.12 [-0.57, -0.09] 0.520	0.20 [-0.67, 0.39] 0.293	-0.38 [-0.64, 0.47] 0.037**	0.19 [-0.47, 0.56] 0.308	0.28 [-0.38, 0.53] 0.131	-0.18 [-0.43, 0.52] 0.324	0.16 [-0.63, 0.39] 0.382	<i>0.30</i> [0.25, 0.81] <i>0.099*</i>		0.12 [-0.07, 0.48] 0.516	0.08 [0.01, 0.63] 0.689	0.03 [-0.14, 0.43] 0.884
HAMD ₁₇	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	-0.15 [-0.44, 0.16] 0.428	0.29 [0.00, 0.56] 0.119	-0.03 [-0.34, 0.30] 0.878	0.16 [-0.16, 0.43] 0.377	0.16 [-0.08, 0.47] 0.378	-0.05 [0.02, 0.50] 0.771	-0.08 [-0.39, 0.25] 0.655	0.38 [0.00, 0.64] 0.034**	0.12 [-0.07, 0.48] 0.516		0.29 [0.06, 0.50] 0.112	0.80 [0.62, 0.90] <0.001**
YMRS	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	-0.12 [-0.32, 0.08] 0.506	<i>-0.35</i> [-0.60, -0.06] <i>0.058*</i>	0.10 [-0.18, 0.37] 0.586	-0.23 [-0.50, -0.03] 0.215	-0.23 [-0.48, 0.08] 0.222	0.28 [0.02, 0.50] 0.129	<i>-0.34</i> [-0.52, -0.15] <i>0.060*</i>	-0.37 [0.06, 0.62] 0.041**	0.08 [0.01, 0.63] 0.689	0.29 [0.06, 0.50] 0.112		0.08 [-0.29, 0.39] 0.685
HAMA	ρ [95% CI] Sig. (2-tailed)	-0.08 [-0.41, 0.29] 0.664	0.25 [-0.08, 0.55] 0.183	-0.02 [-0.36, 0.28] 0.916	0.36 [0.08, 0.62] 0.046**	<i>0.34</i> [0.06, 0.60] <i>0.062*</i>	-0.18 [-0.51, 0.13] 0.328	0.13 [-0.15, 0.44] 0.496	0.42 [0.09, 0.66] 0.002**	0.03 [-0.14, 0.43] 0.884	0.80 [0.62, 0.90] <0.001**	0.08 [-0.29, 0.39] 0.685	

Notes. [&] Years,

*Italic texts and light grey cells indicate correlations with statistical trend level of significance of 0.1,

**Bold texts and dark grey cells indicate correlations statistically significant ($p \leq 0.05$).

Abbreviations. Educ.=Educational Background, a GMLT = Groton Maze Learning Test, SETS=Set-Shifting Task, TWOB = Two-Back Test, sTNFR1= Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1, sTNFR2= Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-2, TNF- α =tumor necrosis factor alpha, HDRS₁₇=17-item Hamilton Depression Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale.

10/8/2019 Gmail - Successfully received: submission Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumor necrosis factor...



Robson Zazula <robsonzazula@gmail.com>

Successfully received: submission Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder for Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

1 message

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry <Evisesupport@elsevier.com>
 Reply-To: pnp2@elsevier.com
 To: robsonzazula@gmail.com

8 October 2019 at 09:34

This message was sent automatically.

Ref: PNP_2019_774

Title: Cognition-immune interactions between executive function and working memory, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in bipolar disorder

Journal: Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

Dear Mr. Zazula,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=PNP and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2018 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese foi apresentada em dois estudos: o primeiro avaliou funções cognitivas de pacientes com TB e TDM, comparando-os com participantes CON e associações entre funções cognitivas, funcionalidade e qualidade de vida nos subgrupos de pacientes com transtornos do humor. O segundo estudo comparou desempenho em tarefas de função executiva e memória de trabalho e biomarcadores inflamatórios entre pacientes com TB e participantes CON e buscou identificar interações entre o desempenho cognitivo e TNF- α e seus receptores (sTNFR1 e 2).

De modo geral, ambos estudos identificaram que pacientes com transtornos do humor (tanto TB quanto TDM) apresentaram menor performance nos testes cognitivos realizados, quando comparados com participantes CON, com diferenças significativas entre ambos os grupos Tb e TDM com CON. Ao se avaliar os domínios cognitivos, Tanto TB quanto TDM apresentaram significativamente pior desempenho que CON quanto à velocidade de processamento, atenção, memórias de trabalho, visual e verbal. No entanto, diferentemente de outros estudos realizado com estas populações, não houve diferença significativa quanto à função executiva. Além disso, tanto pacientes com TB quanto TDM apresentaram menor qualidade de vida e funcionalidade quando comparados com participantes CON. Houve ainda associação positiva entre menor qualidade de vida e desempenho cognitivo para ambos os grupos de transtornos do humor, especialmente em comparação com CON. Como possíveis variáveis explanatórias para estes resultados, destacam-se variáveis contextuais e o nível de escolaridade dos pacientes.

Ao se avaliar a interação entre TNF- α , os receptores sTNFR1 e sTNFR2 e tarefas que avaliaram função executiva e memória de trabalho, observou-se correlação significativa entre as tarefas neurocognitivas e o receptor sTNFR2. O menor desempenho cognitivo em tarefas de função executiva e memória de trabalho está associado a níveis mais elevados do receptor sTNFR2 em pacientes com TB. Nenhuma correlação significativa foi identificada entre TNF- α e sTNFR1 e os testes neurocognitivos em pacientes com TB ou entre os tarefas neurocognitivos, TNF- α e ambos receptores em participantes CON. Tais resultados indicam o possível papel mediador de marcadores inflamatórios na funcionalidade no desempenho cognitivo.

Ambos estudos possuem diversas implicações clínicas, tais como a oportunidade de se identificar subgrupos de pacientes com transtornos do humor por meio de alterações cognitivas e em biomarcadores. É comum na prática clínica o relato de pacientes com TB e TDM e seus cuidadores em relação a dificuldades/ disfunções cognitivas, tanto em fase aguda quanto em remissão. Embora não haja consenso na literatura em relação a biomarcadores ou deficits cognitivos associados diretamente a um transtorno do humor, os

resultados indicam direcionamentos em relação a busca desta associação. Pesquisas como estas poderão auxiliar profissionais clínicos na individualização de tratamento para subgrupos de pacientes, evitando e/ou prevenindo a neuroprogressão.

Por fim, espera-se que pesquisas futuras possam direcionar novas estratégias de tratamento, que objetivem evitar ou minimizar a neuroprogressão do TB e TDM, tais com terapias adjuntivas com medicações anti-TNF- α (RAISON *et al.*, 2013), terapias de remediação cognitiva, prevenção de recorrência de sintomas por meio de intervenções psicoeducacionais (*i.e.*, face-a-face, por meio de aplicativos em *smartphones*), dentre outras (LAUDER *et al.*, 2013; 2014; SOLÉ *et al.*, 2017). Além disso, sugere-se a realização de pesquisas para compreender a disfunção cognitiva em pacientes com TB e TDM, tais como ensaios clínicos que identifiquem o desempenho cognitivo como indicador primário e que integrem o desempenho cognitivo com aspectos clínicos e biológicos (RHEENEN, VAN *et al.*, 2019). Tais propostas poderão contribuir para a redução de biomarcadores inflamatórios, prevenção da incapacitação e prevenção da reagudização dos sintomas em pacientes com transtornos do humor.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, D. J.; DITOR, D. S. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. **Journal of Neuroinflammation**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 151, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5**. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publisher, 2013.
- BAKKER, S. F. *et al.* Compromised quality of life in patients with both Type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. **Diabetic Medicine**, [s.l.], v. 30, n. 7, p. 835-839, 2013.
- BARBOSA, I. G. *et al.* Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 261, n. 2, p. 139-143, 2011.
- BARBOSA, I. G. *et al.* Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 137, n. 1-3, p. 151-155, 2012.
- BARBOSA, I. G. *et al.* Chemokines in bipolar disorder: Trait or state? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 263, n. 2, p. 159-165, 2013.
- BAUER, I. E. *et al.* Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. **Journal of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 56, n. 1, p. 18-27, 2014.
- BAUNE, B. T. *et al.* The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 176, n. 2-3, p. 183-189, 2010.
- BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major Depressive Disorder. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008.

BENOIT, A. *et al.* Cognitive deficits characterization using the CogState Research Battery in first-episode psychosis patients. **Schizophrenia Research: Cognition**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. 140-145, 2015.

BERK, M. Neuroprogression: Pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 441-445, 2009.

BOBIŃSKA, K. *et al.* Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression? **Acta Biochimica Polonica**, [s.l.], v. 64, n. 1, p. 65-73, 2017.

BORTOLATO, B.; CARVALHO, A.; MCINTYRE, R. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: A State-of-the-Art Clinical Review. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, [s.l.], v. 13, n. 10, p. 1804-1818, 2015.

BRAIDY, N.; GRANT, R. Kynurenine pathway metabolism and neuroinflammatory disease. **Neural Regeneration Research**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 39, 2017.

BRIETZKE, E. *et al.* Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 116, n. 3, p. 214-217, 2009.

BROMET, E. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 90, 2011.

CAMBRIDGE, O. R. *et al.* The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 269, p. 157-171, 2018.

CANNON, M. *et al.* Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 59, n. 5, p. 449, 2002.

CANUTO, A. *et al.* Neurocognitive deficits and personality traits among euthymic patients with mood disorders in late life. **Journal of the Neurological Sciences**, [s.l.], v. 299, p. 24-29, 2010.

CARNEIRO, A. M.; FERNANDES, F.; MORENO, R. A. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. **Health and Quality of Life Outcomes**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 42, 2015.

CASTANON, N.; LASSELIN, J.; CAPURON, L. Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. **Frontiers in endocrinology**, [s.l.], v. 5, p. 74, 2014.

CHAKRABARTY, T. *et al.* Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 245, p. 679-685, 2019.

CHANG, H. H. *et al.* Treatment response and cognitive impairment in major depression: Association with C-reactive protein. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 90-95, 2012.

CHEN, C. *et al.* Impaired visual, working, and verbal memory in first-episode, drug-naive patients with major depressive disorder in a Chinese population. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. e0196023, 2018.

CHISHOLM, D. *et al.* Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. **British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 187, n. 6, p. 559-567, 2005.

CIPRIANI, G. *et al.* Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction. **Journal of Nervous and Mental Disease**, [s.l.], v. 205, n. 10, p. 743-756, 2017.

COHEN, J. *et al.* **Applied Multiple Regression/ Correlation Analysis for the Behavioral Sciences**. 3. ed. New York, NY: Routledge, 2002.

COHEN, J. *et al.* **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. 2. ed. Hillsdale, NJ: Routledge, 2013.

COTRENA, C. *et al.* Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 190, p. 744-753, 2016.

COTRENA, C. *et al.* Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 241, p. 289-296, 2016.

CZÉH, B.; LUCASSEN, P. J. What causes the hippocampal volume decrease in depression? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 257, n. 5, p. 250-260, 2007.

DANIEL, B. D. *et al.* Cognitive Impairment and its Associations with the Path of Illness in Affective Disorders. **Journal of Psychiatric Practice**, [s.l.], v. 19, n. 4, p. 275-287, 2013.

DAVIS M. *et al.* Preliminary evidence concerning the pattern and magnitude of cognitive dysfunction in major depressive disorder using cogstate measures. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 218, p. 82-85, 2017.

DEL-BEN, C. M. *et al.* Confiabilidade da “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica” traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 156-159, 2001.

DICKERSON, F. *et al.* Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 150, n. 2, p. 456-459, 2013.

DOGANAVSARGIL-BAYSAL, O. *et al.* Levels of TNF- α , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 160-167, 2013.

DOOLEY, L. N. *et al.* The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 94, p. 219-237, 2018.

DOUGLAS, K. M. *et al.* Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 260-274, 2018.

EVANS, V. C. *et al.* Systematic review of neurocognition and occupational functioning in major depressive disorder. **Neuropsychiatry**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 97-105, 2013.

FALLETI, M. G. *et al.* Practice Effects Associated with the Repeated Assessment of Cognitive Function Using the CogState Battery at 10-minute, One Week and One Month Test-retest Intervals. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, [s.l.], v. 28, n. 7, p. 1095-1112, 2006.

FERRARI, A. J. *et al.* Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 43, n. 03, p. 471-481, 2013.

FERRARI, A. J. *et al.* Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **PLOS Medicine**, [s.l.], v. 10, n. 11, 2013.

FERRARI, A. J. *et al.* The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 18, n. 5, p. 440-450, 2016.

FLECK, M. P. *et al.* Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref." **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 2, p. 178-183, 2000.

FOURRIER, C.; SINGHAL, G.; BAUNE, B. T. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. **CNS Spectrums**, [s.l.], p. 1-12, 2019.

FREY, B. N. *et al.* Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 47, n. 4, p. 321-332, 2013.

GAŁECKI, P. *et al.* Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent

major depression. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, [s.l.], v. 21, p. 1535-47, 2015.

GILDENGERS, A. G. *et al.* Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 198-205, 2012.

GODARD, J. *et al.* Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 190, n. 2-3, p. 244-252, 2011.

GRANDE, I. *et al.* Bipolar disorder. **The Lancet**, [s.l.], v. 387, n. 10027, p. 1561-1572, 2016.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. Bias and causal associations in observational research. **The Lancet**, [s.l.], v. 359, n. 9302, p. 248-252, 2002.

GULOXSUZ, S. *et al.* Cytokine levels in euthymic bipolar patients. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 126, n. 3, p. 458-462, 2010.

GUY, W. **ECDEU assessment manual for psychopharmacology**. Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **British Journal of Medical Psychology**, [s.l.], v. 32, n. 1, p. 50-55, 1959.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 56-62, 1960.

HAMMAR, Å.; ÅRDAL, G. Cognitive functioning in major depression - a summary. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s.l.], v. 3, p. 26, 2009.

HASIN, D. S. *et al.* Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. **JAMA Psychiatry**, [s.l.], v. 75, n. 4, p. 336-346, 2018.

HEISLER, J. M.; O'CONNOR, J. C. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism mediates inflammation-induced deficit in recognition memory. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s.l.], v. 50, p. 115-124, 2015.

HINKLE, D. E.; WIERSMA, W.; JURIS, S. G. **Applied Statistics for the Behavioral Science**. 5 ed. Boston, MA: Mifflin Houghton, 2003.

HOPE, S. *et al.* Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 145, n. 1-3, p. 36-42, 2013.

HOPE, S. *et al.* Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 165, n. 2-3, p. 188-194, 2015.

HOSETH, E. Z. *et al.* Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 133, n. 1, p. 53-62, 2016.

HSIAO, Y. L. *et al.* Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 547-554, 2009.

IBM. **SPSS Statistics**, Versão 23. [s.l.]: IBM Corp., 2015.

ISHAK, W. W. *et al.* Quality of life: The ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. **Harvard Review of Psychiatry**, [s.l.], v. 19, n. 5, p. 229-239, 2011.

ISHAK, W. W. Health-related quality of life in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 6-18, 2012.

JOAQUIM, A. F.; APPENZELLER, S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. 1116-1122, 2015.

JUDD, L. L. *et al.* Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 12, p. 1322, 2005.

KAPCZINSKI, F. *et al.* Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. **Expert Review of Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 9, n. 7, p. 957-966, 2009.

KASSEBAUM, N. J. *et al.* **Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990 a 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** Disponível em <http://ghdx.healthdata.org/gbd>. Acesso em: 22 aug. 2019

KIECOLT-GLASER, J. K.; DERRY, H. M.; FAGUNDES, C. P. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 172, n. 11, p. 1075-1091, 2015.

KIRCANSKI, K.; JOORMANN, J.; GOTLIB, I. H. Cognitive aspects of depression. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 301-313, 2012.

KRISHNAN, K. R. R. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 1-8, 2005.

KURTZ, M. M.; GERRATY, R. T. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. **Neuropsychology**, [s.l.], v. 23, n. 5, p. 551-562, 2009.

LAM, R. W. *et al.* Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. **Canadian Journal of Psychiatry**. *Revue canadienne de psychiatrie*, [s.l.], v. 59, n. 12, p. 649-654, 2014.

LAUDER, S. *et al.* Development of an online intervention for bipolar disorder. www.moodswings.net.au. **Psychology, Health and Medicine**, v. 18, n. 2, p. 155-165, 2013.

LAUDER, S. *et al.* A randomized head to head trial of MoodSwings.net.au: An internet based self-help program for bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 171, p. 13-21, 2014.

LEONARD, B.; MAES, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 764-785, 2012.

LI, C. T. *et al.* Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 14, n. 8, p. 831-842, 2012.

