ERIKA BISPO DE AZEVÊDO

**Aplicabilidade da bateria neurocognitiva computadorizada da
Universidade da Pensilvânia em adultos com transtorno bipolar**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo MachadoVieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de Outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2017**

ERIKA BISPO DE AZEVÊDO

**Aplicabilidade da bateria neurocognitiva computadorizada da
Universidade da Pensilvânia em adultos com transtorno bipolar**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo MachadoVieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de Outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2017**

Ao meu amado Marcos por todo amor e paciência dedicados à mim

*Aos meu pais (Vera e Sinval) por me ensinarem a buscar os meus objetivos com
coragem.*

Agradecimentos

Ao meu orientador Rodrigo Machado-Vieira pela confiança em meu trabalho.

Aos meus pais pelos valores a mim ensinados e por me fazerem acreditar que eu poderia ser quem eu quisesse.

Ao meu amado e dedicado companheiro Marcos por ser meu maior incentivador e por toda paciência comigo.

À minha família que me incentiva mesmo sem entender exatamente o que eu faço.

À minha terapeuta Marbel que nunca me deixou esquecer o quanto sou forte.

À minha grande amiga Francy por dividir comigo as dificuldades em ser aluno de pós-graduação e, ter sempre uma maneira de me ajudar.

À equipe do PRATA - Lee Fu-I, Miguel Angelo Boarati, Ana Paula Maia e Alexandre Boronat que me apoiaram desde o início da minha carreira e muito contruíram com a minha formação aqui neste Instituto.

Ao meu amigo Lucas Gomes, que me apoiou em um grande momento de angústia e contribuiu com as análises estatísticas.

À minha amiga Valdeli que apostou em meu trabalho desde que eu era recém-graduada e que se tornou uma grande incentivadora dos meus objetivos profissionais.

As minhas amigas Silvana Lucca e Juraci de Oliveira que são anjos na minha vida, sem elas eu não teria chegado aqui.

Aos meus colegas de trabalho no Lim-27 que se tornaram grandes apoiadores.

Ao professor Geraldo Busatto pela confiança e apoio financeiro .

À Banca de Qualificação, composta pela Dr. Antônio de Pádua Serafim, Dr^a. Kette Dualibi Valente e Dr^a. Cristiana Castanho de Almeida Rocca pelas sugestões valiosíssimas e por terem compartilhado um pouco do vosso vasto conhecimento comigo, me sinto muito honrada.

À Eliza Fukushima e Isabel Ataíde da secretaria de pós-graduação pelo auxílio constante.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo suporte financeiro na pesquisa.

Ao meu amigo José Leandro por me emprestar durante todo esse tempo seu ouvido abençoado.

Ao meu amigo Matheus pela ajuda com a transposição das tabelas.

E por fim as melhores amigas do mundo: Daiane, Karen, Heloíse, Isabele, Karin, Ana Paula, Juliana.

Agradecimento Especial

Ao meu coorientador Dr. Marcus Vinicius Zanetti por ter abraçado este projeto e ter compartilhado comigo seu extenso conhecimento. Por ter me apoiado em todos os momentos difíceis deste percurso tornando esse trabalho possível.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).]

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. rev. amp. mod. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Azevêdo EB. Aplicabilidade da bateria neurocognitiva da Universidade da Pensilvânia em adultos com transtorno [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introdução: O desempenho neurocognitivo é considerado como potencial endofenótipo do transtorno bipolar. As baterias de avaliação totalmente informatizadas representam uma alternativa interessante aos testes neuropsicológicos tradicionais porque oferecem vantagens como correção e armazenagem automatizada dos dados, redução do tempo de aplicação e diminuição da interferência subjetiva do aplicador. No Brasil ainda é raro o número de baterias totalmente computadorizadas disponíveis para uso em pesquisa, portanto, o objetivo deste trabalho foi verificar a aplicabilidade da Bateria Computadorizada da Universidade da Pensilvânia em uma amostra de adultos com Transtorno Bipolar. **Métodos:** Avaliamos o desempenho da Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia contra uma Bateria Neurocognitiva Tradicional em uma amostra de 30 pacientes com Transtorno Bipolar eutímicos *versus* 27 controles saudáveis pareados por idade, gênero e educação parental. **Resultados:** Os pacientes apresentaram desempenho pior do que controles saudáveis no controle inibitório/controle executivo, velocidade de processamento e tarefas de aprendizagem visuoespacial da Bateria Neurocognitiva Tradicional, enquanto que nenhuma diferença significativa foi observada com a Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia. Dentro do grupo de pacientes, os sintomas afetivos subclínicos se correlacionaram inversamente com a flexibilidade mental na Bateria Neurocognitiva Tradicional e, com a memória operacional e o raciocínio visuoespacial na Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia. Paralelamente, os desempenhos dessas tarefas estão diretamente correlacionados com o funcionamento sócio-ocupacional. **Limitações:** O tamanho modesto da amostra e o fato de que estudamos um grupo misto de pacientes com Transtorno Bipolar tipo I e tipo II podem ter aumentado o risco de erros estatísticos de tipo II. **Conclusões:** Os resultados desta investigação preliminar sugerem que os testes tradicionais com uma bateria neuropsicológica abrangente proporcionam maior sensibilidade para detectar diferenças entre grupos. No entanto, as tarefas da Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia correlacionaram-se com variáveis clínicas específicas no grupo de pacientes, fornecendo informações adicionais relevantes que não foram detectadas com a Bateria Neurocognitiva

Tradicional. Assim, a seleção de testes adequada dependeria das funções cognitivas específicas que se pretende analisar e da questão sob investigação.

Descritores: Transtorno Bipolar; neurocognição; bateria computadorizada; bateria tradicional

ABSTRACT

Azevêdo EB. Applicability of computerized neurocognitive battery of University of Pennsylvania in adults with bipolar disorder [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina”, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background: Neurocognitive performance is considered a potential endophenotype of bipolar disorder (BD) and fully computerized batteries represent an interesting alternative to traditional neuropsychological testing because they offer advantages such as automated correction and storage of data, reduction of application time and decrease of the applicator's subjective interference. In Brazil, the number of fully computerized batteries available for research use is still rare, so the purpose of this study was to verify the applicability of the Computerized Neurocognitive Battery of the University of Pennsylvania in a sample of adults with Bipolar Disorder. **Methods:** We assessed the performance of the Computerized Neurocognitive Battery of the University of Pennsylvania against a Traditional Neurocognitive Battery in a sample of 30 euthymic bipolar disorder patients versus 27 healthy controls matched for age, gender and parental education. **Results:** The patients performed worse than healthy controls in executive control/ response inhibition, processing speed and visuospatial learning tasks of the Traditional Neurocognitive Battery, while no significant differences were observed with the Computerized Neurocognitive Battery of the University of Pennsylvania. Within the Bipolar Disorder group, subclinical affective symptoms inversely correlated with mental flexibility in the Traditional Neurocognitive Battery, and with working memory and visuospatial reasoning in the Computerized Neurocognitive Battery of the University of Pennsylvania. Concurrently, performances on these tasks directly correlated with social/ occupational functioning. **Limitations:** The modest sample size and the fact that we studied a mixed group of patients with type I and type II Bipolar Disorder might have increased the risk of type II statistical errors. **Conclusions:** The results of this preliminary investigation suggest that traditional testing with a comprehensive neuropsychological battery affords better sensitivity to detect between-group differences. Nevertheless, Computerized Neurocognitive Battery of the University of Pennsylvania tasks correlated with specific clinical variables in the Bipolar Disorder group, providing relevant additional information that was not detected with the Traditional Neurocognitive Battery. Thus, adequate test selection would depend on the specific neurocognitive functions to be analyzed and the question under investigation.

Descriptors: Bipolar Disorder; neurocognition; computerized battery; traditional battery

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados clínicos e demográficos de pacientes com transtorno bipolar (TB) e controles saudáveis (CS).....	42
Tabela 2 –	Bateria neurocognitiva tradicional em pacientes com transtorno bipolar (TB) e controles saudáveis (CS).....	44
Tabela 3 –	Bateria neurocognitiva computadorizada (Penn-CNB) em pacientes com transtorno bipolar (TB) e controles saudáveis (CS).....	45
Tabela 4 –	Coefficientes de correlação de spearman (ρ) entre os testes da bateria neurocognitiva tradicional e as variáveis clínicas no grupo de transtorno bipolar (BD) (n = 30).....	48
Tabela 5 –	Coefficientes de correlação de spearman (ρ) entre os testes da Penn-CNB e as variáveis clínicas no grupo de transtorno bipolar (BD) (n=30).....	50
Tabela 6 –	Coefficientes de correlação de spearman (ρ) entre os testes da bateria neurocognitiva tradicional e da Penn-CNB que avaliam a função executiva e domínios relacionados em todo o grupo de estudo (n = 57).....	54
Tabela 7 –	Coefficientes de correlação de spearman (ρ) entre os testes da bateria neurocognitiva tradicional e da Penn-CNB que avaliam memória episódica em todo o grupo de estudo (n = 57).....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGF	Avaliação Global do Funcionamento
APA	Associação Americana de Psiquiatria
ANOVA	Análise de Variância
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BANC	Battery for Assessment of Neurocognition
BNT	Bateria Neurocognitiva Tradicional
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CAPPesq	Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa
CID-10	Classificação Internacional das Doenças
COMP	Computadorizada
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
CPT-IP	Continuous Performance Test – Identical Pairs
CS	Controles Saudáveis
D2	Teste D2 de Atenção Concentrada
DP	Desvio Padrão
DSM IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – quarta edição revisada
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – quinta edição
EUA	Estados Unidos da América

FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FAZ	Teste de Fluência Verbal FAS
HDRS	Escala de Depressão de Hamilton
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
IC	Intervalo de Confiança
Ipq	Instituto de Psiquiatria
ISBD-BANC	International Society of Bipolar Disorder
Lim-27	Laboratório de Neurociências
MATRICS	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MCT	Ministério de Ciência e Tecnologia
MLG	Modelo Linear Generalizado
MS	Milissegundos
NARSAD	National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression
NLDT	Letra-N-De-Trás
OMS	Organização Mundial da Saúde
Penn-CNB	Bateria neurocognitiva computadorizada da Pensilvânia
QI	Quociente de Inteligência Estimado
RE40	Teste Penn de Reconhecimento de Emoções
SCID	Structured Clinical Interview
SNL	Sequência de Números e Letras
SPSS	Software Statistical Package for Social Sciences

TAVO	Teste de Aprendizagem Visual do Objeto
TB	Transtorno Bipolar
TB-I	Transtorno Bipolar Tipo I
TB-II	Transtorno Bipolar Tipo II
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCPPD	Tarefa Computadorizada Penn de Pressionar com os Dedos
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDE36	Tarefa de Penn de Discriminação de Emoções
TECP	Tarefa de Exclusão Condicional de Penn
TMT A	Trail Making Test Parte A
TMT B	Trail Making Test Parte B
ToM	Teoria da Mente
TPDC	Teste Penn de Desempenho Contínuo
TPM	Teste de Praxia Motora
TPMF	Teste Penn de Memória Facial
TPMP	Teste Penn de Memória para Palavras
TPOL	Teste Penn de Orientação da Linha
TRAD	Tradicional
WAIS- III	Escala Weschsler de Inteligência para Adultos
WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas
Upenn	Universidade da Pensilvânia

YMRS

Escala de Mania de Young

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Cognição no Transtorno Bipolar	16
1.2 Funcionamento neurocognitivo em eutímia	17
1.3 Funcionamento neurocognitivo nas fases agudas do transtorno bipolar	18
1.4 Cognição social no transtorno bipolar	19
1.5 Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia (Penn-CNB)	20
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo geral	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4 HIPÓTESES	26
5 MÉTODOS	27
5.1 Aspectos Éticos.....	27
5.2 Adaptação Transcultural e Validação da Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Pensilvânia (Penn-CNB).....	27
5.3 Desenho do estudo.....	29
5.4 Amostra Pacientes	29
5.5 Amostra Controles	29
5.6 Critérios de inclusão de pacientes	30
5.7 Critérios de inclusão de controles.....	30
5.8 Critérios de exclusão para todos os sujeitos	30
5.9 Instrumentos de avaliação clínica.....	31
5.10 Bateria Neurocognitiva Tradicional (BNT).....	31
5.11 Bateria Neurocognitiva Computadorizada (Penn-CNB)	34
5.12 Procedimento de recrutamento e seleção e avaliação de pacientes e controles.....	37
5.13 Análises Estatísticas	38
6 RESULTADOS	41
6.1 Dados demográficos e clínicos	41
6.2 Comparações entre grupos com a Bateria Neurocognitiva Tradicional e a Penn-CNB	42
6.3 Efeitos das variáveis clínicas nas medidas cognitivas dos pacientes (TB).....	46
6.4 Validação de critério da versão em português da Penn-CNB	52
7 DISCUSSÃO	57
7.1 Diferenças de funcionamento cognitivo entre pacientes com TB e controles saudáveis.....	57
7.2 Correlações entre medidas neurocognitivas e variáveis clínicas no grupo TB	58
7.3 Vantagens e limitações do presente estudo	60

8 CONCLUSÃO.....	61
ANEXOS	62
REFERÊNCIAS	83

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno mental potencialmente grave, com incidência em jovens e associado a grande prejuízo funcional (Goodwin; Jamison, 2010). Sua principal característica é a ocorrência de oscilações do humor, na qual portadores deste transtorno tendem a apresentar episódios recorrentes de depressão, mania/hipomania ou mistos (Moreno; Dias, 2008; Kapczinski et al., 2009; Goodwin; Jamison, 2010). O TB associa-se a maiores taxas de desemprego, hospitalização e utilização de serviços de saúde, com elevado custo individual, familiar e social (Costa, 2008), sendo a sexta causa de incapacidade funcional em adultos no mundo (Berk, 2009).

O TB é classificado nos subtipos I (TB-I) e II (TB-II) pela 5ª edição do *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-V; American Psychiatry Association, 2013)*. O TB-I é caracterizado pela ocorrência de um ou mais episódios maníacos ou mistos, sem a necessidade de episódio depressivo maior prévio. Já o TB-II requer a presença de um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio hipomaníaco durante a vida.