LI, H. *et al.* Major depressive disorder and suicide risk among adult outpatients at several general hospitals in a Chinese Han population. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 12, n. 10, p. e0186143, 2017.

LIMA, I. M. M.; PECKHAM, A. D.; JOHNSON, S. L. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. **Clinical Psychology Review**, [s.l.], v. 59, p. 126-136, 2018.

LÓPEZ-JARAMILLO, C. *et al.* Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 12, n. 5, p. 557-567, 2010.

MACCABE, J. H. *et al.* Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. **British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 196, n. 2, p. 109-115, 2010.

MAIER, W. *et al.* The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 61-8, 1988.

MAK, A. D. P. *et al.* Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1-8, 2018.

MALHI, G. S. *et al.* Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 9, n. 1-2, p. 114-125, 2007.

MARAZZITI, D. *et al.* Cognitive impairment in major depression. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 626, n. 1, p. 83-86, 2010.

MARTÍNEZ-ARÁN, A. *et al.* Cognitive Dysfunctions in Bipolar Disorder: Evidence of Neuropsychological Disturbances. **Psychotherapy and Psychosomatics**, [s.l.], v. 69, n. 1, p. 2-18, 2000.

MARTÍNEZ-ARÁN, A. *et al.* Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. **The American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 161, n. 161, p. 262-270, 2004.

MARTINEZ-ARAN, A.; VIETA, E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 151-7, 2015.

MCAFOOSE, J.; BAUNE, B. T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 33, n. 3, p. 355-366, 2009.

MCINTYRE, R. S. *et al.* Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. **Depression and Anxiety**, [s.l.], v. 30, n. 6, p. 515-527, 2013.

MCINTYRE, R. S. *et al.* Characterizing, Assessing, and Treating Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. **Harvard Review of Psychiatry**, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 241-249, 2018.

MCINTYRE, R. S. *et al.* Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder Versus Bipolar Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 80, n. 3, p. 15-24, 2019.

MERIKANGAS, K. R. *et al.* Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, [s.l.], v. 68, n. 3, p. 241-51, 2011.

MICHALAK, E. E.; YATHAM, L. N.; LAM, R. W. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. **Health and quality of life outcomes**, [s.l.], v. 3, p. 72, 2005.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 22-34, 2016.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Revista de Psiquiatria Clínica**, [s.l.], v. 25, p. 262-272, 1998.

MORRIS, G. *et al.* Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], 2019.

MUNEER, A. The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. **Chonnam Medical Journal**, [s.l.], v. 52, p. 18-37, 2016.

MUNKHOLM, K.; VINBERG, M.; VEDEL-KESSING, L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 144, n. 1-2, p. 16-27, 2013.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. **The Lancet**, [s.l.], v. 386, n. 10009, p. 2145-2191, 2015.

OTT, C. V. *et al.* Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 190, p. 607-615, 2016.

OXENKRUG, G. F. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. **The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences**, [s.l.], v. 47, n. 1, p. 56-63, 2010.

PAPAKOSTAS, G. I. *et al.* Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 13-17, 2004.

PURCELL, A. L.; PHILLIPS, M.; GRUBER, J. In your eyes: Does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 151, n. 3, p. 1113-1119, 2013.

RAGGUETT, R.-M. *et al.* Assessing and measuring cognitive function in major depressive disorder. **Evidence-Based Mental Health**, [s.l.], v. 19, n. 4, p. 106-109, 2016.

RAISON, C. L. *et al.* A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist Infliximab in Treatment Resistant Depression: Role of Baseline Inflammatory Biomarkers Main Outcome Measure-17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17). NIH Public Access. **JAMA Psychiatry**, [s.l.], v. 70, n. 1, p. 31-41, 2013.

ROCHA, N. S. *et al.* Is there a measurement overlap between depressive symptoms and quality of life? **Comprehensive Psychiatry**, [s.l.], v. 50, n. 6, p. 549-555, 2009.

ROGERS, J. T. *et al.* CX3CR1 Deficiency Leads to Impairment of Hippocampal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. **Journal of Neuroscience**, [s.l.], v. 31, n. 45, p. 16241-16250, 2011.

ROSA, A. R. *et al.* Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 127, n. 1-3, p. 71-76, 2010.

ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 132, n. 3, p. 180-191, 2015.

ROSENBLAT, J. D. *et al.* Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and treatment implications. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 188, p. 149-159, 2015.

ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Bipolar Disorder and Inflammation. **Psychiatric Clinics of North America**, [s.l.], v. 39, n. 1, p. 125-137, 2016.

RUSSO, M.; MAHON, K.; BURDICK, K. E. Measuring cognitive function in MDD: emerging assessment tools. **Depression and Anxiety**, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 262-9, 2015.

SAMAMÉ, C. *et al.* Are major depression and bipolar disorder neuropsychologically distinct? A meta-analysis of comparative studies. **European Psychiatry**, [s.l.], v. 39, p. 17-26, 2017.

SANTIAGO, I.; FREEMAN, A. Quality of Life in Youth with Bipolar Disorder and Trauma. **McNair Poster Presentations**, [s.l.], 2015.

SAYLOR, D. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorder - pathogenesis and prospects for treatment. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 234-248, 2016.

SCHRETLEN, D. J. *et al.* Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 2, p. 179-186, 2007.

SHEEHAN, D. V. Sheehan disability scale. Handbook of psychiatric measures. [s.l.]: [s.n.], 1983. p. 113-115.

SHEEHAN, D. V.; HARNETT-SHEEHAN, K.; RAJ, B. A. The measurement of disability. **International Clinical Psychopharmacology**, [s.l.], v. 11, n. Supplement 3, p. 89-95, 1996.

SINGHAL, G.; BAUNE, B. T. Microglia: An Interface between the Loss of Neuroplasticity and Depression. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 11, p. 270, 2017.

SIVERTSEN, H. *et al.* Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. Dementia and geriatric cognitive disorders. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, [s.l.], v. 40, n. 5-6, p. 311-39, 2015.

SOLE, B. *et al.* Neurocognitive Impairment Across the Bipolar Spectrum. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 194-200, 2012.

SOLEÉ, B. *et al.* Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 8, p. 670-680, 2017.

SOLEÉ, B. *et al.* Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 125, n. 4, p. 309-317, 2012.

STRAWBRIDGE, R. *et al.* Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 25, n. 10, p. 1532-1543, 2015.

SYLVIA, L. G. *et al.* Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. **International Journal of Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 10, 2017.

SZMULEWICZ, A. G. *et al.* An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [s.l.], v. 42, n. 5, p. 139-146, 2015.

SZMULEWICZ, A. G. *et al.* Neuropsychological profiles of major depressive disorder and bipolar disorder during euthymia. A systematic literature review of comparative studies. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 248, p. 127-133, 2017.

TAYLOR-TAVARES, J. V. *et al.* Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 8, p. 917-924, 2007.

VAN RHEENEN, T. E. *et al.* Conducting clinical studies targeting cognition in psychiatry: guiding principles and design. **CNS Spectrums**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 16-21, 2019.

VARO, C. *et al.* Social cognition in bipolar disorder: Focus on emotional intelligence. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 217, n. 1, p. 210-217, 2017.

VIETA, E. *et al.* Bipolar disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 18008, 2018.

VILELA, J. A. A. *et al.* Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s.l.], v. 38, n. 9, p. 1429-1439, 2005.

VOLKERT, J. *et al.* Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 266, n. 3, p. 225-237, 2019.

WAJANT, H.; PFIZENMAIER, K.; SCHEURICH, P. Tumor necrosis factor signaling. **Cell Death & Differentiation**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 45-65, 2003.

WHITEFORD, H. A. *et al.* The Global Burden of Mental, Neurological and Substance Use Disorders: An Analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 10, n. 2, 2015.

WHOQOL GROUP. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). *In*: ORLEY, J.; KUYKEN, W. (eds.). **Quality of life assessment: international perspectives**. Heidelberg, Alemanha: Springer Berlin Heidelberg, 1994. p. 41-46.

WINGO, A. P.; HARVEY, P. D.; BALDESSARINI, R. J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. **Bipolar Disorders**, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 113-125, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.

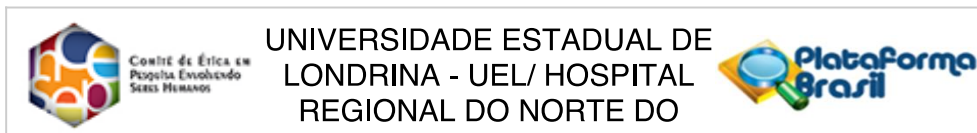
XU, G. *et al.* Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal, naturalistic study. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 136, p. 328-339, 2012.

YATES, K. F. *et al.* Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, [s.l.], v. 32, n. 9, 2012.

YOUNG, R. C. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **The British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 133, n. 5, p. 429-435, 1978.

ANEXOS

ANEXO 1. PARECER CIRCUNSTANCIADO (PROJETO ORIGINAL)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por transtorno afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco

Pesquisador: Sandra Nunes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 34935814.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.177.978

Data da Relatoria: 07/08/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por transtorno afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco" sob responsabilidade da prof^a. Dr^a. Sandra Nunes, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu - UEL.

O referido projeto pretende avaliar as alterações de biomarcadores de estresse oxidativo, síndrome metabólica e atividade inflamatória em pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar e transtorno por uso de tabaco, na fase basal do tratamento e após o tratamento de 6 meses e 1 ano, com a terapia convencional e associado ao tratamento

adjuvante do antioxidante N-acetil-cisteína(NAC). Os pacientes bipolares (n=100) e dependentes de tabaco (n=100)serão submetidos a um questionário estruturado para avaliar as características sócio-demográficas e clínicas, escala de gravidade dos sintomas depressivos, uso de substâncias psicoativas, história tabagística, escala de incapacidade laboral, escala de estresse de vida precoce. O transtorno afetivo bipolar e o transtorno por uso de tabaco serão avaliados pela entrevista clínica estruturada, versão clínica (SCID-I), baseada no DSM-IV.

Os exames laboratoriais e clínicos serão solicitados na fase basal e após o tratamento convencional e associado ao nac de 6 meses e 1 ano. Serão avaliadas as medidas antropométricas

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 1.177.978

besidade central (cintura / circunferência do quadril, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial(sistólica / diastólica). Serão coletados os exames laboratoriais de rotina para critérios de inclusão: hemograma, Hepatite B e C, TGO, TGP, HIV, proteína total. Serão coletados exames laboratoriais para avaliar biomarcadores de síndrome metabólica: polimorfismos e atividade plasmática da enzima paraoxonase 1, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, insulina, glicose, hemoglobina A1c (HbA1), leptina, adiponectina. Serão coletados exames para avaliar biomarcadores de estresse oxidativo como: determinação de dialdeído malônico (MDA), determinação de hidroperóxidos lipídicos, determinação de metabólitos do óxido nítrico (NOX), determinação do potencial antioxidante total plasmático (TRAP) e determinação dos produtos avançados de oxidação protéica (AOPP), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutatona total (GSH) e oxidada (GSSG), bem como avaliação de biomarcadores inflamatórios como: dosagem PCR; interleucina -6, Fator de Necrose Tumoral (TNF alfa), homocisteína e fibrinogênio.

Todos os participantes darão seu consentimento informado para participar do estudo, após a aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa na universidade estadual de Londrina (UEL).

Avaliar-se-á a eficácia do tratamento convencional e com adjuvante com a NAC na redução das alterações dos biomarcadores relacionados à síndrome metabólica, à inflamação e ao estresse oxidativo.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar os biomarcadores da síndrome metabólica, do estresse oxidativo e inflamatórios na fase basal e após tratamento de 6 meses e 1 ano em pacientes com transtorno por uso de tabaco recrutados do Centro de Referência em Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT) do Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (AHC-UEL) e em pacientes bipolares recrutados do ambulatório de Psiquiatria do AHC-UEL.

- Avaliar as características sócio-demográficas e clínicas, escala de gravidade dos sintomas depressivos e maníacos, uso de substâncias psicoativas, história tabagística, escala de incapacidade laboral, escala de estresse de vida precoce. Bem como avaliar pela entrevista clínica estruturada, versão clínica (SCID-I), baseada no DSM-IV os critérios de transtorno afetivo bipolar e transtorno por uso de tabaco.

- Avaliar as medidas antropométricas (altura, peso, IMC, PA, FC, circunferência abdominal, circunferência quadril) na fase basal e após tratamento convencional e associado com NAC e com placebo de 6 meses e 1 ano.

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

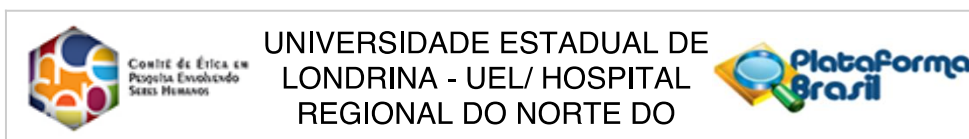
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.177.978

- Avaliar os exames laboratoriais na fase basal e após tratamento convencional, e associado a NAC em 6 meses e em 1 ano Coletar os exames laboratoriais de rotina para critérios de inclusão: hemograma, Hepatite B e C, TGO, TGP, HIV, proteína total.
- Coletar exames laboratoriais para avaliar biomarcadores de síndrome metabólica: polimorfismos e atividade plasmática da enzima paraoxonase 1, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, insulina, glicose, hemoglobina A1c (HbA1), leptina, adiponectina.
- Coletar exames para avaliar biomarcadores de estresse oxidativo como: determinação de dialdeído malônico (MDA), determinação de hidroperóxidos lipídicos, determinação de metabólitos do óxido nítrico (NOX), determinação do potencial antioxidante total plasmático (TRAP) e determinação dos produtos avançados de oxidação protéica (AOPP), superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione total (GSH) e oxidada (GSSG), bem como avaliar de biomarcadores inflamatórios como: dosagem de PCR, interleucina-6, Fator de Necrose Tumoral (TNF alfa), VHS, homocisteína e fibrinogênio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que os riscos serão mínimos, inerentes à coleta de sangue que já seria realizada por indicação clínica. Portanto não há riscos exclusivos da pesquisa.

Como benefícios diretos espera-se que Pacientes portadores do transtorno afetivo bipolar e do transtorno por uso de tabaco, que apresentarem alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e síndrome metabólica na fase basal do tratamento, possam ter redução das alterações destes biomarcadores após o tratamento convencional e com coadjuvante de N-acetil-cisteína (NAC) um precursor de glutathione, bem como espera-se que os estudos destes biomarcadores poderão contribuir para o maior entendimento das doenças, levando em consideração de novas estratégias de tratamentos adjuvante em transtorno afetivo bipolar e em transtorno do uso de tabaco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora afirma que o uso do NAC é um tratamento coadjuvante para os pacientes dependentes do tabaco e para os portadores de transtorno de humor (bipolares) e que todos os pacientes permanecerão com seu tratamento proposto para o quadro com acréscimo de NAC ou placebo. Para os pacientes que receberem placebo será ofertado o NAC após os três meses.

A pesquisadora esclareceu os locais e infra-estrutura para realização da pesquisa, a constar: A estrutura utilizada para a pesquisa será o Centro de Referência em Abordagem e Tratamento do

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



CONSELHO DE ÉTICA EM
PESQUISA ENVOLVENDO
SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 1.177.978

Tabagismo (CRATT) do Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (AHC, UEL) que são encaminhados a este ambulatório e os pacientes bipolares serão recrutados do ambulatório de Psiquiatria do AHC-UEL. Os exames laboratoriais de rotina serão realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário e no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital universitário (LPG).

A pesquisadora afirma que não haverá guarda de material biológico.

A pesquisadora já havia apresentado em anexo o orçamento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou os termos devidamente preenchidos e assinados, a constar:

- Termo de sigilo e confidencialidade
- folha de rosto
- comprovante de aprovação e fomento do projeto do CNPq
- Autorização da Superintendência do HU-UEL.
- TCLE contendo: n°de páginas e a quantidade total delas, campo para rubrica em todas as páginas, a informação de que todas as despesas tidas com a pesquisa em tela serão de responsabilidade do pesquisador responsável, a informação de que o participante terá acesso aos resultados de seus exames caso deseje, a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, a garantia ao direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário ao participante da pesquisa, informações sobre cuidados para redução dos riscos, e a descrição de todos os procedimentos e métodos que serão realizados durante o estudo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de grande relevância para saúde pública. Recomendo sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 1.177.978

LONDRINA, 10 de Agosto de 2015

Assinado por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
(Coordenador)

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

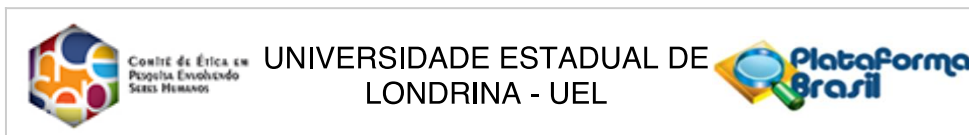
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO 2. PARECER CIRCUNSTANCIADO
(EMENDA PARA O PROJETO DE DOUTORADO)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por transtorno afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco.