O episódio de mania envolve 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, por quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária). Outros sintomas comuns são: redução da necessidade de sono, fala/pensamentos acelerados, auto-estima elevada ou grandiosidade, agitação psicomotora e envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para conseqüências dolorosas, podendo haver a presença de sintomas psicóticos. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional, ou necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas (*DSM-V American Psychiatry Association, 2013*). Segundo o *DSM-V (American Psychiatry Association, 2013)*, a diferença entre um episódio de mania e hipomania é que o segundo tem duração mínima de quatro dias consecutivos, não há a presença de psicose e o episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional, ou necessitar de hospitalização. Por outro lado, o episódio depressivo maior é caracterizado humor deprimido na maior parte do dia, diminuição de interesse ou prazer em atividades, perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade

diminuída para pensar ou se concentrar e pensamentos recorrentes de morte. Esses sintomas devem estar presentes durante a maior parte do tempo por pelo menos duas semanas. Representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior, causando sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

O período em que o indivíduo portador de TB apresenta remissão dos sintomas depressivos, maníacos ou hipomaníacos é comumente chamado de eutimia. Entretanto, não existe um consenso definido para o período de eutimia. Atualmente, entende-se que na eutimia o indivíduo estaria sem sintomas que caracterizem uma fase e funcionalmente reintegrado em suas tarefas habituais (Souza, 2005).

Os maiores estudos populacionais conduzidos até o momento, a despeito da grande variabilidade de frequências observada entre diferentes países, mostraram uma prevalência semelhante entre os subtipos I e II do TB na população em geral: 0,55-2,2% para TB-I e entre 0,4-1,65% para TB-II (Angst e Cassano, 2005; Merikangas et al, 2011).

1.1 Cognição no Transtorno Bipolar

Entende-se por funções cognitivas, os processos mentais mais abrangentes como orientação espaço-temporal, inteligência geral, raciocínio, atenção, aprendizagem, memória verbal e visual, de curto e de longo prazo, funções executivas, linguagem, funções perceptuais e motoras (Lezak, 1995; Alchieri, 2004). De acordo com Helm-Estabrooks (2002), cinco domínios principais constituem a cognição, são eles: atenção, memória, função executiva, linguagem e habilidades visuoespaciais. É a partir da relação entre todas estas funções que se pode entender a grande maioria dos comportamentos (Lezak, 1995).

O interesse em investigar as funções cognitivas no TB hoje deve-se em parte à necessidade de explicar se os prejuízos cognitivos observados seriam marcadores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de TB (“endofenótipos”) ou se ocorreriam em função de uma deterioração cognitiva associada a evolução do transtorno (Kapczinski et al., 2009). Vários estudos demonstram que já no momento do primeiro episódio do TB é possível identificar dificuldades cognitivas em comparação com controles saudáveis (Lee et al., 2014; Bora; Pantelis, 2015). Além disso, uma meta-análise (Samamé; Martino; Strejilevich, 2015) e

uma revisão sistemática (Strejilevich; Samamé; Martino, 2015) recentes de estudos de seguimento longitudinal de pacientes com TB concluíram que as evidências disponíveis não corroboram a hipótese de que o TB estaria associado a progressão de déficits cognitivos ao longo do tempo.

Estudos indicam que as alterações cognitivas em pacientes com TB parecem ser, pelo menos em parte, independentes do status da medicação (Bourne et al., 2013) e de outras variáveis relacionadas à doença, uma vez que anormalidades semelhantes, embora de menor magnitude, foram encontradas em parentes saudáveis de indivíduos afetados (Christensen et al., 2006; Arts et al., 2008; Balanzá-Martinez et al., 2008; Bora; Yucel; Pantelis, 2009).

Várias meta-análises foram conduzidas nos últimos anos com objetivo de identificar quais déficits cognitivos estão mais consistentemente associados ao TB. Diversas funções foram citadas como prejudicadas nesta população tais como: memória verbal e função executiva (Rocca; Lafer, 2006; Torres; Boudreau; Yatham, 2007; Bora et al., 2009; Kurtz e Gerraty, 2009; Robinson et al., 2009; Cullen et al., 2016), atenção (Torres et al., 2007; Bora et al., 2009; Kurtz; Gerraty 2009; Cullen et al., 2016), velocidade psicomotora (Bora et al., 2009), *working memory* (Cullen et al., 2016), velocidade de processamento (Torres et al., 2007; Ishisaka et al., 2017), memória visual (Cullen et al., 2016), memória visuoespacial (Rocca; Lafer, 2006), aprendizagem visual (Ishisaka et al., 2017), controle inibitório (Bora et al., 2009; Mann-Robel et al., 2011; cognição social (Ishisaka et al., 2017).

Diferentes prejuízos cognitivos podem se apresentar nos diferentes estados do transtorno e, até mesmo no estado de eutímia, portanto, pode ser proveitoso descrever separadamente os prejuízos cognitivos de fases agudas e eutímia.

Os Anexos A e B resumem os principais resultados das meta-análises publicadas focando na fase de eutímia do TB e incluindo pacientes sintomáticos, respectivamente.

1.2 Funcionamento neurocognitivo em eutímia

Uma recente revisão da literatura abrangendo artigos publicados de 1980 à 2016 (Szmulewicz et al., 2017) concluiu que déficits de atenção e velocidade de processamento, memória episódica e funções executivas são os achados mais consistentemente observados em pacientes com TB durante a fase de eutímia em relação a controles saudáveis.

Como é possível observar no Anexo A, os estudos concordam com a existência de prejuízos cognitivos mesmo durante o estado de eutímia. Porém, há uma variabilidade de

achados quanto às funções que estão acometidas, com uma tendência maior para função executiva e memória verbal. Também parece não haver consenso sobre o quanto esses prejuízos estão relacionados à variáveis clínicas, demográficas e/ou uso de medicação. Apenas duas meta-análises controlaram os resultados para uso de medicação psicotrópica. Enquanto que no estudo de Bora et al. (2009) o uso da medicação foi relacionado à prejuízos na velocidade psicomotora e atenção sustentada, no estudo de Bourne et al. (2013) o uso de medicamentos associou-se a pior desempenho em aprendizagem verbal. Maiores níveis educacionais aparecem como fatores protetivos para prejuízo cognitivo global (Mann-Robbel et al., 2011), bem como função executiva e memória operacional (Kurtz e Gerratz, 2007). Em relação à variáveis clínicas inerentes ao TB, o número de episódio maníacos foi relacionado com pior desempenho em memória/aprendizagem verbal e melhor desempenho em atenção sustentada/velocidade de processamento na meta-análise conduzida por Bourne et al. (2013), já o início precoce da doença apareceu associado à lentificação psicomotora e memória verbal (Bora et al., 2009).

Apesar das várias evidências corroborando a ocorrência de déficits cognitivos em pacientes com TB, observa-se uma grande variabilidade de achados entre diferentes estudos, não só relacionada a significância estatística, mas, também, sobre quais funções especificamente estão acometidas (Sole et al., 2012). Esta variabilidade pode ser explicada em parte por fatores metodológicos como a heterogeneidade das medidas neurocognitivas utilizadas, diferenças entre instrumentos diagnósticos empregados e também nas rotinas estatísticas aplicadas (Porter et al., 2015).