Pesquisador: Sandra Nunes

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 34935814.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.730.692

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto que esclarece a implementação de um recorte já previsto no estudo que terá origem ao estudo sob título: "Análise da Disfunção Cognitiva em Pacientes Depressivos Unipolares e Bipolares", sob responsabilidade do pesquisador Robson Zazula.

O pesquisador responsável pela emenda da pesquisa está vinculado ao Programa de Pós Graduação Strito Sensu do Centro de Ciências da Saúde, sob orientação da pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa, profa. Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar suas funções cognitivas, tais como memória, linguagem, atenção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores responsáveis afirmam que realização do teste não provoca nenhum dano físico, cognitivo ou psicológico ao participante.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.730.692

Dentre os benefícios, destacam a realização de uma avaliação global do funcionamento cognitivo e psicológico do participante, podendo contribuir para o seu conhecimento sobre suas funções cognitivas e para o tratamento, caso este seja um paciente atendido pelo ambulatório de psiquiatria da Universidade Estadual de Londrina. Os participantes receberão um feedback dos resultados do teste, caso tais informações sejam de seu interesse.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os participantes realizarão o teste logo após responder aos instrumentos do projeto de pesquisa, sem necessidade de deslocamentos adicionais ao local de pesquisa. Os dados da avaliação neurocognitiva serão cruzados com os dados do estudo maior. A avaliação proposta tem duração aproximada de 20 minutos e é realizado por meio do uso de um microcomputador com tela tátil, na qual o participante deve tocar nas figuras ou alternativas corretas das questões. A não aceitação do participante para a realização do teste não implica em nenhum prejuízo ou dano às demais fases ou etapas da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- em virtude da avaliação neurocognitiva ser uma parte integrante da avaliação clínica global do paciente psiquiátrico, não haverá necessidade de alterações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) original, uma vez que este já descreve esta etapa da avaliação.
- apresentado arquivo com a descrição das etapas da avaliação neurocognitiva Arquivo desc_bat.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação da sua emenda, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.730.692

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_794525_E3.pdf	15/09/2016 13:51:51		Aceito
Outros	desc_bat.pdf	15/09/2016 13:43:20	Sandra Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme orientações conep1.docx	04/08/2015 22:32:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme orientações conep.doc	04/08/2015 22:32:11		Aceito
Outros	Informações referentes as recomendações do parecer 947.205 conep.docx	22/07/2015 15:55:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme orientações conep1.docx	22/07/2015 15:11:56		Aceito
Outros	Respostas as Pendências.docx	22/09/2014 10:42:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de marcadores biológicos com descrição do ensaio clinico.docx	22/09/2014 10:38:19		Aceito
Outros	Escala de Avalia+º+úo de ManiaYOUNG.docx	22/09/2014 09:52:05		Aceito
Outros	Instrumento atividade fisica.doc	22/09/2014 09:51:17		Aceito
Outros	Instrumento suicidio.doc	22/09/2014 09:50:45		Aceito
Outros	Escala de Avalia+º+úo de ManiaYOUNG.docx	22/09/2014 09:49:52		Aceito
Outros	A escala de Incapacidade de Sheehan.docx	22/09/2014 09:49:30		Aceito
Outros	QUESTIONARIO TRAUMA INFANCIA WORD.docx	22/09/2014 09:49:00		Aceito
Outros	escala de Hamilton depress+úo.docx	22/09/2014 09:48:23		Aceito
Outros	declaração sobre pesquisa setembro.pdf	22/09/2014 09:40:55		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto biomarcadores setembro.pdf	22/09/2014 09:24:02		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto agosto.pdf	14/08/2014 21:22:55		Aceito
Outros	comprovante cnpq.jpg	07/08/2014 16:48:46		Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 1.730.692

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido final endereço novo.doc	07/08/2014 16:37:09		Aceito
Outros	Preço_Reagente.docx	22/07/2014 11:43:40		Aceito
Outros	cnpq.pdf	22/07/2014 11:41:05		Aceito
Outros	cnpq1.pdf	22/07/2014 11:40:35		Aceito
Outros	termo de sigilo assinado.pdf	22/07/2014 11:39:58		Aceito
Parecer Anterior	42_Proc 10223_2014_04_Sandra O V Nunes 2 parecer HU.pdf	09/07/2014 18:47:19		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

LONDRINA, 16 de Setembro de 2016

Assinado por:

**Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)**

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO 3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por Transtorno Bipolar e por Transtorno por Uso do Tabaco”

Prezado (a) senhor (a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa “Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por Transtorno Bipolar e por Transtorno por Uso do Tabaco”, a ser realizada no Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é avaliar os níveis de algumas substâncias encontradas no sangue que podem indicar estado de inflamação excessiva no organismo, além de investigar obesidade e outras complicações do metabolismo como alteração dos níveis de colesterol e glicemia em pacientes bipolares e/ou com Transtorno por Uso do Tabaco. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: durante sua avaliação médica de rotina você também responderá um questionário sobre seu histórico médico e quadro atual de sintomas e no dia da coleta de sangue para os exames de rotinas (Hemograma, ácido úrico, creatinina, ureia, proteínas totais, fibrinogênio, eletroforese de proteínas, glicose, homocisteína, insulina, perfil lipídico (colesterol total, Triglicerídeos, HDL, LDL) PCR, TGO, TGP, VHS, TSH, HBCA1, sorologia para HIV, hepatite B e C) que seu médico solicitou haverá coleta de 36 ml de sangue a mais para os exames da pesquisa (TRAP), (FOX-LOOH), (QL-LOOH), (MDA), (NOx), (AOPP), (SOD), Determinação da catalase, Determinação de Glutathione total, oxidada e reduzida, Determinação do grupamento sulfidrila (SH), Determinação da atividade da paraoxonase 1 (PON-1)

Outra forma de sua participação é a utilização da medicação ACETILCISTEÍNA (NAC) como tratamento adjuvante para o transtorno por uso do tabaco, teremos dois grupos – um grupo tomará placebo e o outro irá receber NAC na dose de 2 gramas/dia, sendo que essa medicação é bem tolerada e os efeitos colaterais não difere de forma significativa em relação ao placebo. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer ônus ou prejuízo a sua pessoa, bem como. 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. Não haverá armazenamento de material biológico e sua entrevista clínica permanecerá registrada em seu prontuário médico, bem como terá acesso aos resultados de exames. Esclarecemos ainda que o(a) senhor(a) não pagará 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 na pesquisa. Os benefícios diretos esperados pela pesquisa seriam os de encaminhar pacientes cujos exames apresentem valores alterados para investigação e cuidado de saúde e o benefício indireto seria o melhor entendimento do Transtorno Bipolar e Transtorno por Uso do Tabaco a fim de desenvolver novas estratégias de tratamento e prevenção. Os riscos serão mínimos, inerentes à coleta de sangue que já seria realizada por indicação clínica. Todos os procedimentos realizados em virtude da pesquisa são realizados por profissionais capacitados de forma a evitar riscos ao participante.

Informamos, ainda, que o (a) senhor (a) receberá assistência gratuita e direito a indenização diante qualquer dano ocorrido em virtude da pesquisa.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos pode nos contatar (Sandra Odebrecht Vargas Nunes, e-mail: sandranunes@sercomtel.com.br , telefone: (43) 3323-8210, Heber Odebrecht Vargas, e-mail: hebervargas@sercomtel.com.br , Décio Sabbattini Barbosa, e-mail: sabbattini@sercomtel.com.br, telefone: (43) 3371-2451) 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 ou por e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor (a).

Londrina, ____ de _____ de 20__.

Pesquisador responsável:

RG: _____

_____ (nome por extenso do sujeito da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica):

Data: _____

Rubrica pesquisador

ANEXO 4. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS (CLÍNICOS)

AMBULATÓRIO DE Psiquiatria - AVALIAÇÃO CLÍNICA

Instrumento Número: |__|__|__|.

Data da primeira avaliação: ____/____/____

Etiqueta de Identificação

Telefone do paciente: _____

Entrevistador: _____

SEÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA

A – Soc1 - RG do paciente

B – Soc2 - Data de nascimento

____/____/____

C – Soc3 - Idade (em anos):

D – Soc4 - Naturalidade

0 – Brasil

1 – outros

E – Soc5 - Sexo

0 – feminino

1 – homem

F – Soc6 - Situação conjugal

0 – solteiro(a)

1 – união estável

2 – separado/divorciado(a)

3 – viúvo(a)

G – Soc7 - Cor da pele

0 – branca

1 – negra

2 – amarela

3 – mulato

4 – pardo

5 – Indígena

H – Soc8 – Anos de estudo

I – Soc9 - Reside

0 – sozinho

1 – família

2 – outros

J – Soc10 - Renda familiar

0 – menor que um salário mínimo

1 – um salário mínimo

2 – > 1 salário e ≤ 2 salários mínimos

3 - > 2 salários e ≤ 3 salários

4 - > 3 salários e ≤ 4 salários

5 - ≥ 5 salários

K – Soc11 – Quantas pessoas vivem desta renda?

L – Soc12 - Situação laboral

0 – trabalha

1 – desempregado

2 – auxílio – doença

3 – seguro-desemprego

4 – aposentado

5 – trabalho não remunerado

SEÇÃO DE TRANSTORNOS DE HUMOR

SCID – EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

M - SC-A1 - No mês passado...houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? (Como era isso?) Quanto tempo isso durou? Pelo menos 2 semanas?

0 – não
1 – sim

N – SC-A2 - ...e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava? SE SIM: Isso era quase todos os dias? Quanto tempo durou? (Pelo menos 2 semanas?)

0 – não
1 – sim

O – SC-D.PR. - Se nem A1 ou A2 for codificado como “+” durante o mês atual, avalie Episódio Depressivo Maior, perguntando as questões A1 e A2 novamente, procurando por episódios ao longo da vida, e começando com “Você já teve...”

0 – não
1 – sim

P – SC-A3 - Durante [PERÍODO DE 2 SEMANAS]...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto? Você estava tentando emagrecer?)

0 – não
1 – sim

Q - SC- A4 - ...como estava o seu sono? (Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais), OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

R – SC-A5 - ...você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? (Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?) SE NÃO: E quanto ao contrário - falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

S – SC-A6 - ...como estava a sua disposição? (Cansado o tempo todo? Quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

T – SC-A7 - ...como você se sentia sobre você mesmo? (Inútil? Quase todos os dias?) SE NÃO: E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? (Quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

U - SC-A8 - ...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferiria? Quase todos os dias?) SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

0 – não
1 – sim

V – SC-A9 - ...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar? SE SIM: Você fez alguma coisa para se matar?

0 – não
1 – sim

W – SC-A10 - PELO MENOS 5 DE A(1)-A(9) SÃO CODIFICADOS COMO “+” E PELO MENOS UM DESTES É O ITEM A(1) OU A(2).

0 – não
1 – sim

X – SC-A11 - SE NÃO ESTIVER CLARO: A depressão atrapalhou o seu trabalho, os cuidados com a sua casa ou o seu relacionamento com as outras pessoas? (CRITÉRIO C)

0 – não
1 – sim

Y – SC-A12 - Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga? (CRITÉRIO D)

0 – não
1 – sim

Z – SC-A13 - SE NÃO SOUBER: Isso começou logo após alguém que lhe era próximo Ter morrido? (CRITÉRIO E)

0 – não
1 – sim

AA – SC-A14 – Preenche os critérios A (A10 = 1), C (A11 = 1), D (A12 = 0) e E (A13 = 0) para episódio depressivo maior?

0 – não
1 – sim

AB – SC-A15 - Por quantas vezes diferentes você esteve [deprimido / PALAVRAS DO PACIENTE] quase todos os dias, por pelo menos duas semanas e teve vários dos sintomas que você descreveu, tais como [SINTOMAS DO PIOR EPISÓDIO]?

Codificar o número de episódios depressivos

SCID – EPISÓDIO MANÍACO

AC – SC-A16 - Já houve um período em que você estava se sentindo tão bem ou alegre, que as outras pessoas acharam que você não estava no seu normal, ou você estava tão alegre que teve problemas por isso? (Alguém disse que você estava acelerado? Era mais do que apenas se sentir bem?) Como era isso? SE NÃO: E Quanto a um período em que você estava tão irritadiço, que você gritava com as pessoas, ou começava brigas ou discussões? (Você se percebia gritando com pessoas as quais você nem conhecia?) (CRITÉRIO A)

0 – não
1 – sim

AD - SC- A17 - Quanto tempo durou? (Pelo menos 1 semana? Você teve que ser internado?) - (CRITÉRIO A)

0 – não
1 – sim

AE – SC-A18 - ...como você se sentia a respeito de si mesmo? (Mais confiante em si mesmo do que o habitual? Algum poder ou habilidade especial?) – (CRITÉRIO B1)

0 – não
1 – sim

AF – SC-A19 - ...você precisava de menos sono do que o habitual? SE SIM: Ainda assim se sentia descansado? – (CRITÉRIO B2)

0 – não
1 – sim

AG - SC-A20 - ...você estava mais falante do que o normal? (As pessoas tinham dificuldade de interromper ou entender você? As pessoas tinham dificuldades de dizer uma palavra?) (CRITÉRIO B3)

0 – não
1- sim

AH - SC-A21 - ...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça? (CRITÉRIO B4)

0 – não
1- sim

AI – SC-A22 - ...você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar? (CRITÉRIO B5)

0 – não
1- sim

AJ - SC-A23 - ...como você passava o seu tempo? (Trabalho, amigos, passatempos? Você estava tão ativo que seus amigos ou familiares ficaram preocupados com você?) (CRITÉRIO B6)

0 – não
1 – sim

AK – SC-A24 - SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE:

Você estava fisicamente irrequieto? (Quanto isto era desagradável?) ...você fez alguma coisa que poderia ter causado problemas para você ou para sua família? (Comprar coisas das quais não precisava? Qualquer comportamento sexual que não era normal para você? Dirigir de maneira imprudente?) (CRITÉRIO B7)

0 – não
1 – sim

AL – SC-A25 - PELO MENOS TRÊS DE B(1)-B(7) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (OU 4, SE O HUMOR FOR APENAS IRRITÁVEL E NÃO ELEVADO)

0 – não
1 – sim

AM – SC-A26 - SE NÃO SOUBER: Naquele período, você teve problemas graves na sua casa ou no trabalho (escola), por que você estava [SINTOMAS], ou precisou ser internado? (CRITÉRIO D)

0 – não
1 – sim

AN – SC-A27 - Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga? (CRITÉRIO E)

0 – não
1 – sim

AO – SC-A28 – Preenche CRITÉRIOS A (A16 = 1 e A17 = 1), B (A25 = 1), D (A26 = 1) e E (A27 = 0) (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE EPISÓDIO MANÍACO)

0 – não
1 – sim

AP – SC-A29 - Por quantas vezes diferentes você esteve [EUFÓRICO / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve [SINTOMAS MANÍACOS RECONHECIDOS] por pelo menos 1 semana (ou foi internado)?

Codificar o número de episódios maníacos

SCID – EPISÓDIO HIPOMANÍACO

AQ – SC-A30 - SE NÃO SOUBER: Quando você esteve [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE], isto durou pelo menos 4 dias? Você já esteve por mais de uma vez assim? (Em qual vez você esteve mais [eufórico/ irritado / PALAVRAS DO PACIENTE]? (CRITÉRIO A)

0 – não
1 – sim

AR – SC-A31 - ...como você se sentia a respeito de si mesmo? (Mais confiante em si mesmo do que o habitual? Algum poder ou habilidade especial?) (CRITÉRIO B1)

0 – não
1 – sim

AS – SC-A32 - ...você precisava de menos sono do que o habitual? SE SIM: Ainda assim se sentia descansado? (CRITÉRIO B2)

0 – não
1 – sim

AT – SC-A33 - ...você estava mais falante do que o normal? (As pessoas tinham dificuldade de interromper ou entender você? As pessoas tinham dificuldades de dizer uma palavra?) - (CRITÉRIO B3)

0 – não
1 – sim

AU – SC-A34 - ...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça? (CRITÉRIO B4)

0 – não
1 – sim

AV – SC-A35 - você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar? (CRITÉRIO B5)

0 – não
1 – sim

AW –SC- A36 - ...como você passava o seu tempo? (Trabalho, amigos, passatempos? Você estava tão ativo que seus amigos ou familiares ficaram preocupados com você?) (CRITÉRIO B6)

0 – não
1 – sim

**AX – SC-A37 - SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE:
Você estava fisicamente irrequieto? (Quanto isto era desagradável?) ...você fez alguma coisa que poderia ter causado problemas para você ou para sua família? (Comprar coisas das quais não precisava? Qualquer comportamento sexual que não era normal para você? Dirigir de maneira imprudente?) (CRITÉRIO B7)**

0 – não
1 – sim

AY – SC-A38 - PELO MENOS TRÊS DE B(1)-B(7) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (OU 4, SE O HUMOR FOR APENAS IRRITÁVEL E NÃO ELEVADO)

0 – não

1 – sim

AZ – SC-A39 - SE NÃO SOUBER: Isto é muito diferente do jeito que você costuma ser? (Diferente como? No trabalho? Com os amigos?) (CRITÉRIO C)

0 – não

1 – sim

BA – SC-A40 - SE NÃO SOUBER: As outras pessoas notaram esta mudança em você? (O que elas disseram?) (CRITÉRIO D)

0 – não

1 – sim

BB – SC-A41 - Naquela vez, você teve sérios problemas em casa ou no trabalho (escola) por que você estava [SINTOMAS] ou teve que ser internado?