1.3 Funcionamento neurocognitivo nas fases agudas do transtorno bipolar

Um aspecto clínico importante a ser considerado na avaliação cognitiva de pacientes com TB é a presença de sintomas afetivos agudos (ou seja, se o indivíduo está em fase ou não). Durante as fases agudas do transtorno, pode haver exacerbação transitória de alguns déficits cognitivos como controle inibitório e fluência/aprendizado verbal (Ryan et al., 2012). Em um estudo de meta-análise, Kurtz e Gerratz (2009) descreveram prejuízos em pacientes em estado misto e mania nas funções de atenção visual sustentada e velocidade e rastreamento visual; pacientes em estado maníaco apresentaram déficits em aprendizagem verbal, memória, fluência verbal e função executiva e flexibilidade mental. Os mesmos autores também apontaram prejuízos na fase de depressão bipolar em atenção, memória verbal, linguagem e

função executiva e, uma acentuação de prejuízo em aprendizagem verbal em pacientes tanto em mania como em depressão em comparação com pacientes eutímicos, enquanto a depressão aguda associou-se também a um maior déficit em fluência verbal.

1.4 Cognição social no transtorno bipolar

Outro aspecto relevante do funcionamento neuropsicológico e que recentemente vem ganhando importância no estudo do TB é a cognição social. A cognição social somente começou a ser estudada de forma sistemática na década de 70, e se ocupa de compreender como as pessoas percebem a si próprias e aos outros, e como essas percepções permitem explicar, prever e orientar o comportamento social (Garrido; Azevêdo; Palma, 2011). Habilidades cognitivas sociais incluindo Teoria da Mente (ToM) e reconhecimento de emoções em faces são cruciais para o funcionamento interpessoal e ocupacional efetivo ao longo da vida. Estudos sugerem que o reconhecimento de emoções em faces e ToM (a capacidade de inferir estados mentais nos outros) estão prejudicados em transtornos como esquizofrenia, autismo e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (Senju, 2012; Bora; Pantelis, 2016). Alguns autores propuseram que a cognição social poderia ser relativamente preservada no TB em comparação com a esquizofrenia (Lee et al., 2013). No entanto, evidências crescentes sugerem que as habilidades de reconhecimento de emoções faciais e de ToM também estão comprometidas em indivíduos com esse transtorno (Bora; Bartholomeusz; Pantelis, 2016; Samamé; Martino; Strejilevich, 2015).

Alterações na cognição social têm sido descritas tanto na depressão como no TB, especificamente para a identificação e discriminação emocional facial, conforme publicado na meta-análise de Kohler et al. (2011). A literatura relata prejuízos nesta função já após o primeiro episódio de mania (Daros et al., 2014) e também, em pacientes eutímicos, mais especificamente no reconhecimento de emoções faciais (de Brito Fernandes et al., 2016).

Parentes de primeiro grau não afetados de pacientes podem ser particularmente importantes para diferenciar o comprometimento cognitivo social relacionado à vulnerabilidade ao TB de déficits secundários que possam emergir como resultado de comorbidade médica como síndrome metabólica, iatrogênicos e outros fatores não-específicos. Nos últimos anos, vários autores investigaram a cognição social em parentes de primeiro grau de pacientes com TB. Alguns desses estudos concluíram que os parentes de primeiro grau tem desempenho inferior ao dos controles saudáveis no reconhecimento de

emoções faciais e ToM (Seidel et al., 2012; Yücel et al., 2016), todavia, outros não encontraram diferenças significativas entre os grupos para a cognição social (Ruocco et al., 2014; Sharma et al., 2016; Whitney et al., 2013; de Brito Fernandes et al., 2016).

1.5 Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia (*Penn-CNB*)

A avaliação do funcionamento neurocognitivo é uma das ferramentas mais poderosas no estudo dos transtornos mentais. Isto porque a maioria destes transtornos pode se associar a perfis neurocognitivos específicos, que podem representar tanto um biomarcador de vulnerabilidade (endofenótipo) como uma manifestação clínica decorrente da própria evolução do transtorno, ambos potencialmente relacionados a alterações estruturais e/ou funcionais cerebrais (Gur et al., 2010).

Dessa forma, há uma crescente demanda por métodos eficientes e confiáveis de avaliação neurocognitiva para uso na pesquisa em psiquiatria. Porém, as baterias disponíveis hoje são constituídas em sua maioria por testes executados “com papel e lápis”, possuem longo tempo de execução e exigem extensa formação por parte do aplicador (Gur et al., 2010). Além disso, são normalmente aplicadas e corrigidas em tempos diferentes, geram grande quantidade de documentos a ser manuseada, aumentando o risco de erros e interferência por parte do avaliador (Gur et al., 2001a e 2010).

Por estas razões, recentemente alguns grupos têm desenvolvido baterias neurocognitivas computadorizadas. Estas oferecem execução padronizada e armazenagem automatizada dos dados gerados, reduzindo o tempo de aplicação e minimizando a interferência subjetiva do avaliador, o que as torna ideais para o estudo de grandes amostras (Gur et al., 2010).

A Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia (*Computerized Neurocognitive Battery of the University of Pennsylvania, Penn-CNB*) foi desenvolvida a partir de tarefas utilizadas em estudos de neuroimagem funcional pelo Prof. Ruben Gur e sua equipe na Universidade da Pensilvânia, e possui distribuição livre. Uma versão inicial da *Penn-CNB* foi originalmente validada em uma amostra de 92 adultos jovens saudáveis (44 homens e 48 mulheres), tendo demonstrado confiabilidade e precisão superiores na identificação de efeitos neurocognitivos de gênero e idade em comparação com uma bateria neuropsicológica tradicional (Gur et al., 2001a).

A versão em língua portuguesa da *Penn-CNB* possui 11 testes e avalia cinco domínios neurocomportamentais, conforme o Quadro 1.

Quadro 1 - Domínios e funções avaliadas pela Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade da Pensilvânia (*Penn-CNB*)

Domínio Cognitivo	Função	Teste
Controle Executivo	Abstração/Flexibilidade mental	Tarefa de Exclusão Condicional de <i>Penn</i>
	Atenção	Teste <i>Penn</i> de Desempenho Contínuo
	<i>Working Memory</i>	Teste <i>Penn</i> Letra-N-De-Trás
Memória	Memória Verbal	Teste <i>Penn</i> de Memória para Palavras
	Memória Facial	Teste <i>Penn</i> de Memória Facial
	Memória Espacial	Teste de Aprendizagem Visual do Objeto
Cognição Complexa	Habilidade Visoespacial	Teste <i>Penn</i> de Orientação da Linha
Cognição Social	Reconhecimento de Emoções	Teste <i>Penn</i> de Reconhecimento de Emoções
	Discriminação de Emoções	Tarefa de <i>Penn</i> de Discriminação de Emoções
Sensório-Motor	Velocidade Sensório-motora	Teste de Praxia Motora
	Velocidade motora	Tarefa Computadorizada <i>Penn</i> de Pressionar com os Dedos

Fonte: Adaptado de Moore et al. (2015).