0 – não

1 – sim

BC – SC-A42 – Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?

0 – não

1 – sim

BD – SC-A43 – preenche critérios A (A30 = 1), B (A38 = 1), C (A39 = 1) , D (A40 = 1) e E (A41 = 0)

0 – não

1 – sim

BE – SC-A44 - Por quantas vezes diferentes você esteve [EUFÓRICO / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve [SINTOMAS HIPOMANIÁCOS RECONHECIDOS] por um determinado período?

Codificar o número de episódios hipomaniacos

SCID – TRANSTORNOS DE HUMOR

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I

BF – SC-D1 - História de um ou mais Episódios Maníacos ou Mistos.

0 – não

1 – sim

BG – SC-D2 - Pelo menos um Episódio Maníaco ou Misto não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não

1 – sim

BH – SC-D3 - Pelo menos um Episódio Maníaco ou Misto não é melhor explicado por Tr. Esquizoafetivo e nem está sobreposto a Esquizofrenia, Tr. Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico SOE.

0 – não

1 – sim

BI – SC-D4 - Selecione o código diagnóstico baseado no episódio atual (ou mais recente) (quinto dígito baseado na gravidade).

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

BJ – SC-D5 - Pelo menos um Episódio Hipomaníaco não é devido aos efeitos fisiológicos de uma condição médica geral ou uso de substância (incluindo tratamento antidepressivo somático)

0 – não

1 – sim

BK – SC-D6 - Pelo menos um Episódio Depressivo Maior não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não

1 – sim

BL- SC-D7 - Jamais houve um Episódio Maníaco ou um Episódio Misto.

0 – não

1 – sim

BM – SC-D8 - Os Transtornos de Humor não são melhor explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico SOE.

0 – não

1 – sim

BN – SC - D9 – Especifique o episódio atual

CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

BO – SC-D1' - Sintomas Maníacos ou Hipomaníacos clinicamente significativos.

0 – não

1 – sim

BP – SC-D1'' - Não devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não

1 – sim

BQ – SC-D1''' - Indicar o tipo: Transtorno Ciclotímico ou Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

BR – SC-MD1 - Pelo menos um Episódio Depressivo Maior não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

- 0 – não
1 – sim

BS – SC-MD2 - Pelo menos um Episódio Depressivo Maior não é melhor explicado por Transtorno Esquizoafetivo, nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico SOE.

- 0 – não
1 – sim

BT – SC-MD3 - Jamais houve um Episódio Maníaco, um Episódio Misto, ou um Episódio Hipomaníaco.

- 0 – não
1 – sim

BU – SC-MD4 - Selecione o código diagnóstico baseado no número de episódios e severidade do episódio atual

BV – DIAGN.T.H. - Diagnóstico de Tr. De Humor

- 0 – controle
1 – TAB tipo I
2 – TAB tipo II
3 – ciclador rápido
4 – ciclotimia
5 – TAB Sem Outra Especificação
6 – Depressão Maior (unipolar)

BW – DUR.EP.A. - Duração do episódio atual (em meses)

- 0 – eutímia
1 – até um mês
2 – entre 1 e 2 meses

3 – entre 2 e 3 meses....

BX – IDADE.IN. - Idade de início da doença

BY – POL.P.EP. - Polaridade do primeiro episódio

- 0 – controle
- 1 – depressivo
- 2 – hipomaniaco
- 3 – maníaco
- 4 – misto

BZ – N.INT.PSI. - Número de internações psiquiátricas

CA – EST.TAB - Estadiamento Clínico do Transtorno Bipolar (Kapczinski ET AL.)

0 – não bipolar.

1 - Estágio I – TAB com períodos bem definidos de eutimia sem sintomas interepisódicos.

2 – Estágio II – sintomas nos períodos interepisódicos são basicamente relacionados a co-morbidades.

3 – Estágio III - prejuízo marcante no funcionamento e cognição.

4 – Estágio IV - incapaz de viver de forma autônoma devido ao prejuízo cognitivo e funcional.

CB – DEP.RES. - Depressão de Tratamento resistente – Michael Thase – APENAS PARA PACIENTES QUE JÁ FIZERAM TRATAMENTO PARA DEPRESSÃO

0 – não resistente

1 – falha em uma tentativa adequada de uma classe de antidepressivo

2 – resistência ao estágio 1 + falha em uma tentativa adequada de outra classe de antidepressivos

3 – resistência ao estágio 2 + falha em tentativa adequada com antidepressivo tricíclico

4 – resistência ao estágio 3 + falha em tentativa adequada com IMAO

5 – resistência ao estágio 4 + resistência a ECT bilateral

99999 – não fez tratamento para depressão

HAMILTON – DEPRESSÃO

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- idéias 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 - identificação discreta à entrevista

2 - identificação 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, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

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 freqüência. 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 infreqüentes: 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 freqüência 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

BECK – DEPRESSÃO –

ATENÇÃO - no banco de dados deixar DO ITEM CT - BECK1. Tristeza ao item DN - BECK21. Perda de interesse sexual EM BRANCO!!!

COLUMBIA – SUICÍDIO

IDEAÇÃO SUICIDA

Faça as perguntas 1 e 2. Se as respostas para ambas forem negativas, passe para a seção "Comportamento Suicida". Se a resposta para a pergunta 2 for "sim", faça as perguntas 3, 4 e 5. Se a resposta para a pergunta 1 e/ou 2 for "sim", preencha a seção abaixo "Intensidade da ideação".

1. Desejo de estar morto/a

O/A paciente confirma ter pensamentos sobre o desejo de estar morto/a ou de não mais viver ou desejar dormir e nunca mais acordar.

Você desejou estar morto/a ou desejou poder dormir e nunca mais acordar?

DO - Col1a - Desejo de estar morto/a alguma vez na vida.

0 – não

1 – sim

DP - Col1b - Desejo de estar morto/a no último mês.

0 – não

1 – sim

2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos

Pensamentos suicidas não-específicos de querer pôr fim à vida / cometer suicídio (p. ex., "Eu pensei em me matar") sem ideia sobre como se matar / métodos associados, intenções ou planos durante o período de avaliação.

Você já pensou realmente em se matar?

DQ - Col2a - Pensamentos suicidas ativos não-específicos alguma vez na vida.

0 – não

1 – sim

DR - Col2b - Pensamentos suicidas ativos não-específicos no último mês.

0 – não

1 – sim

3. Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir

O/A paciente confirma pensamentos de suicídio e já pensou em pelo menos um método durante o período de avaliação. Isto difere de um plano específico com elaboração de detalhes de hora, lugar ou método (p .ex., pensou no método de se matar, porém sem um plano específico). Inclui pessoas que diriam, "Eu pensei em tomar uma overdose de remédio, mas nunca fiz um plano específico de quando, onde ou como eu a realizaria.....e eu nunca levaria isso adiante".

Você tem pensado em como poderia fazer isso?

DS - Col3a - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir alguma vez na vida.

0 – não
1 – sim

DT- Col3b - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir no último mês.

0 – não
1 – sim

4. Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico

Pensamentos suicidas ativos de se matar e o/a paciente relata ter alguma intenção de pôr esses pensamentos em prática, ao invés de "Eu tenho os pensamentos, mas eu, com certeza, não os levarei adiante".

Você teve esses pensamentos e teve alguma intenção de colocá-los em prática?

DU - Col4a - Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico durante a vida.

0 – não
1 – sim

DV - Col4b - Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico no último mês.

0 – não
1 – sim

5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

Pensamentos sobre se matar com detalhes do plano, totalmente ou parcialmente elaborados e o/a paciente tem alguma intenção de executá-lo.

Você já começou a elaborar ou já elaborou os detalhes de como se matar? Você pretende executar esse plano?

DW - Col5a - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção durante a vida.

0 – não
1 – sim

DX - Col5b - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção no último mês.

0 – não
1 – sim

INTENSIDADE DA IDEAÇÃO

As seguintes características devem ser avaliadas levando em consideração o tipo de ideação mais intenso (i.e. os itens 1 a 5 da seção anterior, sendo 1 o menos intenso e 5 o mais intenso). Pergunte o momento em que ele / ela estava se sentindo com maior tendência suicida.

DY - Col6a- Qual o tipo de ideação mais intenso durante a vida.

- 0 – nenhum
- 1 – Desejo de estar morto/a
- 2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos
- 3 - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir
- 4 – Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico
- 5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

DZ - Col6b- Qual o tipo de ideação mais intenso no último mês.

- 0 – nenhum
- 1 – Desejo de estar morto/a
- 2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos
- 3 - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir
- 4 – Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico
- 5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

Quantas vezes você teve esses pensamentos?

EA – Col7a – Frequência durante a vida.

- 0 – nunca
- 1 - Menos de uma vez por semana
- 2 - Uma vez por semana
- 3 - 2-5 vezes por semana
- 4 - Todos os dias ou quase todos os dias
- 5 - Muitas vezes por dia

EB – Col7b – Frequência no último mês.

- 0 – nunca
- 1 - Menos de uma vez por semana
- 2 - Uma vez por semana
- 3 - 2-5 vezes por semana
- 4 - Todos os dias ou quase todos os dias
- 5 - Muitas vezes por dia

Quando você tem esses pensamentos, quanto tempo eles duram?

EC – Col8a – Duração durante a vida.

- 0 – não se aplica
- 1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos
- 2 - Menos de 1 hora/algum tempo
- 3 - 1-4 horas / muito tempo
- 4 - 4-8 horas / a maior parte do dia
- 5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

ED – Col8b – Duração no último mês.

- 0 – não se aplica
- 1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos
- 2 - Menos de 1 hora/algum tempo
- 3 - 1-4 horas / muito tempo
- 4 - 4-8 horas / a maior parte do dia
- 5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

EE- Col9a – Controle durante a vida.

- 99999 – não se aplica
- 1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente
- 2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade
- 3 - Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade
- 4 - Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade
- 5 - É incapaz de controlar os pensamentos
- 0 - Não tenta controlar os pensamentos.

EF- Col9b – Controle no último mês.

- 99999 – não se aplica
- 1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente
- 2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade
- 3 - Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade
- 4 - Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade
- 5 - É incapaz de controlar os pensamentos
- 0 - Não tenta controlar os pensamentos.

Há coisas - algo ou alguém (p. ex., família, religião, dor da morte) - que o/a impediram de querer morrer ou de colocar em ação sua ideia de cometer suicídio?

EG – Col10a - Razões para não cometer suicídio durante a vida.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Essas razões, com certeza, o/a impediram de cometer suicídio
- 2 - Essas razões, provavelmente, o/a impediram
- 3 - Não tem certeza de que essas razões o/a impediram
- 4 - Essas razões, provavelmente, não o/a impediram
- 5 - Essas razões, com certeza, não o/a impediram

EH – Col10b - Razões para não cometer suicídio no último mês.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Essas razões, com certeza, o/a impediram de cometer suicídio
- 2 - Essas razões, provavelmente, o/a impediram
- 3 - Não tem certeza de que essas razões o/a impediram
- 4 - Essas razões, provavelmente, não o/a impediram
- 5 - Essas razões, com certeza, não o/a impediram

Que tipos de razão você teve para pensar em querer morrer ou se matar? Foi para acabar com o sofrimento ou pôr fim à maneira como você estava se sentindo (em outras palavras, você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo) ou foi para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas? Ou ambos?

EI – Col11a - Razões para ideação durante a vida.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 2 - Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 3 - Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento
- 4 - Sobretudo para acabar com o sofrimento
- 5 - Com certeza para acabar com o sofrimento

EJ – Col11b - Razões para ideação no último mês.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 2 - Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 3 - Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento
- 4 - Sobretudo para acabar com o sofrimento

5 - Com certeza para acabar com o sofrimento

COMPORTAMENTO SUICIDA

Um ato potencialmente autolesivo cometido com ao menos algum desejo de morrer, *como resultado da ação*. O comportamento foi, em parte, pensado como um método para se matar. A intenção não precisa ser de 100%. Se existe *qualquer* intenção / desejo de morrer associado ao ato, este pode ser considerado como uma tentativa de suicídio efetiva. **Não é necessário haver qualquer lesão ou ferimento**, apenas um potencial para lesionar ou ferir. Se a pessoa puxa o gatilho com a arma na boca, mas a arma está quebrada, e então não resulta em lesões, este ato é considerado como uma tentativa.

Inferindo intenção: Mesmo que a pessoa negue a intenção / o desejo de morrer, esta deve ser inferida clinicamente a partir do comportamento ou das circunstâncias. Por exemplo, a única intenção que se pode inferir de um ato altamente letal que, obviamente, não é um acidente, é a intenção de suicídio (p.ex., tiro na cabeça, pular da janela de um andar alto). Também se deve inferir intenção de morrer, se alguém nega esta intenção, mas pensa que o que fez poderia ser letal.

Você cometeu uma tentativa de suicídio? Você fez alguma coisa para se ferir?

Você fez alguma coisa perigosa que poderia ter matado você? O que você fez?

Você ___ como uma maneira de pôr fim à sua vida?

Você queria morrer (nem que fosse só um pouquinho) quando você ___?

Você estava tentando pôr um fim à sua vida quando você ___?

Ou Você pensou que era possível ter morrido com ___?

Ou você fez isso unicamente por outras razões / sem QUALQUER intenção de se matar (como para aliviar o estresse, sentir-se melhor, ganhar simpatia ou para fazer qualquer outra coisa acontecer)?
(Comportamento autolesivo sem intenção suicida)

EK – Col12a - Número de tentativas efetivas durante a vida.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

EL – Col12b - Número de tentativas efetivas nos últimos 5 anos.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

EM – Col13a - Comportamento autolesivo não suicida durante a vida

0 – não
1 – sim

EN – Col13b - Comportamento autolesivo não suicida nos últimos 5 anos.

0 – não
1 – sim

Tentativa interrompida:

Quando a pessoa é impedida (por uma circunstância externa) de iniciar o ato potencialmente autolesivo (*se não fosse por isso, uma tentativa efetiva teria ocorrido*).

Overdose: A pessoa tem pílulas na mão, mas é impedida de ingeri-las. Uma vez que ela tenha ingerido qualquer quantidade de pílulas, o ato se torna uma tentativa e não uma tentativa interrompida. Tiro: a pessoa tem uma arma apontada para si, a arma é retirada por outra pessoa ou de alguma forma ela é impedida de puxar o gatilho. Uma vez que ela puxar o gatilho, mesmo que a arma não dispare é considerado como uma tentativa. Pular: A pessoa está pronta para pular, é agarrada e retirada da beirada. Enforcamento: A pessoa tem um laço em torno do pescoço, mas ainda não começou a se enforcar - é impedida de fazer isso.

Houve alguma vez em que começou a fazer alguma coisa para pôr fim à sua vida, mas alguém ou alguma coisa o/a impediu antes que você realmente fizesse algo?

EO – Col14a - Número de tentativas interrompidas durante a vida.0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2.... **EP – Col14b - Número de tentativas interrompidas nos últimos 5 anos.**0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2.... **Tentativa abortada:**

Quando a pessoa começa a dar os primeiros passos em direção a uma tentativa de suicídio, mas para antes de realmente se engajar em qualquer comportamento autodestrutivo. Os exemplos são parecidos com os de tentativas interrompidas, exceto pelo fato da pessoa parar sozinha, em vez de ser parada por alguma outra coisa.

Houve alguma vez em que você começou a fazer alguma coisa para tentar pôr fim à sua vida, mas você mesmo/a parou antes de efetuar a ação?