Cada um dos testes que compõe a *Penn-CNB* foi validado em um estudo com 139 a 536 indivíduos saudáveis de ambos os sexos e faixa etária entre 18 e 84 anos (Gur et al., 2010). Recentemente, evidência adicional da validade de construto e confiabilidade das propriedades psicométricas da *Penn-CNB* foi obtida em um estudo avaliando 9.138 jovens (8 – 21 anos) da comunidade (Moore et al., 2015). Nesta investigação, a análise fatorial das medidas obtidas (velocidade e precisão) demonstrou que os resultados agregaram-se em domínios cognitivos distintos, correspondentes aos testes da *Penn-CNB* (Moore et al., 2015).

Resultados consistentes têm sido obtidos com a *Penn-CNB* no estudo de psicoses (Gur et al., 2001b; Roalf et al., 2013) e também do desenvolvimento cognitivo normal de crianças e adolescentes (Gur et al., 2012). A *Penn-CNB* demonstrou capacidade semelhante à de uma bateria neurocognitiva tradicional (lápis e papel) na detecção de prejuízo cognitivo global em indivíduos com esquizofrenia, mas, as medidas de precisão e velocidade obtidas pela *Penn-CNB* correlacionaram-se com variáveis clínicas específicas, incluindo funcionamento pré-morbido, idade de início, duração da doença, qualidade de vida e gravidade de sintomas

negativos (Gur et al., 2001b). Outro estudo avaliando uma amostra de 624 pacientes com esquizofrenia e 624 controles saudáveis com idades entre 16 e 75 anos encontrou um padrão de disfunção cognitiva generalizada semelhante ao apontado por baterias neuropsicológicas tradicionais (Irani et al., 2012). Estudos empregando grandes amostras utilizaram a *Penn-CNB* na investigação da arquitetura genética de candidatos a endofenótipos neurocognitivos na esquizofrenia (Gur et al., 2007a e 2007b), tendo demonstrado herdabilidade significativa de padrões neurocognitivos específicos em famílias de portadores deste transtorno (Gur et al., 2007a; Greenwood et al., 2007). Recentemente, um estudo de seguimento de 5 anos avaliou a estabilidade neurocognitiva em famílias multiplex (européia-americanas) com esquizofrenia através da *Penn-CNB*, sugerindo que as medidas de variabilidade intra-individual entre tarefas e de velocidade de resposta são úteis na diferenciação entre pacientes com esquizofrenia, familiares não afetados e controles saudáveis (Roalf et al., 2013). Além disso, a *Penn-CNB* foi utilizada na avaliação neurocognitiva de uma amostra comunitária de 9138 jovens (8 – 21 anos) na Filadélfia (*EUA*), estudo este que trouxe importante contribuição ao conhecimento sobre o desenvolvimento cognitivo normal nesta faixa etária (Gur et al., 2012), além de evidenciado desvios nas curvas de desenvolvimento neurocognitivo em crianças/adolescentes com sintomas psicóticos (Calkins et al., 2014).

Merikangas et al. (2017), avaliou pacientes com TB e depressão em comparação com seus familiares de primeiro grau não-afetados em uma amostra de 310 indivíduos. Os participantes com TB-I obtiveram maior precisão na cognição complexa, enquanto os participantes com depressão foram mais precisos no reconhecimento de emoções. Houve também uma associação familiar significativa para a medida de precisão da cognição complexa. Os subgrupos de distúrbios do humor não diferiram na velocidade de desempenho em nenhum dos domínios. Dessa forma, esta bateria computadorizada tem se mostrado adequada para o estudo de populações desde crianças até idosos.

Diferentemente dos testes neuropsicológicos tradicionais, desenvolvidos a partir de correlações clinico-patológicas, a *Penn-CNB* foi correlacionada experimentalmente com sistemas cerebrais específicos através de estudos de neuroimagem funcional (Gur et al., 2010). Além disso, ela possui execução padronizada – o que minimiza a interferência da subjetividade do avaliador –, obtém medidas tanto de precisão como de velocidade, requer treinamento mínimo para ser administrada e oferece pontuação automatizada (Gur et al., 2010). Esse método também reduz o tempo de execução, o que é ideal em avaliações sistemáticas de grandes amostras (Gur et al., 2010). A *Penn-CNB* vem sendo amplamente

utilizada nos Estados Unidos, e acabou de ser validada também para uso na população holandesa (Swagerman et al., 2016).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A avaliação do funcionamento neurocognitivo em indivíduos com TB tem ajudado os profissionais da saúde na evolução e aprofundamento do conhecimento a respeito deste transtorno de etiologia e manifestações clínicas tão heterogênea. No entanto, há ainda um grande hiato de conhecimento a ser buscado.

Baterias cognitivas computadorizadas como a *Penn-CNB* representam uma alternativa interessante à testagem neuropsicológica tradicional no estudo do TB. Porém, diferentemente dos testes cognitivos tradicionais, cuja aplicabilidade e resultados na avaliação de pacientes com este transtorno foram extensivamente documentados, a utilidade e sensibilidade de uma bateria computadorizada como a *Penn-CNB* em amostras de portadores de TB ainda é desconhecida.

Além disso, o desenvolvimento de testes neurocognitivos normalmente exige muitos anos de trabalho, sendo uma área ainda relativamente incipiente aqui no Brasil. Isto torna a busca por instrumentos de avaliação desenvolvidos em outros países interessantes para suprir as demandas de nossos centros de pesquisa por inovação e produção de conhecimento continuados.

Por estas razões, o presente projeto propôs-se a traduzir e adaptar a *Penn-CNB* de acordo com as recomendações técnicas padronizadas para, então, comparar o seu desempenho ao de uma bateria neuropsicológica tradicional no estudo de uma amostra de pacientes com TB.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Verificar a aplicabilidade da *Penn-CNB* em pacientes com TB.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o desempenho neurocognitivo dos pacientes com TB em relação a controles saudáveis através da comparação entre os resultados obtidos com a *Penn-CNB* e com uma bateria neurocognitiva tradicional (BNT) “lápiz-papel” baseada nas recomendações da *Battery for Assessment of Neurocognition* proposta pela *International Society for Bipolar Disorders (ISBD-BANC)*;
- Comparar o desempenho neurocognitivo entre pacientes com TB e controles saudáveis;
- Avaliar a existência de correlações entre variáveis clínicas de interesse e o desempenho nos testes tanto da *Penn-CNB* como da BNT;
- Verificar a validação de critério da *Penn-CNB* através da correlação do desempenho obtido em seus testes na amostra total de participantes avaliados com o desempenho nos testes correspondentes da BNT (isto é, avaliando domínios cognitivos relacionados).

4 HIPÓTESES

- ✓ Correlações significativas serão observadas entre as medidas obtidas pela *Penn-CNB* e o desempenho nos testes da BNT avaliando funções cognitivas semelhantes ou relacionadas na amostra total de participantes em estudo;
- ✓ Pacientes eutímicos com TB demonstrarão déficits cognitivos afetando velocidade de processamento, atenção, funções executivas e memória episódica em comparação com controles saudáveis;
- ✓ A *Penn-CNB* apresentará resultados semelhantes aos da BNT.