EQ – Col15a - Número de tentativas abortadas durante a vida.0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2.... **ER – Col15b - Número de tentativas abortadas nos últimos 5 anos.**0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2.... **Atos ou comportamentos preparatórios:**

Atos ou preparação tendo em vista uma tentativa de suicídio iminente. Isso pode incluir qualquer coisa além de uma verbalização ou pensamento, tal como planejar um método específico (p. ex., comprar pílulas, adquirir uma arma) ou preparar-se para a morte por suicídio (p. ex., desfazer-se de coisas, escrever um bilhete suicida).

Você deu algum passo em direção a cometer uma tentativa de suicídio ou a preparar-se para se matar (tal como reunir pílulas, adquirir uma arma, dar pertences de valor ou escrever um bilhete suicida)?

ES – Col16a - Atos ou comportamentos preparatórios durante a vida.0 – não
1 – sim**ET – Col16b - Atos ou comportamentos preparatórios nos últimos 5 anos.**0 – não
1 – sim**EU – Col17 - Comportamento suicida durante o período de avaliação nos últimos 30 dias.**0 – não
1 – sim**Responder somente para tentativas efetivas****EV – Col18a - Letalidade efetiva / Danos físicos da tentativa mais letal**

0 - Ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves

1 - Danos físicos leves (p .ex., letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses)

- 2 - Danos físicos moderados; necessidade de cuidados médicos (p. ex., consciente, porém sonolento/a, um tanto responsivo/a, queimaduras de segundo grau, sangramento de vasos importantes).
- 3 - Danos físicos relativamente graves; necessidade de hospitalização e provavelmente de cuidados intensivos (p. ex., coma com reflexos intactos, queimaduras de terceiro grau em menos de 20% do corpo, perda excessiva de sangue, porém recuperável, fraturas extensas).
- 4 - Danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (p. ex., coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais).

EW – Col18b - Letalidade potencial: Responder somente se letalidade efetiva = 0 da tentativa mais letal. (potential lethality: only answer if if actual lethality = 0)

- 0 - Comportamento sem probabilidade de acarretar lesão (behavior not likely to result in injury)
- 1 - Comportamento com probabilidade de acarretar lesão, mas não de causar morte (behavior likely to result in injury but not likely to cause death)
- 2 - Comportamento com probabilidade de acarretar morte apesar da existência de assistência médica (behavior likely to result in death despite available medical care)

YOUNG – MANIA

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, auto confiante, 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 idéias 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 sócio-cultural do paciente, mas questionáveis
- 4- Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócioeconômica 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.

Seção de ansiedade

SCID PARA TRANSTORNO DE PÂNICO

Você já teve um ataque de pânico, no qual você repentinamente ficou assustado ou ansioso ou desenvolveu vários sintomas físicos?

SE SIM: Esses ataques sempre vêm completamente de forma inesperada - em situações nas quais você não esperava ficar nervoso ou desconfortável?

SE NÃO ESTIVER CLARO: Quantos desses ataques você já teve? (Pelo menos dois?)

FI – SC-F1 - Ataques de Pânico recorrentes e inesperados (critério A)

- 0 – não
- 1 – sim

Se **F1** for codificado como “-” (isto é, não há ataques recorrentes e inesperados), vá para **F25** (verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Após alguns desses ataques... Você ficou preocupado achando que havia algo terrível com você, como se estivesse tendo um ataque cardíaco ou estivesse ficando louco? (Por quanto tempo você se preocupou? Pelo menos por um mês?)

Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma (ou mais) das seguintes características: (critério A)

FJ – SC-F2b - preocupação acerca das implicações do ataque ou suas consequências (por ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, "ficar louco")

- 0 – não
- 1 – sim

SE NÃO: Você ficou muito preocupado se teria outro ataque? (Por quanto tempo você se preocupou? Pelo menos por um mês?)

FK – SC-F2a - preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais

- 0 – não
- 1 – sim

SE NÃO: Você fez algo diferente por causa desses ataques, como evitar certos lugares ou não sair sozinho? (E quanto a evitar certas atividades, como exercitar-se? E quanto a procurar estar sempre próximo a um banheiro ou a uma saída?)

FL– SC-F2c - uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques

- 0 – não
1 – sim

Se **F2** for codificado como “-” (isto é, não há preocupação persistente acerca dos ataques ou de suas implicações e não há mudança no estilo de vida), vá para **F25** (verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Quando foi o último ataque significativo? Qual foi a primeira coisa que você notou? E depois? SE NÃO SOUBER: Todos os sintomas vieram de repente? SE SIM: Quanto tempo passou entre o início do ataque e os sintomas tornarem-se realmente ruins? (Menos que 10 minutos?)

FM- SC-F3 – os sintomas do ataque de pânico desenvolvem-se abruptamente e atingem um pico dentro de 10 minutos.

- 0 – não
1 – sim

Se **F3** for codificado como “-” (isto é, os sintomas não se desenvolveram abruptamente ou não alcançaram um pico dentro de 10 minutos), vá para **F25**(verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

*Durante esse ataque...
...o seu coração acelerou, bateu forte ou falhou em algumas batidas?*

FN – SC-F4 - (1) palpitações ou ritmo cardíaco acelerado

- 0 – não
1 – sim

...você suave?

FO – SC-F5 - (2) sudorese

- 0 – não
1 – sim

...você teve tremores ou estremecimentos?

FP - SC-F6 - (3) tremores ou abalos

- 0 – não
1 – sim

...você teve falta de ar? (Teve dificuldades de respirar?)

FQ – SC-F7 - (4) sensações de falta de ar ou sufocamento

- 0 – não
1 – sim

...parecia que você estava asfixiado?

FR – SC-F8 - (5) sensações de asfixia

0 – não
1 – sim

...você sentiu dor ou pressão no peito?

FS – SC-F9 - (6) dor ou desconforto torácico

0 – não
1 – sim

...você teve náuseas ou mal-estar no estômago ou sensação de que teria uma diarreia?

FT –SC- F10 - (7) náusea ou desconforto abdominal

0 – não
1 – sim

...você se sentiu tonto, sem equilíbrio, ou que iria desmaiar?

FU – SC-F11 - (8) sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio

0 – não
1 – sim

...as coisas ao seu redor pareciam estranhas ou você se sentia longe delas ou como se estivesse separado de uma parte do seu corpo?

FV - SC-F12 - (9) desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)

0 – não
1 – sim

...você teve medo de ficar louco ou de perder o controle?

FW – SC-F13 - (10) medo de perder o controle ou enlouquecer

0 – não
1 – sim

...você teve medo de morrer?

FX – SC- F14 - (11) medo de morrer

0 – não
1 – sim

...você teve formigamentos ou dormências em alguma parte do seu corpo?

FY – SC-F15 - (12) parestesias (anestesia ou sensações de formigamento)

0 – não
1 – sim

...você teve ondas de calor ou de frio?

FZ – SC-F16 - (13) calafrios ou ondas de calor

0 – não
1 – sim

GA- SC-F17 - PELO MENOS QUATRO DE F4-F16 SÃO CODIFICADOS COMO 1-SIM

0 – não
1 – sim

Se **F17** for codificado como “-” (isto é, três ou menos sintomas de ataque de pânico estão presentes), vá para **F25** (verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?
Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio?
SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando?
Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?

GB – SC-F18 - Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo) – critério C

0 – não
1 – sim

GC – SC-F19 - Os Ataques de Pânico não são melhor explicados por outro transtorno mental, como Fobia Social, Fobia Específica, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós- Traumático ou Transtorno de Ansiedade de Separação.

0 – não
1 – sim

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DE PÂNICO COM AGORAFOBIA

SE NÃO FOR ÓBVIO NA REVISÃO GERAL.: Existem situações que deixam você nervoso por temer que poderia ter um ataque?

SE SIM: Fale-me sobre isso...

SE NÃO PUDER ESPECIFICAR: E quanto a...ficar desconfortável se você está há uma certa distância de casa? ...estar num lugar com muitas pessoas como numa loja cheia, cinema ou restaurante?
...permanecer em uma fila? ...estar em uma ponte? ...usar transporte público – como ônibus, trem ou metrô - ou dirigir um carro?

GD- SC-F20 - (1) Ansiedade acerca de estar em locais ou situações de onde possa ser difícil (ou embaraçoso) escapar ou onde o auxílio pode não estar disponível, na eventualidade de ter um Ataque de Pânico inesperado ou predisposto pela situação, ou sintomas tipo pânico.

0 – não
1 – sim

Se **F20** for codificado como “-” (isto é, não há ansiedade acerca de estar em locais associados com ataque de pânico), vá para **F24**.

GE – SC-F21 - (2) As situações agorafóbicas são evitadas (por ex., viagens são restringidas) ou suportadas com acentuado sofrimento ou com ansiedade acerca de ter um Ataque de Pânico ou sintomas tipo pânico, ou exigem companhia.

0 – não
1 – sim

Se **F21** for codificado como “-” (isto é, as situações agorafóbicas não são evitadas e não há sofrimento), vá para **F24**.

GF – SC-F22 – (3) A ansiedade ou esquia agorafóbica não é melhor explicada por um outro transtorno mental, como Fobia Social, Fobia Específica, TOC, TEPT ou Transtorno de Ansiedade de Separação.

0 – não
1 – sim

Se **F22** for codificado como “-” (isto é, esquia é melhor explicada por um outro transtorno mental), vá para **F24**.

SE NÃO SOUBER: Você teve [ATAQUES DE PÂNICO OU SINTOMAS DE AGORAFOBIA] no último mês?

GG- SC-F23 - AGORAFOBIA ESTÁ PRESENTE COM TRANSTORNO DE PÂNICO. (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE PÂNICO COM AGORAFOBIA)

0 – não
1 – sim

GH – SC-F24 - AGORAFOBIA NÃO ESTÁ PRESENTE COM TRANSTORNO DE PÂNICO (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DO PÂNICO SEM AGORAFOBIA)

0 – não
1 – sim

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Agora eu gostaria de lhe perguntar se você já foi incomodado por pensamentos que não faziam sentido e que voltavam à sua cabeça, mesmo se você tentasse evitá-los.(Como eram eles?)

SE O PACIENTE NÃO ESTIVER CERTO DO SIGNIFICADO:

...Pensamentos ruins como machucar realmente alguém, mesmo não querendo fazê-lo, ou ser contaminado por germes ou sujeiras?

GI – SC-F25 - (1) pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento.

0 – não
1 – sim

Se **F25** for codificado como “-” (isto é, não há pensamentos recorrentes que são intrusivos e inadequados), vá para **F30**.

GJ – SC-F26 - (2) os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real

0 – não
1 – sim

Se **F26** for codificado como “-” (isto é, os pensamentos são meras preocupações com problemas da vida real), vá para **F30**.

Quando você tinha esses pensamentos, você tentava de todas as maneiras tirá-los de sua cabeça? (O que você tentava fazer?)

GK – SC-F27 - (3) a pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação.

0 – não
1 – sim

Se **F27** for codificado como “-” (isto é, não tenta ignorar ou suprimir os pensamentos), vá para **F30**.

SE NÃO ESTIVER CLARO: De onde você achava que esses pensamentos vinham?

GL – SC-F28 - (4) a pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente.

0 – não
1 – sim

Se **F28** for codificado como “-” (isto é, a pessoa sente que os pensamentos são impostos a partir de fora), vá para **F30**.

GM – SC-F29 - OBSESSÕES: (1), (2), (3) E (4) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (F25 – F 28 são 1)

0 – não
1 – sim

Já houve alguma coisa que você tinha que fazer repetidamente e não podia deixar de fazer, como lavar as mãos várias vezes, contar até um certo número, ou checar algo várias vezes até ter certeza de que tinha feito certo? (O que você tinha que fazer?)

GN – SC-F30 - (1) comportamentos repetitivos ou atos mentais que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas.

0 – não
1 – sim

Se **F30** for codificado como “-” (isto é, não há comportamentos repetitivos ou atos mentais em resposta a obsessão ou de acordo com regras), vá para **F33**.

SE NÃO ESTIVER CLARO: Por que você tinha que fazer [ATO COMPULSIVO]? O que aconteceria se você não fizesse isso?

SE NÃO ESTIVER CLARO: Quantas vezes você tinha que fazer [ATO COMPULSIVO]? Quanto tempo do dia você gastava fazendo isso?

GO – SC-F31 - (2) os comportamentos ou atos mentais visam a prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm uma conexão realista com o que visam a neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos.

0 – não
1 – sim

Se **F31** for codificado como “-” (isto é, comportamentos ou atos não visam prevenir sofrimento ou algum evento temido e não são excessivos), vá para **F33**.

GP – SC-F32 - COMPULSÕES (1) e (2) SÃO “+” (F30 e F31 são codificadas como 1)

0 – não
1 – sim

GQ – SC-F33 - A. Obsessões ou compulsões (F 29 ou F 32 são codificadas como 1)

0 – não
1 – sim

Se **F33** for codificado como “-” (isto é, nem obsessões nem compulsões estão presentes), vá para **F39** (verifique *Transtorno de Estresse Pós-Traumático*).

Você (pensava em [PENSAMENTOS OBSESSIVOS] / fazia [ATOS COMPULSIVOS] mais do que deveria (ou faria sentido)?

SE NÃO: E quanto à época em que esse problema começou?

GR – SC-F34 - B. Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconheceu que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais.

0 – não
1 – sim

Se **F34** for codificado como “-” (isto é, nunca reconheceu que obsessões ou compulsões são irracionais), vá para **F39**.

Quais efeitos que essa [OBSESSÃO OU COMPULSÃO] teve na sua vida? (Você se incomodava muito com [OBSESSÃO OU COMPULSÃO]? Quanto tempo você gastava com [OBSESSÃO OU COMPULSÃO]?)

GS – SC-F35 - C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo (tomam mais de 1 hora por dia) ou interferem significativamente na rotina, funcionamento ocupacional (ou acadêmico), atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.

0 – não
1 – sim

Se **F35** for codificado como “-” (isto é, obsessões e compulsões não são clinicamente significativas), vá para **F39**.

GT – SC-F36 - D. Se um outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele.

- 0 – não
1 – sim

Se **F36** for codificado como “-” (isto é, o conteúdo das obsessões e compulsões é restrito a outro transtorno do Eixo I), vá para **F39**.

Um pouco antes do começo das [OBSESSÕES OU COMPULSÕES] você estava usando drogas ou remédios? Um pouco antes das [OBSESSÕES OU COMPULSÕES] iniciarem-se, você estava doente fisicamente?

GU – SC-F37 - E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral.

- 0 – não
1 – sim

Se **F37** for codificado como “-” (isto é, as obsessões e compulsões são devidas a uma condição médica geral ou substância), vá para **F39**.

SE NÃO SOUBER: Você teve [OBSESSÕES OU COMPULSÕES] no mês passado?

GV – SC-F38 – CRITÉRIOS A, B, C, D e E SÃO “+” (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TOC)

- 0 – não
1 – sim

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Algumas coisas que acontecem com as pessoas são extremamente perturbadoras - coisas como estar em uma situação ameaçadora à vida, como um desastre grave, acidente muito sério ou incêndio; ser fisicamente agredido ou violentado sexualmente, ver outra pessoa ser assassinada ou morrer, ser gravemente ferido, ou receber a notícia sobre algo terrível que aconteceu a alguém que é próximo a você. Alguma vez durante a sua vida, algo deste tipo aconteceu com você?

SE ALGUM EVENTO É CITADO: Às vezes essas coisas ficam voltando à cabeça em pesadelos, lampejos ou pensamentos que a pessoa não consegue se livrar. Isso já aconteceu com você?

SE NÃO: E quanto a ficar muito transtornado em uma situação que lhe lembrava uma dessas coisas terríveis?

GW- SC-F39 - História positiva para evento traumático

- 0 – não
1 – sim

Se não há eventos citados ou a resposta para ambas as perguntas acima é não, encerre SCID.

PARA AS PERGUNTAS SEGUINTEs, FOCALIZE NO(S) EVENTO(S) TRAUMÁTICO(S) MENCIONADO(S) NA QUESTÃO ACIMA.

SE MAIS DE UM TRAUMA É RELATADO: Quais dessas situações você acha que mais lhe afetou?

GX – SC-F40 - A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes: a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi

confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros.

0 – não
1 – sim

Se **F40** for codificado como “-” (isto é, nenhum estressor qualificante), encerre SCID.

SE NÃO ESTIVER CLARO: Como você reagiu quando [TRAUMA] aconteceu? (Você ficou com muito medo ou se sentiu aterrorizado ou impotente?)

GY – SC-F41 - (2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror.

0 – não
1 – sim

Se **F41** for codificado como “-” (isto é, a pessoa não reagiu com medo, impotência ou horror), encerre SCID.

Agora eu gostaria de perguntar sobre formas específicas de como isso possa ter afetado você.
Por exemplo...

...você pensava sobre [TRAUMA] quando você não queria ou pensamentos sobre [TRAUMA] vinham subitamente quando você não queria?