5 MÉTODOS

5.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPESQ) registro on-line (12063). Todos os sujeitos participaram de forma voluntária e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da participação no estudo.

Os sujeitos receberam por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Após esclarecimento de todas as dúvidas, foi solicitado a assinatura do TCLE.

As informações foram tratadas de forma confidencial e, serão protegidas as identidades dos sujeitos nas publicações que decorrerem da pesquisa. Os sujeitos foram assegurados da possibilidade da interrupção de participação a qualquer momento, se assim o desejassem.

5.2 Adaptação Transcultural e Validação da Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Pensilvânia (Penn-CNB)

A adaptação de instrumentos psicológicos é uma tarefa complexa, em que é necessário o planejamento e rigor quanto à manutenção do seu conteúdo, das suas características psicométricas e da sua validade para a população a quem se destina (Cassep-Borges; Balbinotti; Teodoro, 2010). Os termos “adaptação” e “tradução” são distintos e a literatura tem assumido o uso do primeiro, já que engloba todos os processos concernentes à adaptação cultural do instrumento, que vai além da tradução (Hambleton; 2005).

A adaptação transcultural possui o objetivo de produzir instrumentos que sejam equivalentes em diferentes culturas. Neste contexto, os onze testes que compõem a versão brasileira da *Penn-CNB* foram traduzidos para o Português durante o ano de 2013 por uma equipe composta pela aluna e pelos Drs. Marcus V. Zanetti e Paulo Januzzi Cunha, em colaboração com o Prof. Ruben Gur e sua equipe da Universidade da Pensilvânia (UPenn). O processo de tradução seguiu as recomendações técnicas padronizadas (Beaton et al., 2000) através das seguintes etapas: (1) A bateria foi inicialmente traduzida do seu original em Inglês

para o Português por 3 pessoas diferentes de forma independente – um tradutor juramentado, um psiquiatra fluente em Inglês (Marcus V. Zanetti) e um neuropsicólogo fluente em Inglês (Paulo Januzzi Cunha); (2) As três versões foram comparadas e discutidas por dois avaliadores bilíngues (Marcus V. Zanetti e Paulo Januzzi Cunha), que avaliaram a equivalência semântica e elaboraram uma versão consenso da *Penn-CNB* traduzida para o Português; (3) Esta versão foi, então, independentemente traduzida novamente para o Inglês (“*back-translation*”) por uma psicóloga bilíngue (Fernanda Rios); (4) A nova versão em Inglês foi enviada para a avaliação do Prof. Ruben Gur e sua equipe, que sugeriram algumas pequenas modificações; (5) Finalmente, elaborou-se uma versão final da *Penn-CNB* em Português, que foi incorporada ao programa desenvolvido na *UPenn*.

Ainda que esses métodos qualitativos sejam de suma importância para garantir a adequação do processo de adaptação, eles não fornecem quaisquer informações sobre as propriedades psicométricas do instrumento (Eremenco; Cella; Arnold, 2005). Portanto, é necessário o uso de análises estatísticas para verificar em que medida o instrumento pode ser de fato considerado válido para o contexto ao qual foi adaptado. Este processo recebe o nome de validação. Adaptar e validar um instrumento são, portanto, passos distintos, embora complementares.

A validade constitui um parâmetro da medida tipicamente discutido no contexto das ciências psicossociais e, está relacionada ao grau em que ele realmente mede a variável que pretende medir (Martins, 2006). Os psicometristas tem recorrido a uma série de técnicas para viabilizar a demonstração da validade dos seus instrumentos. Fundamentalmente, estas técnicas podem ser reduzidas a três grandes classes (o modelo trinitário): técnicas que visam a validade de constructo, validade de conteúdo e validade de critério (Pasquali, 2009)

A validade de constructo diz respeito ao grau em que um teste mede o constructo teórico ou traço que deve medir. A validade relacionada ao constructo não é mensurável empiricamente, pois se baseia na relação entre o teste e algum constructo teórico (variável latente) de interesse e, requer a acumulação gradual de informação a partir de várias fontes (Fachel; Camey, 2000).

A validade de conteúdo consiste no exame sistemático do conteúdo do teste, visando determinar se os itens representam o universo do comportamento ou função a ser medido. É determinada pelo julgamento de diferentes avaliadores com conhecimento na área do comportamento, traço ou função que está sendo medido (Fachel; Camey, 2000).

A validade de critério de um teste consiste no grau de eficácia que ele tem em predizer um desempenho específico de um sujeito. O desempenho do sujeito torna-se, assim, o critério contra o qual a medida obtida pelo teste é avaliada. O desempenho do sujeito deve ser medido/avaliado por meio de técnicas que são independentes do próprio teste que se quer validar, sendo as medidas escolhidas para essa avaliação chamadas de “padrão ouro” (Pasquali, 2009).

Por permitir a comparação da *Penn-CNB* adaptada para o Português com outros testes cognitivos já validados para uso em nosso meio e que compõem a nossa BNT, a validade de critério foi o método escolhido para ser utilizado no presente projeto.

5.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal, caso-controle.

5.4 Amostra Pacientes

A mostra foi constituída de pacientes ambulatoriais sob tratamento psiquiátrico regular com diagnóstico de TB que foram encaminhados para o nosso grupo de estudo após divulgação sobre a presente investigação no Instituto de Psiquiatria (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Um total de 30 indivíduos com TB (11 com TB-I e 19 com TB-II) preencheram os critérios para o presente estudo.

5.5 Amostra Controles

A amostra de controles saudáveis foi constituída de 27 voluntários saudáveis que foram recrutados através de um banco de dados compartilhado em outros estudos do nosso grupo e divulgação na mídia do Instituto de Psiquiatria (Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo) que preencheram os critérios de participação.

5.6 Critérios de inclusão de pacientes

Para inclusão dos pacientes no estudo foram considerados os seguintes critérios:

- a) idade entre 18 e 45 anos;
- b) diagnóstico de TB subtipos I ou II de acordo com os critérios do DSM-IV;
- c) não preencher critérios para episódio atual de depressão, mania ou estado misto (segundo critérios do DSM-IV);
- d) preencher o TCLE para participar do estudo.

5.7 Critérios de inclusão de controles

A inclusão dos indivíduos do grupo controle seguiu os seguintes critérios:

- a) idade entre 18 e 45 anos;
- b) não preencher critério para nenhum transtorno mental de eixo I segundo os critérios do DSM-IV;
- c) não possuir antecedentes pessoais e/ou familiares de 1º grau para transtornos do humor ou psicóticos;
- d) preencher o TCLE para participar do estudo.

5.8 Critérios de exclusão para todos os sujeitos

Os seguintes critérios foram considerados para a exclusão de sujeitos nos dois grupos:

- a) presença de distúrbios neurológicos ou qualquer outra condição clínica que possa afetar o sistema nervoso central;
- b) presença de retardo mental, definido aqui como um QI estimado abaixo de 70 (Subtestes Cubos + Vocabulário - WAIS-III);
- c) escores > 8 na *Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton* e/ ou na *Escala de Avaliação de Mania de Young* em qualquer dia de avaliação neurocognitiva;
- d) diagnóstico atual ou passado (ao longo de toda a vida) de abuso ou dependência de substâncias.

5.9 Instrumentos de avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada através dos seguintes instrumentos:

- Entrevista Clínica Estruturada para Diagnósticos do *DSM-IV* (*SCID*, do inglês *Structured Clinical Interview for Diagnoses*): Entrevista semi-estruturada para diagnóstico clínico de transtornos psiquiátricos do eixo I de acordo com critérios diagnósticos do *DSM-IV* (First et al., 1995);
- Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (*HDRS*, do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*): Escala utilizada para avaliação de níveis de gravidade do estado depressivo, nos sete dias anteriores à avaliação, expresso em escores parciais (para cada sintoma avaliado) e total (Hamilton, 1960). Foi utilizada a versão com 21 itens;
- Escala de Avaliação de Mania de Young (*YMRS*, do inglês *Young Mania Rating Scale*): Escala utilizada para avaliação de níveis de gravidade do estado hipo/maníaco nos sete dias anteriores à avaliação, expressos em escores parciais (para cada sintoma avaliado) e total (Young et al., 1978). Como forma de assegurar o estado de eutímia dos pacientes;
- Escala de Avaliação Global do Funcionamento (*AGF*; APA, 2002);
- *Alcohol Use Disorders Identification Test* (*AUDIT*) (Saunders et al., 1993);
- *South Westminster Questionnaire* (Menezes et al., 1996).

5.10 Bateria Neurocognitiva Tradicional (BNT)

Com o objetivo de diminuir a variabilidade de medidas neurocognitivas utilizadas no estudo do TB, em 2010 a *International Society for Bipolar Disorders* (*ISBD*) publicou um consenso visando o desenvolvimento de uma bateria de avaliação neurocognitiva que atendesse às particularidades do indivíduo com TB: *Battery for Assessment of Neurocognition* (*ISBD-BANC*) (Yatham et al., 2010). Baseado em evidências de que os déficits cognitivos no TB são semelhantes em padrão, porém, menos graves do que aqueles observados na esquizofrenia, esta bateria inclui testes da *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (*MATRICS*) e outros testes que investigam déficits

especificamente associados ao TB, principalmente relacionados a funções executivas (Yatham et al., 2010).

No presente estudo os participantes foram submetidos a uma BNT baseada na *ISBD-BANC* (Yatham et al., 2010), mas, adaptada à disponibilidade de testes traduzidos e validados para uso na população brasileira. Em particular, como o *Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP)* – instrumento incluído na *ISBD-BANC* – é uma tarefa computadorizada, ele foi substituído pelo “Teste D2 de Atenção Concentrada”. O subteste *Digit Span* não foi incluído por não haver uma medida correlata validada para nossa população.

A aplicação completa da bateria teve uma duração média de 70 minutos, e consistiu dos seguintes testes:

- *Symbol Coding* – subteste da *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)*: Avalia atenção e velocidade de processamento da informação. O examinando é orientado à mais rapidamente possível, escrever os números de 1 a 9 como correspondências aos símbolos que visualiza no topo da folha de resposta. O tempo de duração da tarefa é de 90 segundos. Medida de resultado: Número de respostas corretas (Salgado et al., 2007);
- Teste Fluência Verbal (FAS) – Categoria Fonologia e Animais: Avalia Fluência verbal e controle executivo. O examinando deve falar o maior numero de palavras que comecem com as letras “F”, “A” e “S, é dado 60 segundos para cada tentativa de letra. Também é solicitado a falar o maior número de animais que se recordar dentro de um minuto. Medida de resultado: Número total de palavras em um minuto nas três tentativas de letras e número total de animais em 1 minuto (Brucki et al., 1997);
- *Trail Making Test A*: Avalia a atenção concentrada e rastreamento visual. É solicitado ao examinando que desenhe linhas unindo círculos numerados de forma consecutiva. Medida de resultado: Tempo em segundos para completar a tarefa (Rabelo et al, 2010);
- *Trail Making Test B*: Avalia a capacidade de manutenção do engajamento mental e atenção visual dividida. Solicita-se que o examinando ligue os círculos com números e letras, intercalando-os em ordem crescente. Medida de resultado: Tempo em segundos para completar a tarefa (Rabelo; 2010);
- Teste D2 de Atenção Concentrada: Avalia a atenção concentrada visual e, em sentido mais amplo, a capacidade de concentração. A tarefa do examinando consiste em riscar

todas as letras d acompanhadas de dois traços, que podem estar em cima, embaixo ou um embaixo e outro em cima, conforme os exemplos da folha de respostas. Inicialmente é realizado um exercício de treino. Em seguida o examinador explica quais os sinais que deveriam ter sido marcados para que os próprios sujeitos faça a correção. Após virar a folha, o examinando deverá riscar os mesmos sinais, tendo um limite de 20 segundos para realizar cada linha, quando o examinador avisa para passar para a próxima linha. Os sinais a serem marcados estão misturados a outros semelhantes distribuídos em 14 linhas. Medida de resultado: Número total de respostas corretas (Brickkenkamp, 2000);

- **WAIS-III – Sequência de Números e Letras (SNL):** Tarefa que avalia atenção e memória de trabalho verbal. Esta tarefa requer que o examinando organize e repita, oralmente, uma série de números e letras apresentadas verbalmente, colocando os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética, é composto de sete séries de números e letras, com três tentativas cada. O número de elementos em cada série aumenta progressivamente, sendo que a primeira é composta de dois elementos e a última de oito. A aplicação é suspensa após o fracasso nas três tentativas de um mesmo item (série). Medida de resultado: Numero total de respostas corretas (Wechsler, 1997);
- ***Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)*:** Avalia memória verbal episódica. É formado por uma lista com 12 substantivos divididos em categorias semânticas. Contêm três listas de evocação imediata (aprendizagem), uma lista de evocação tardia (realizada após 25 a 30 minutos) e uma lista de reconhecimento (realizada na sequência da evocação tardia) com 24 palavras, sendo 12 palavras chaves (lista de aprendizagem) e 12 distratores. Medida de resultado: Número total de palavras recuperadas corretamente nas três tentativas (Miotto et al., 2012);
- ***Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R)*:** Avalia memória visuoespacial. A tarefa consiste na apresentação de seis figuras geométricas simples por 10 segundos. Em seguida, o examinando reproduz em uma folha de papel a quantidade de figuras que conseguir recordar, observando localização e forma. Para a evocação imediata, é apresentada por três vezes ao examinando a prancha com as formas, sendo que o mesmo é encorajado a melhorar seu desempenho. Após 25 a 30 minutos realiza-se a evocação tardia e, sequencialmente, o reconhecimento. Nessa etapa, são mostradas 12 figuras individualmente, as quais o examinando deve responder se a figura constava

ou não na prancha inicial. Medida de resultado: Número total de palavras figuras corretamente recuperadas nas três tentativas (Miotto et al. 2012);