GZ – SC-F42 - B. O evento traumático é persistentemente revivido em uma (ou mais) das seguintes maneiras: (1) recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções.

0 – não
1 – sim

...e quanto a ter sonhos sobre [TRAUMA]?

HA – SC-F43 - (2) sonhos aflitivos e recorrentes com o evento.

0 – não
1 – sim

...e quanto a agir ou sentir como se estivesse de volta na situação?

HB – SC-F44 - (3) agir ou sentir como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (inclui um sentimento de revivência da experiência, ilusões, alucinações e episódios de flashbacks dissociativos, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado).

0 – não
1 – sim

...e quanto a ficar muito transtornado quando alguma coisa lembra [TRAUMA]?

HC – SC-F45 - (4) sofrimento psicológico intenso quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.

0 – não
1 – sim

...e quanto a ter sintomas físicos - como ficar molhado de suor, respirar com dificuldade ou sentir o coração bater forte ou acelerado?

HD – SC-F46 - (5) reatividade fisiológica na exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.

0 – não
1 – sim

HE – SC-F47 - PELO MENOS UM SINTOMA “B” É CODIFICADO COMO “+” (F42 – F46 é 1)

0 – não
1 – sim

Se **F47** for codificado como “-” (isto é, nenhum sintoma “B” é “+”), encerre SCID.

Desde [TRAUMA]...você fez um esforço especial para evitar pensar ou falar sobre o que aconteceu?

HF – SC-F48 - C. Esquiva persistente de estímulos associados com o trauma e entorpecimento da responsividade geral (não presente antes do trauma), indicados por três (ou mais) dos seguintes quesitos: (1) esforços no sentido de evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas com o trauma.

0 – não
1 – sim

...você se afastou das coisas ou pessoas que lembravam do [TRAUMA]?

HG – SC-F49 - (2) esforços no sentido de evitar atividades, locais ou pessoas que ativem recordações do trauma.

0 – não
1 – sim

...você consegue recordar alguma parte importante do que aconteceu?

HH – SC-F50 - (3) incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma.

0 – não
1 – sim

...você ficou muito menos interessado em fazer coisas que costumam ser importantes para você, como ver amigos, ler livros, ou assistir televisão?

HI – SC-F51 - (4) redução acentuada do interesse ou da participação em atividades significativas

0 – não
1 – sim

...você se sentiu afastado ou distante dos outros?

HJ – SC-F52 - (5) sensação de distanciamento ou afastamento em relação a outras pessoas

0 – não
1 – sim

...você se sentiu “entorpecido” ou como se fosse incapaz de ter sentimentos sobre qualquer coisa ou sentimentos de carinho por alguém?

HK – SC-F53 - (6) faixa de afeto restrita (por ex., incapacidade de ter sentimentos de carinho)

0 – não
1 – sim

...você observou uma mudança no jeito que você pensa ou nos planos para o futuro?

HL – SC-F54 - (7) sentimento de um futuro abreviado (por ex., não espera ter uma carreira profissional, casamento, filhos ou um período normal de vida).

0 – não
1 – sim

HM – SC-F55 - PELO MENOS TRÊS SINTOMAS “C” SÃO CODIFICADOS COMO “+” (F48 – F54 são codificados como 1)

0 – não
1 – sim

Se **F55** for codificado como “-” (isto é, menos que três sintomas “C” são codificados como “+”), encerre SCID.

Desde [TRAUMA]... ..você teve problemas de sono? (Que tipo de problema?)

HN – SC-F56 - D. Sintomas persistentes de excitabilidade aumentada (não presentes antes do trauma), indicados por dois (ou mais) dos seguintes quesitos: (1) dificuldade em conciliar ou manter o sono

0 – não
1 – sim

...você tem estado incomumente irritável? E quanto a crises de raiva?

HO – SC-F57 - (2) irritabilidade ou surtos de raiva

0 – não
1 – sim

...você teve dificuldades de concentração?

HP – SC-F58 - (3) dificuldade em concentrar-se

0 – não
1 – sim

...você fica alerta ou de guarda mesmo quando não há razão?

HQ –SC- F59 - (4) hipervigilância

0 – não
1 – sim

...você tem sobressaltados ou se assusta facilmente, com barulhos inesperados, por exemplo?

HR – SC-F60 - (5) resposta de sobressalto exagerada

0 – não
1 – sim

**HS – SC-F61 -PELO MENOS DOIS SINTOMAS “D” SÃO CODIFICADOS COMO “+”
(F 56 – 60 são codificados como 1)**

0 – não
1 – sim

Se **F61** for codificado como “-” (isto é, menos que dois sintomas “D” são codificados como “+”), encerre SCID.

Por quanto tempo esses problemas, como [SINTOMAS DE TEPT] duraram?

HT – SC-F62- E. A duração da perturbação (sintomas dos Critérios B, C e D) é superior a 1 mês.

0 – não
1 – sim

Se **F62** for codificado como “-” (isto é, a duração é de 1 mês ou menos), encerre SCID.

HU – SC-F63 - F. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

0 – não
1 – sim

Se **F63** for codificado como “-” (isto é, a perturbação não é clinicamente significativa), encerre SCID.

SE NÃO SOUBER: Você teve [SINTOMAS CODIFICADOS COMO “+”] no mês passado?

HV – SC-F64 – CRITÉRIOS A, B, C, D, E e F SÃO CODIFICADOS COMO “+” (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TEPT)

0 – não
1 – sim

HW - TAG - Paciente tem diagnóstico de TAG?

0 – não
1 – sim

HX – F.SOC - Paciente tem diagnóstico de Fobia social?

0 – não
1 – sim

HY – F.ESP - Paciente tem diagnóstico de Fobia específica?

- 0 – não
- 1 – sim

Questionário Sobre Traumas na 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

IL – 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

ATENÇÃO – NO BANCO DE DADOS DEIXAR (IDATE ESTADO E IDATE TRAÇO) DO ITEM JB – ID-E-1 – Sinto-me calmo AO ITEM KO – ID-T-20 EM BRANCO!!!

Escala de ansiedade de Hamilton

Instruções: Esta lista de verificação é para auxiliar o clínico ou psiquiatra na avaliação de cada paciente de acordo com o seu grau de ansiedade e condição patológica. Preencha com o grau apropriado

KP – H.Ans.1 – Humor ansioso (Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

KQ – H.Ans.2 – Tensão (Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

KR – H.Ans.3 – Medos (De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. - avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

KS – H.Ans.4 – Insônia (Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KT- H.Ans.5 – Intelectual cognitivo (Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KU – H.Ans.6 – Humor Deprimido (Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KV – H.Ans.7 - Somatizações Motoras (Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KW – H.Ans.8 - Somatizações Sensoriais (Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KX – H.Ans.9 - Sintomas Cardiovasculares (Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio

- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KY – H.Ans.10 - Sintomas Respiratórios (Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KZ – H.Ans.11 – Sintomas Gastrointestinais (Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

LA – H.Ans.12 – Sintomas Genitourinários (Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc).

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

LB – H.Ans.13 – Sintomas autonômicos (Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

LC – H.Ans.14 – Comportamento durante a entrevista (Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos - tremores, remexer, cacoetes - franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

Seção de tabagismo

LD – Tabaco1 - Diagnóstico do paciente:

0 – nunca fumante

1 – não fumante – menos de 100 cigarros na vida

2 – diagnóstico atual de dependência do tabaco

3 – fumante sem uso há 6 meses ou mais (6 meses de abstinência)

LE – Tabaco2 - Com quantos anos você começou a fumar? **LF – Tabaco3 - Quantos cigarros fuma por dia?** **LG – Tabaco4 - Anos/Maço. (nºcigarros x anos fumando/20)** **LH – Tabaco5 - Quantas vezes você tentou parar de fumar?** **LI – Tabaco6 - Alguma vez na vida utilizou algum recurso para deixar de fumar?**

0 – não

1 – sim

LJ – Tabaco7 – Já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

LK – Tabaco8 - Já utilizou terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma) para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

LL – Tabaco9 – Já utilizou bupropiona para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

LM – Tabaco10 – Já utilizou vareniclina para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

LN – Tabaco11 – Já utilizou outros recursos para parar de fumar? (homeopatia, acupuntura....)

0 – não

1 – sim

LO – Tabaco12 - A última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo, em meses?

LP – Tabaco13 - Você convive com fumantes na sua casa?

- 0 – não
- 1 – sim

LQ – Tabaco14 - Tentou parar de fumar nos últimos 3 meses?

- 0 – não
- 1 – sim

Escala de Tolerância de Fagerström – Gravidade à Dependência de Nicotina**LR – FAGER 1 - Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?**

- 0 - Após 60 minuto
- 1 - Entre 31 a 60 minutos
- 2 - Entre 06 a 30 minutos
- 3 - Nos primeiros 5 minutos

LS – FAGER 2 - Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como em igrejas, bibliotecas, local de trabalho, shoppings, etc?

- 0 - Não
- 1 - Sim

LT – FAGER 3 - Qual cigarro do dia traz mais satisfação?

- 0 - Outros
- 1 - O primeiro da manhã

LU – FAGER 4 - Quantos cigarros você fuma por dia?

- 0 - Menos de 10
- 1 - De 11 a 20
- 2 - De 21a 30
- 3 - Mais de 31

LV – FAGER 5 - Você fuma mais pela manhã?

- 0 - Não
- 1 - Sim

LW – FAGER 6 - Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?

- 0 - Não
- 1 - Sim

Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS)

Por favor, dê sua nota de acordo com os últimos 7 dias:

LX- MINNE1 - Raiva, irritabilidade e frustração

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

LY - MINNE2 - Ansiedade e nervosismo

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

LZ – MINNE3 - Humor deprimido e tristeza

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MA – MINNE4 - Desejo e fissura para fumar

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MB – MINNE5 - Dificuldade de concentração

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MC – MINNE6 - Aumento do apetite, fome e ganho de peso

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MD - MINNE7 - Insônia, problemas de sono e acordar a noite

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

ME - MINNE8 - Incapacidade de relaxar

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MF - MINNE9 - Impaciência

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MG - MINNE10 – Obstipação

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MH - MINNE11 - Tontura

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MI - MINNE12 – Tosse

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MJ - MINNE13 - Pesadelo, sonhos

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MK - MINNE14 – Náusea

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

ML - MINNE15 - Nó na garganta

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

ASSIST – TABACO (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda ...)

MM –ASSITab1 - Na sua vida você já usou DERIVADOS DO TABACO?

- 0 – não
- 3 – sim

MN - ASSITab2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DERIVADOS DO TABACO?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

MO – ASSITab3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DERIVADOS DO TABACO?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

MP – ASSITab4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DERIVADOS DO TABACO resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

MQ – ASSITab5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DERIVADOS DO TABACO você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca

- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

MR – ASSITab6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DERIVADOS DO TABACO?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

MS – ASSITab7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DERIVADOS DO TABACO?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – ÁLCOOL (cerveja, vinho, destilados – pinga, uísque ...)

MT – ASSIAIc1 - Na sua vida você já usou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 – não e 3 – sim

MU – ASSIAIc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

MV – ASSIAIc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

MW – ASSIAIc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de BEBIDAS ALCOÓLICAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

MX – ASSIAIc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

MY – ASSIAIc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

MZ – ASSIAIc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – MACONHA (baseado, erva, haxixe ...)

NA – ASSIMac1 - Na sua vida você já usou MACONHA?

- 0 – não
- 3 – sim

NB – ASSIMac2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou MACONHA?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NC – ASSIMac3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir MACONHA?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

ND – ASSIMac4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de MACONHA resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NE – ASSIMac5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de MACONHA você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

NF – ASSIMac6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de MACONHA?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

NG – ASSIMac7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de MACONHA?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – COCAÍNA/CRACK (pó, pedra, branquinha, nuvem ...)

NH – ASSICoc1 - Na sua vida você já usou COCAÍNA/CRACK?

- 0 – não
- 3 – sim

NI – ASSICoc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou COCAÍNA/CRACK?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NJ – ASSICoc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir COCAÍNA/CRACK?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

NK – ASSICoc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de COCAÍNA/CRACK resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NL – ASSICoc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de COCAÍNA/CRACK você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

NM – ASSICoc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de COCAÍNA/CRACK?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

NN – ASSICoc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de COCAÍNA/CRACK?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – ESTIMULANTES (bolinhas, rebites ...)

NO – ASSIANf1 - Na sua vida você já usou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 – não
- 3 – sim

NP – ASSIANf2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NQ – ASSIANf3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

NR – ASSIANf4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NS – ASSIANf5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

NT – ASSIANf6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

NU – ASSIANf7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – INALANTES (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter ...)

NV – ASSI-Ina1 - Na sua vida você já usou INALANTES?

- 0 – não
- 3 – sim

NW – ASSI.Ina2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou INALANTES?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NX – ASSI.Ina3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir INALANTES?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

NY – ASSI.Ina4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de INALANTES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NZ – ASSI.Ina5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de INALANTES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

OA – ASSI.Ina6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de INALANTES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OB – ASSI.Ina7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de INALANTES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – HIPNÓTICOS E SEDATIVOS (remédios para dormir, diazepam, lorax ...)

OC – ASSIHip1 - Na sua vida você já usou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 – não
- 3 – sim

OD – ASSIHip2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

OE – ASSIHip3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

OF – ASSIHip4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

OG – ASSIHip5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

OH – ASSIHip6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OI – ASSIHip7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 - NÃO, nunca

- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST = DROGAS ALUCINÓGENAS (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)

OJ – ASSIAIu1 - Na sua vida você já usou DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 – não
3 – sim

OK – ASSIAIu2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 – nunca
2 – 1 a 2 vezes
3 – mensalmente
4 – semanalmente
6 – diariamente

OL – ASSIAIu3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 – nunca
3 – 1 a 2 vezes
4 – mensalmente
5 – semanalmente
6 – diariamente

OM – ASSIAIu4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DROGAS ALUCINÓGENAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
4 – 1 a 2 vezes
5 – mensalmente
6 – semanalmente
7 – diariamente

ON – ASSIAIu5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DROGAS ALUCINÓGENAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
5 – 1 a 2 vezes
6 – mensalmente
7 – semanalmente
8 – diariamente

OO – ASSIAIu6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 - NÃO, nunca

- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OP – ASSIALu7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OPIOIDES (heroína, morfina, metadona, coldeína ...)

OQ – ASSIOpi1 - Na sua vida você já usou OPIOIDES?

- 0 – não
- 3 – sim

OR – ASSIOpi2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OPIOIDES?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

OS– ASSIOpi3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OPIOIDES?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

OT – ASSIOpi4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OPIÓIDES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

OU – ASSIOpi5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OPIÓIDES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

OV – ASSIOpi6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OW – ASSIOpi7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OUTROS especificar: _____

OX – ASSIOut1 - Na sua vida você já usou OUTROS ?

0 – não e 3 – sim

OY – ASSIOut2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OUTROS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

OZ – ASSIOut3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OUTROS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

PA – ASSIOut4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OUTROS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

PB – ASSIOut5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OUTROS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca

- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

PC – ASSIOut6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

PD – ASSIOut7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

Seção de ISDA

PE- ISDA1 - Quantas Internações em hospital geral no último ano?

PF- ISDA2 - Sofreu de gripe nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PG – ISDA3 - Sofreu de alguma Infecção nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PH - ISDA4 - Sofreu de alguma alergia nos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PI – ISDA5 - Tem asma?

- 0 – não
- 1 – sim

PJ – ISDA6 - Tem atopia?

- 0 – não
- 1 – sim

PK- ISDA7 – Tem diabetes mellitus tipo II?

- 0 – não
- 1 – sim

PL – ISDA8 - Tem hipertensão arterial?

0 – não
1 – sim

PM – ISDA9 - Tem ou teve algum problema cardíaco (AVC, infarto ou angina)?

0 – não
1 – sim

PN – ISDA10 - Tem Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC?

0 – não
1 – sim

PO – ISDA11 - Tem dislipidemia?

0 – não
1 – sim

PP– ISDA12 - Teve câncer?

0 – não
1 – sim, especifique: _____

PQ - ISDA13 - Tem epilepsia/crise convulsiva?

0 – não
1 – sim

Seção de história familiar

Familiar de primeiro grau = pai, mãe, irmãos e filhos

PR – HFAM1 – Sua mãe fumou em sua gestação?

0 – não
1 – sim
99999 – não sei

PS – HFAM2 - Tabagismo em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PT – HFAM3 - Dependência de álcool em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PU - HFAM4 - Dependência de substância ilícita em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PV – HFAM5 - Depressão em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PW– HFAM6 - Transtorno Bipolar em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PX - HFAM7 - Tentativa de suicídio em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PY – HFAM8 – Esquizofrenia em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

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

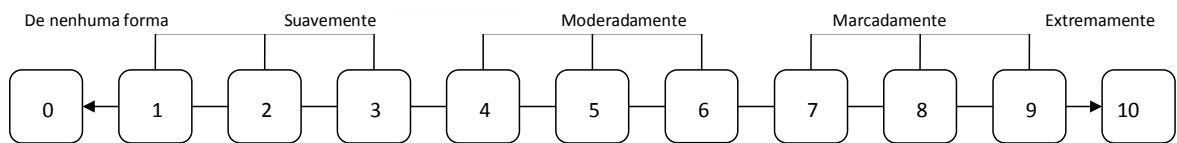
6 – Grave

7 - Extremamente grave

Escala de Incapacidade de Sheehan

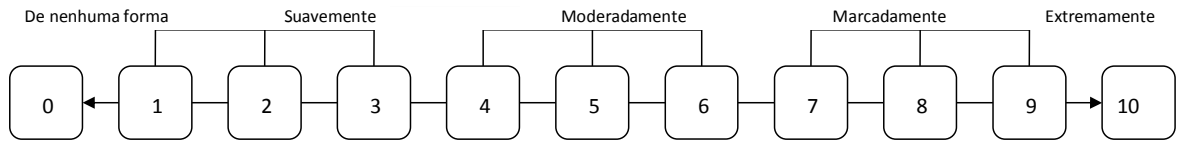
Trabalho/Escola

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



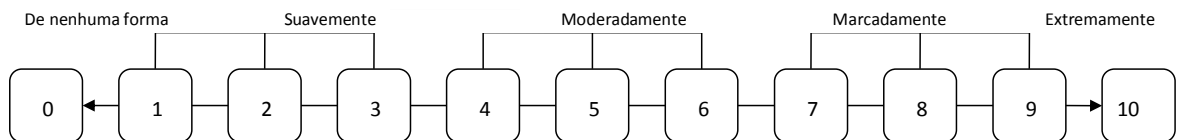
Vida Social

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 a):

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

IPAQ– International Physical Activity Questionnaire – versão 6

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

RF - IPAQ1a - Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades LEVES ou MODERADAS por pelo menos 10 minutos, que façam você suar POUCO ou aumentem LEVEMENTE sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

RG - IPAQ1b - Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA no total, em minutos?

RH - IPAQ2a – Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

RI - IPAQ2b - Nos dias em que você faz essas atividades por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total, em minutos, você gastou?

II - ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

RJ – IPAQII.1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

- 0 – Não
1 – Sim

RK – IPAQII.1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha?

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta, em minutos:

RL – IPACII.1c . Andando rápido

RM – IPACII.1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves

RN – IPACII.1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar

ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito *em casa* durante uma semana normal:

RO – IPACII.2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

RP – IPAQII.2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA, em minutos?

RQ – IPAQII.2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como varrer, rastelar, podar:

RR – IPAQII.2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto

tempo você gasta POR DIA, em minutos?

RS – IPAQII.2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço vigoroso ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

RT – IPAQII.2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA, em minutos?

ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

RU – IPAQ.3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RV – IPAQ.3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta caminhando?
(Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RW – IPAQ.3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

RX – IPAQ.3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

Dados antropométricos de Síndrome Metabólica

RY – SMe1 - Altura do paciente, em metros

RZ - SMe2 - Peso em Quilogramas

SA – SMe3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg

SB – SMe4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg

SC – SMe5 - Frequência Cardíaca

SD – SMe6 - Circunferência Abdominal, em centímetros

SE – Mono% - Monóxido de carbono em %

SF – Monoppm – Monóxido de carbono em p.p.m.

Seção com uso de medicações**SG - Med1 - Uso atual de antidepressivos?**

0 – não e 1 – sim

SH - Med2 - Uso passado de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SI - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SJ - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?

0 – não e 1 – sim

SK - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?

0 – não e 1 – sim

SL - Med6 - Período livre de antipsicóticos em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SM - Med7 – Uso atual de lítio?

0 – não e 1 – sim

SN - Med8 - Uso passado de lítio?

0 – não e 1 – sim

SO - Med9 - Período livre de lítio em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SP – Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SQ – Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SR – Med12 - Período livre de estabilizadores de humor em semanas0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas **SS - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?**

0 – não e 1 – sim

ST – Med14 - Uso atual de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SU – Med15 - Uso passado de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SU – Med15 - Uso passado de sedativos?
0 – não e 1 – sim

SU – Med15 - Uso passado de sedativos?
0 – não e 1 – sim

SV – Med16 - Período livre de sedativos em semanas

0 – não e 1 – sim

SW – Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SX – Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SY – Med19 - Período livre de anti-hipertensivos em semanas

SZ – Med20 - Uso atual de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TA – Med21 - Uso passado de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TB – Med22 - Período livre de antidiabéticos

TC – Med23 - Uso atual de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TD – Med24 - Uso passado de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TE – Med25 - Período livre de aspirina

TF – Med26 - Uso atual de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TG – Med27 - Uso passado de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TH – Med28 - Período livre de estatinas em semanas

TI – Med29 - Uso atual de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TJ – Med30 - Uso passado de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TK – Med31 - Período livre de hormônios em semanas

TL – Med32 - Uso atual de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TM – Med33 - Uso passado de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TN– Med34 - Período livre de ômega – 3 em semanas

TO – Med35 - Uso atual de antioxidantes? (NAC, ácido fólico, co-enzima Q10, cúrcuma, complexo de antioxidantes)

0 – não e 1 – sim

TP – Med36 - Uso passado de antioxidantes?

0 – não e 1 – sim

TQ – Med37 - Período livre de antioxidantes em semanas

TR – Med38 - Uso atual de de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TS – Med39 - Uso passado de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TT – Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

TU – Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TV – Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TW– Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

TX– Med44 - Uso atual de AINE (antiinflamatório não-esteróide)?

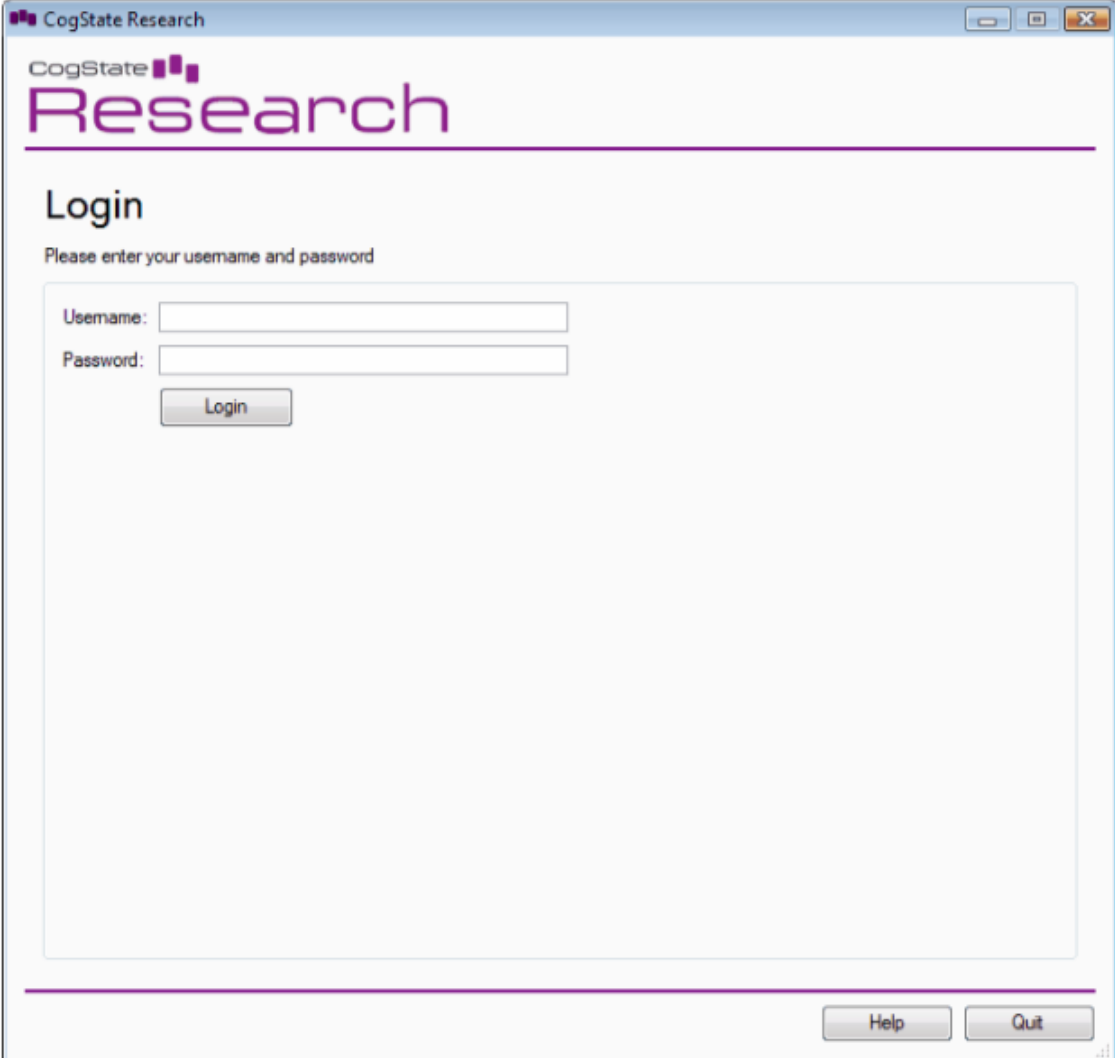
0 – não e 1 – sim

TY – Med45 - Uso passado de AINE (antiinflamatório não-esteróide)?

0 – não e 1 – sim

TZ – Med46 - Período livre de AINE (antiinflamatório não-esteróide)

ANEXO 5. SOFTWARE PARA COLETA DE DADOS COGNITIVOS – TELA INICIAL E INTERFACE GERAL DO SOFTWARE



The image shows a screenshot of the CogState Research software interface. The window title is "CogState Research". The main heading is "CogState Research" in a purple font, with a horizontal line below it. The section is titled "Login" in a large black font. Below the title, it says "Please enter your username and password". There are two input fields: "Username:" and "Password:". Below the "Password:" field is a "Login" button. At the bottom right of the window, there are two buttons: "Help" and "Quit".

CogState Research

CogState Research

Login

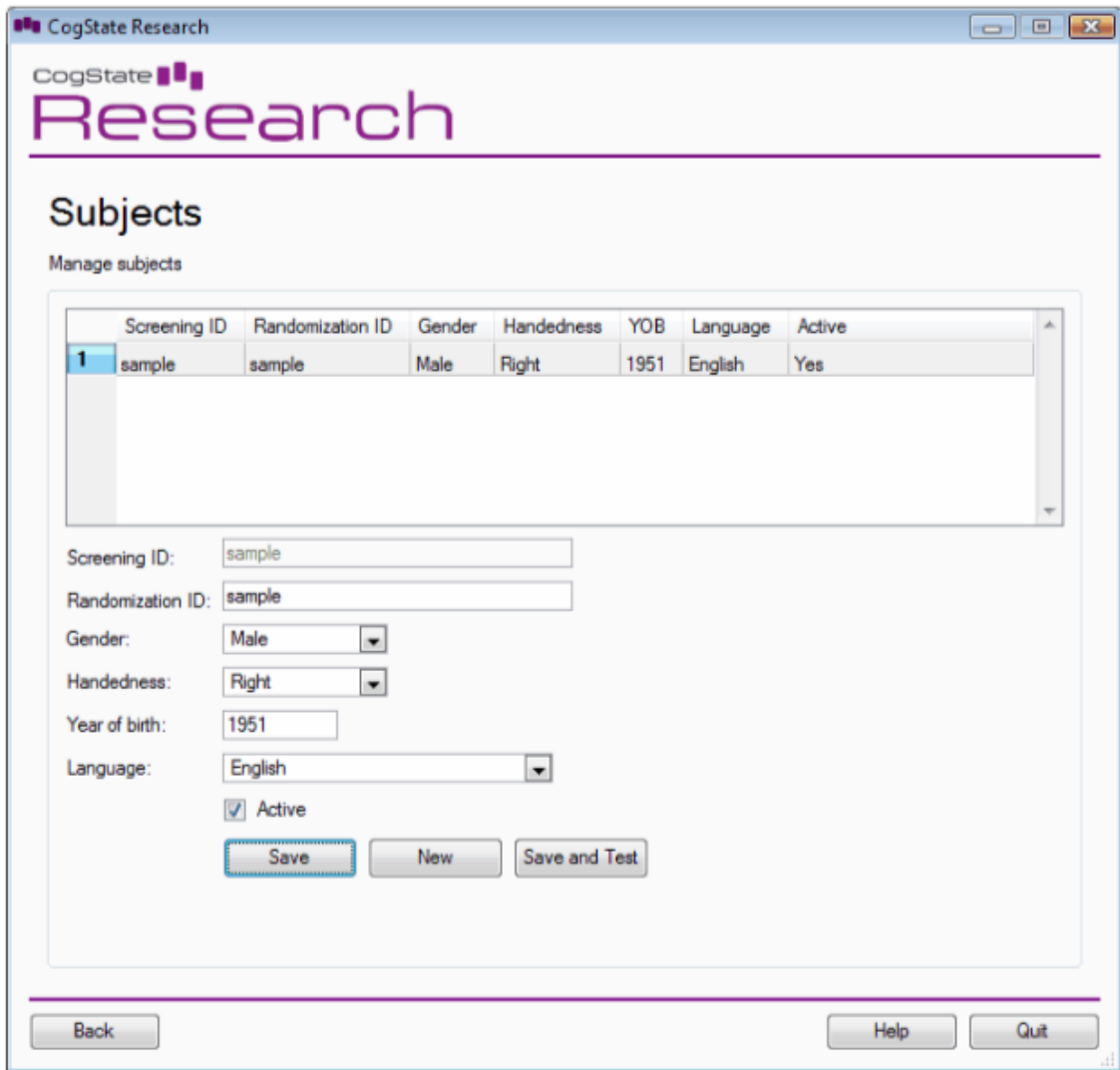
Please enter your username and password

Username:

Password:

Login

Help Quit

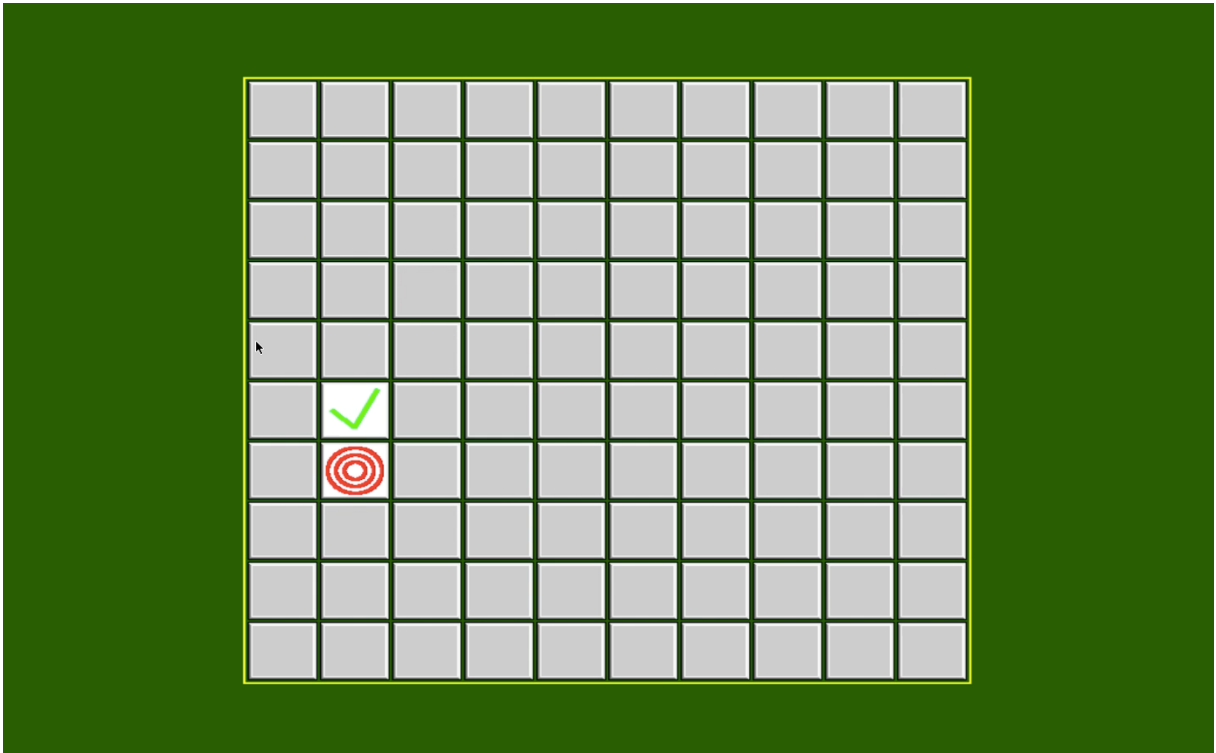


ANEXO 6. SOFTWARE PARA COLETA DE DADOS COGNITIVOS (TELA INICIAL DOS SUBTESTES)

Velocidade de Processamento

Groton Maze Test (GMCT)

Clicar sobre células de uma tabela de modo a perseguir o alvo quando este é alcançado.



Velocidade de Processamento

Detection Test (DET)

Clicar sobre as cartas apresentadas o mais breve possível após virarem.



Atenção

Detection Test (DET)

Determinar se a carta apresentada no é vermelha ou preta o mais rápido possível e apertar o botão correto.



Memória de trabalho

One-back Task (ONB)

Determinar se a carta atual é igual à última carta apresentada no teste.

Two-back Task (ONB)

Determinar se a carta atual é igual à penúltima carta apresentada no teste.



Memória visual

One card learning Task (OCL)

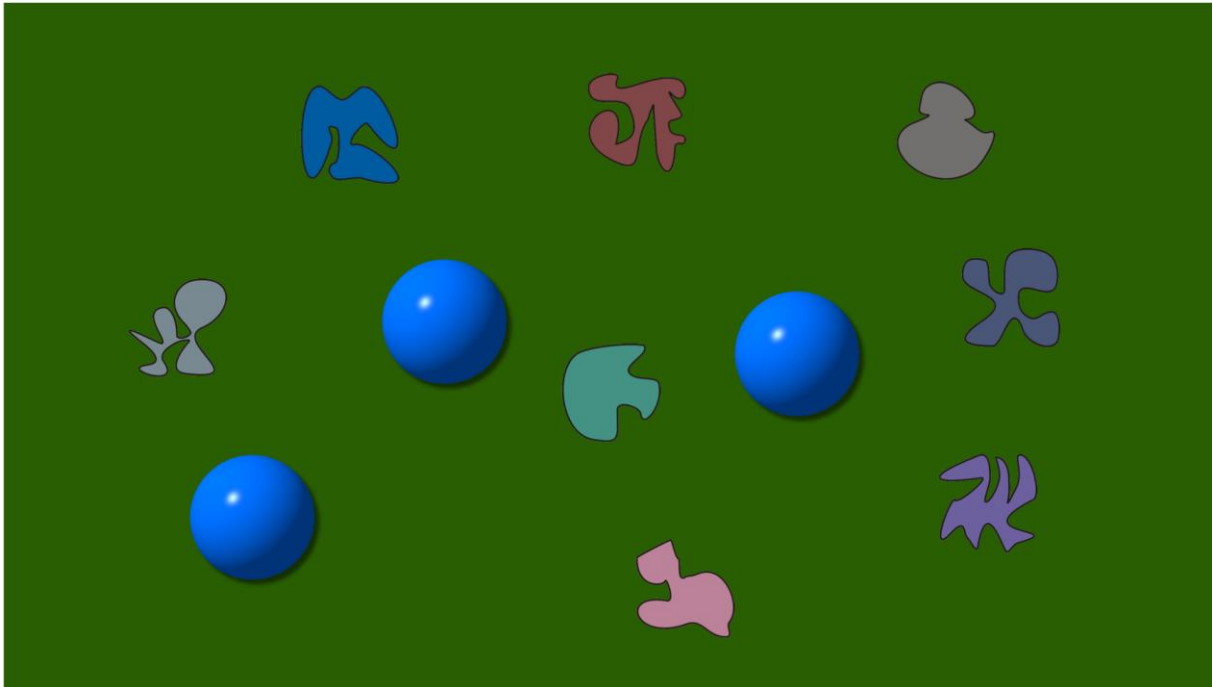
Determinar se a carta apresentada já foi visualizada anteriormente no mesmo subteste.



Memória visual

Continuous Paired associate (CPAL)

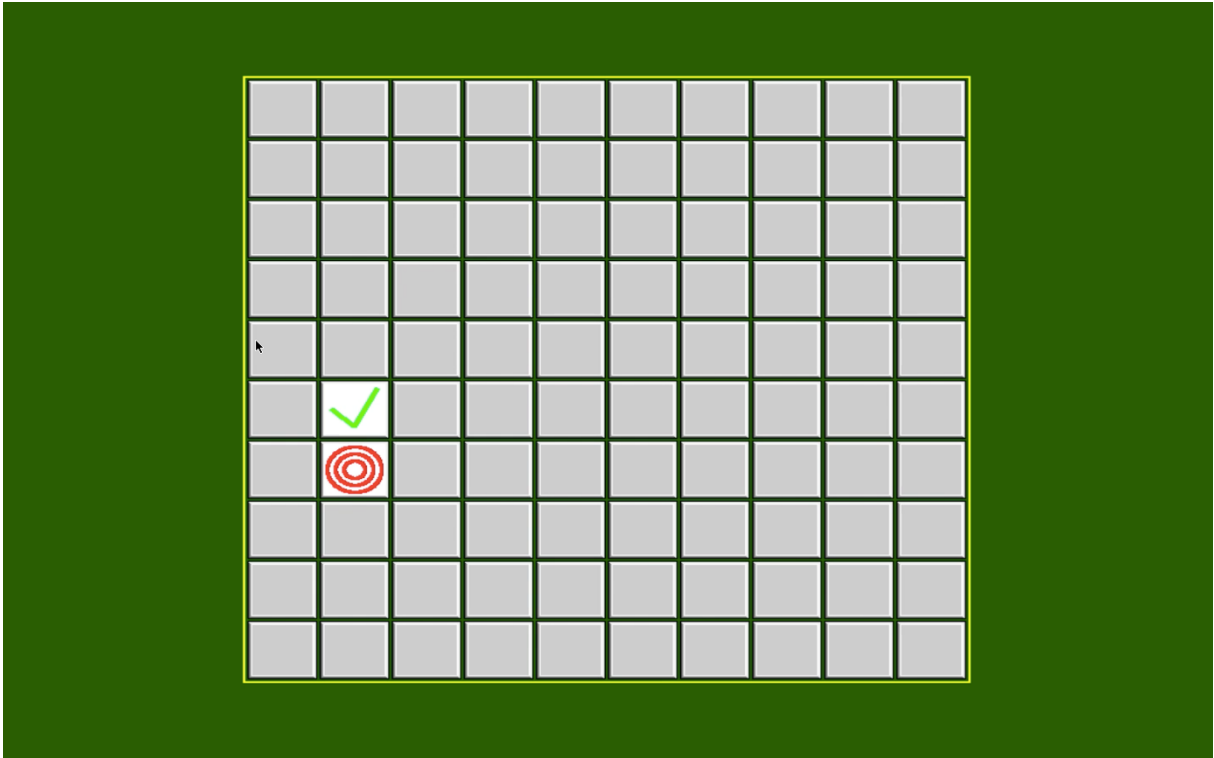
Aprender e recordar de figuras abstratas escondidas em diferentes locais da tela.



Memória visual

Groton Maze Learning Task: Delayed Recall (GMR)

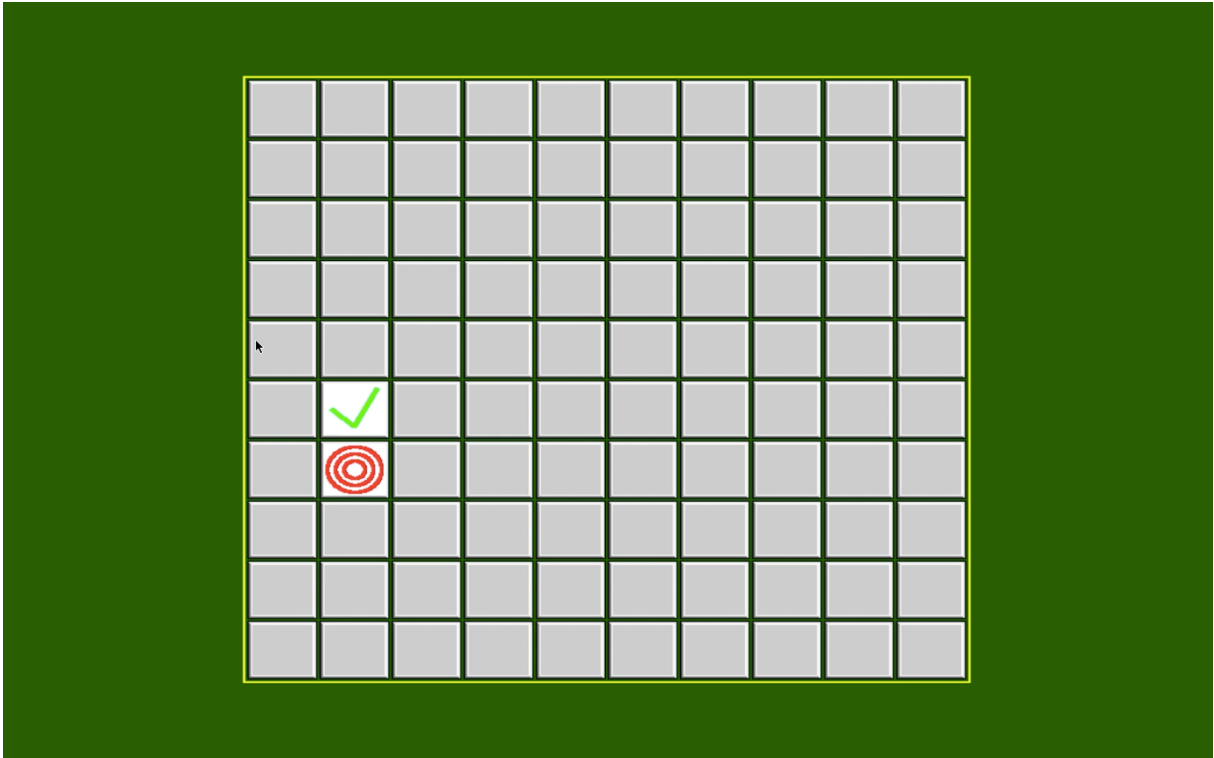
Encontrar um caminho oculto de um labirinto clicando corretamente sobre células um período de tempo após a apresentação do caminho oculto pela primeira vez.



Funções executivas

Groton Maze Learning Task (GML)

Encontrar um caminho oculto de um labirinto clicando corretamente sobre células. O labirinto foi apresentado 5 vezes consecutivas durante a bateria.



Funções executivas

Set-Shifting Task (SETS)

Identificar se o número ou a cor da carta apresentada é correta. Se a palavra “cor” aparecer sobre a carta, o participante deve identificar a cor correta; se a palavra “número” aparecer sobre a carta, o participante deve identificar o número correto. Os números ou cores corretos mudaram ao longo do subtteste.

NÚMERO



Cognição social

Social-Emotional Cognition Task (SOC)

Identificar rapidamente qual das quatro figuras apresentadas é a mais diferente. Os estímulos utilizados foram figuras de faces e olhos.



Memória verbal

International Shopping List: Immediate Recall (ISL)

Recordar uma lista com 12 itens em 3 tentativas consecutivas. A lista era previamente lida e, posteriormente ele deveria verbalizar para o avaliador os itens que recordava.

International Shopping List: Delayed Recall (ISLR)

Ide Recordar ao final da bateria de testes a lista com 12 itens lida pelo avaliador no início do teste e verbalizada por ele.

"Me diga quantos itens da lista você consegue lembrar mesmo que você tenha os dito anteriormente?"

✓	PASSAS	SOPA
✓	MEXILHÕES	MEL
✓	PUDIM	LENTILHA
2	PANQUECAS	CANELA
	MOLHO	SABONETE
	ABÓBORA	AMEIXA

Outra Palavra Desfazer Último

Segundos restando: 53

Continuar

ANEXO 7. MODELO DE RELATÓRIO COGSTATE – CASE REPORT FORM

Case Report Form
Protocol No: Research2

CogState
Research

Subject Information	Test Information
Subject Id: ██████████	Session:
Sex: ████████	Date Tested:
Handedness: ██████	Time Tested:
Year of Birth: ██████	Date Received:
	Time Received:
	CogState Test Id:
Site Information	
Site Id:	
Test Supervisor:	

Card Based Tasks

Code	Task Name	COR	ERR	PRE	STI	LMN	LSD	ACC
DET	Detection	35	0	35	35	2.97	0.11	1.57
IDN	Identification	30	0	30	30	3.01	0.08	1.57
OCL	One Card Learning	48	44	92	88	3.13	0.23	0.81
ONB	Working Memory	31	10	41	40	3.20	0.17	1.05
TWOB	Two Back	23	33	56	48	2.99	0.18	0.70
SETSVD	Visual Discrimination	12	0	12	12	3.07	0.33	1.57
SETSVDR	Visual Discrimination Reverse	12	2	14	12	3.16	0.36	1.18
SETSED	Extra-dimensional Shift	24	11	35	24	2.81	0.26	0.98
SETSEDR	Extra-dimensional Shift Reverse	24	14	38	24	2.82	0.25	0.92
SETSID	Intra-dimensional Shift	24	6	30	24	2.99	0.32	1.11
SETSIDR	Intra-dimensional Shift Reverse	24	7	31	24	2.90	0.24	1.08
SETS	Set Shifting	120	40	160	120	2.93	0.30	1.05

Maze Based Tasks

Code	Task Name	GMLidx	CMV	TER	LER	RTH	RER	PER	DUR	MPS
GMCT	Chase Test	-1	11	0	0	0	0	0	29997	0.37
GML1	Maze	20	28	27	14	30	13	0	137121	0.20
GML2	Maze	20	28	17	12	17	5	0	71716	0.39
GML3	Maze	20	28	14	9	14	5	0	63141	0.44
GML4	Maze	20	28	11	11	13	0	0	48952	0.57
GML5	Maze	20	28	13	13	14	0	0	50179	0.56
GML	Maze	20	140	82	59	88	23	0	397684	0.35
GMR	Maze Recall	20	28	21	12	17	9	0	74959	0.37

List Based Tasks

Code	Task Name	COR	CFO	ERR	RES	STI	ACC	DUR
ISL1	Shopping List	4		0	4	12	0.62	30563
ISL2	Shopping List	6		0	6	12	0.79	37319
ISL3	Shopping List	5		0	5	12	0.70	40589
ISL	Shopping List	15		0	15	36	0.70	189659
ISRL	Shopping List Recall	5		2	7	12	0.70	59538

Social Emotional Tasks

Code	Task Name	COR	ERR	RES	STI	LMN	LSD	ACC
SEC	Social Emotional Cognition	7	41	48	48	3.30	0.12	0.39

Continuous Paired Association

Code	Task Name	COR	ERR	RES	STI	LMN	LSD	ACC	DUR
CPAL1	Visual Association	8	0	8	8	3.70	0.29	1.57	63983
CPAL2	Visual Association	8	29	37	8	3.88	0.27	0.48	86312
CPAL3	Visual Association	8	33	41	8	3.80	0.34	0.46	78346
CPAL4	Visual Association	8	32	40	8	3.72	0.34	0.46	67809
CPAL5	Visual Association	8	28	36	8	3.72	0.28	0.49	66354
CPAL6	Visual Association	8	48	56	8	3.80	0.46	0.39	87055
CPAL7	Visual Association	8	40	48	8	3.79	0.32	0.42	76505
CPAL	Visual Association	56	210	266	56	3.77	0.32	0.48	551841

Note: If no data was recorded for a task in the CogState battery it will not appear in the above table/s.

Legends

Card Based Tasks	
Variable	Description
COR	Correct
ERR	Errors
PRE	Responses
STI	Stimuli
LMN	Speed
LSD	Variability
ACC	Accuracy

Maze Based Tasks	
Variable	Description
GMLidx	Maze Path
CMV	Correct Moves
TER	Total Errors
LER	Legal Errors
RTH	Return to Head
RER	Rule Break Errors
PER	Perseverations
DUR	Duration
MPS	Moves Per Second

List Based Tasks	
Variable	Description
COR	Correct
CFO	Correct Foil
ERR	Errors
RES	Responses
STI	Stimuli
ACC	Accuracy
DUR	Duration

Social Emotional Tasks	
Variable	Description
COR	Correct
ERR	Errors
RES	Responses
STI	Stimuli
LMN	Speed
LSD	Variability
ACC	Accuracy

Continuous Paired Association	
Variable	Description
COR	Correct
ERR	Errors
RES	Responses
STI	Stimuli
LMN	Speed
LSD	Variability
ACC	Accuracy
DUR	Duration

ANEXO 8. MODELO DE RELATÓRIO – COGNITIVE TEST RESULT