- *Stroop Color-Word Test*: Medida de atenção seletiva e controle inibitório. O Teste é constituído por três tarefas: nomeação de cores, leitura de palavras e identificação da cor em que está escrita cada palavra, sem ter em conta o significado da mesma. Medida de resultado: Tempo em segundos para completar a tarefa (Spreen; Strauss, 1998);
- Teste *Wisconsin* de Classificação de Cartas: Foi utilizado para avaliar a flexibilidade cognitiva e abstração mental. Neste teste, o examinando é solicitado a fazer associações entre uma carta estímulo com outra dentre quatro cartas-referência. O princípio da relação não está explícito, e os participantes devem abstrair e determinar qual o princípio utilizado de acordo com um feedback (“certo” ou “errado”) dado para a tentativa anterior. Neste estudo foi utilizada a versão com 64 cartas. Medida de resultado: Número de categorias alcançadas e total de erros perseverativos (Heaton et al., 2004);
- WAIS-III – Cubos: Medida de raciocínio não verbal. O examinando observa modelos de figuras apresentadas no plano gráfico e deve reproduzi-las utilizando cubos coloridos. Medida de resultado: Total de pontos brutos (Wechsler, 1997).

5.11 Bateria Neurocognitiva Computadorizada (*Penn-CNB*)

Figuras representativas de cada teste da *Penn-CNB* podem ser vistas no Anexo B:

- Teste *Penn* de Memória Facial (TPMF): O TPMF avalia memória episódica para faces. Na primeira parte deste teste, são mostradas aos participantes uma série de 20 faces (cinco segundos para cada face) que eles são convidados a identificar mais tarde. Durante a fase de reconhecimento (imediatamente após o fim da série), são mostrados aos participantes uma série de 40 faces (uma de cada vez), 20 das quais são os estímulos que são convidados a memorizar, e as outras 20 são distratores. Para cada face, o participante deve decidir se viu face na fase de memorização em uma escala de quatro escolhas ("definitivamente não", "provavelmente não", "provavelmente sim" ou "definitivamente sim"). As faces distratoras são combinados por idade, etnia e gênero (Gur et al., 2010);

- Teste *Penn* de Memória para Palavras (TPMP): O TPMP avalia memória episódica para palavras. A tarefa é idêntica ao teste *Penn* de memória facial (acima), exceto que é solicitado ao participante a memorizar palavras em vez de faces (Gur et al., 2010);
- Teste *Penn* de Reconhecimento de Emoções (RE40): O RE40 avalia o domínio de cognição social de reconhecimento de emoções, especificamente a capacidade de decodificar e identificar corretamente expressões faciais de emoção. São mostrados aos participantes 40 faces (um de cada vez), e sua tarefa é determinar se a emoção expressa pela face do ator é felicidade, tristeza, raiva, medo, ou sem emoção (Gur et al., 2010);
- Tarefa de *Penn* de Discriminação de Emoções (TDE36): A TDE36 avalia a capacidade de discriminação de emoções em faces. Nesta tarefa é apresentado um par de faces por vez e o participante deve determinar qual face expressa uma emoção mais forte ou se elas apresentam a mesma intensidade emocional (Gur et al., 2010);
- Teste *Penn* de Desempenho Contínuo (TPDC): O TPDC é uma medida de vigilância. O participante deve apertar a barra de espaço o mais rápido que puder sempre que linhas na tela formarem letras ou números (Gur et al., 2010);
- Teste de Praxia Motora (TPM): O TPM mede velocidade sensório-motora. O participante deve mover o mouse e clicar o mais rápido possível em uma caixa verde que desaparece após o clique. A caixa muda de posição na tela e fica cada vez menor. Uma vez que é raro os participantes errarem o alvo, neste teste, o que interessa é a velocidade da resposta (Gur et al., 2010);
- Tarefa de Exclusão Condicional de *Penn* – (TECP): A TECP mede as funções de abstração e flexibilidade mental. Avalia a capacidade de derivar princípios e conceitos de feedback, bem como a capacidade de detectar e ajustar a mudança de regras. O participante deve indicar a partir de quatro objetos mostrados na tela qual deles não pertence ao grupo. A regra de exclusão pode ser baseada na forma ou configuração dos objetos, no tamanho dos objetos ou na espessura das linhas que delineiam os objetos. Após cada resposta, o participante recebe feedback ("correto" ou "incorreto") e o programa de administração de testes altera automaticamente a regra de exclusão após dez respostas consecutivas corretas (sem informar ao participante). O participante deve então usar o feedback para determinar qual é a nova regra de exclusão e, após dez respostas consecutivas corretas, a regra é alterada novamente (Gur et al., 2010);

- Tarefa Computadorizada *Penn* de Pressionar com os Dedos (TCPPD): A TCPPD mede a velocidade motora pela rapidez com que o participante pode pressionar a barra de espaço usando apenas o dedo indicador. Após um treino com cada mão, o teste apresenta cinco ensaios para a mão dominante alternando com cinco ensaios para a mão não dominante. Em cada um, o participante é convidado a pressionar a barra de espaço repetidamente por 10 segundos quando "JÁ" aparece na tela. O computador registra o número de total de tentativas (Gur et al., 2010);
- Teste *Penn* Letra-N-De Trás (NLDT): O NLDT avalia *working memory*, a capacidade de manter e atualizar as informações relacionadas ao objetivo. Os participantes atendem a uma série contínua de letras que piscam na tela (uma de cada vez) e pressionam a barra de espaço de acordo com três regras diferentes (chamadas de 0-back, 1-back e 2-back). Nesta tarefa há três condições, Durante o 0-back o participante deve apertar a barra de espaço quando a letra que aparecer na tela for um "X"; Durante 1-back deve pressionar quando a letra que aparecer for a mesma que a anterior; e na fase 2-back deve pressionar quando a letra for a mesma que a penúltima letra (Gur et al., 2010);
- Teste de Aprendizagem Visual do Objeto (TAVO): O TAVO mede a memória episódica para formas. A tarefa é quase idêntica ao TPMP e TPMF, exceto que o participante é convidado a memorizar 10 formas, em vez de 20 palavras ou rostos (Gur et al., 2010);
- Teste *Penn* de Orientação da Linha (TPOL): O TPOL avalia o domínio de raciocínio complexo e habilidade visuoespacial. É mostrado ao participante duas linhas na tela do computador que diferem em comprimento e orientação e este, deve pressionar a barra de espaço quantas vezes for necessário para girar uma das linhas até que sua orientação (ângulo em relação a uma linha horizontal) seja a mesma que a outra linha que não é giratória (Gur et al., 2010).

A maioria dos testes produz medidas de precisão (número de respostas corretas) e velocidade (tempo de resposta). Para o TECP, o número de categorias alcançadas é multiplicado pela proporção de escolhas corretas adicionando 1 ao número de categorias para evitar um efeito de piso zero para pessoas que não resolveram nenhuma categoria. Para o NLDT, o número de respostas corretas em todas as condições foi a medida de precisão. Para os testes de memória episódica (TPMP, TPMF e TAVO), bem como os testes de cognição social (RE40 e TDE36), o número de respostas corretas foi a medida da

precisão. As medidas de velocidade incluíam tempo de resposta (em milissegundos) para respostas corretas em cada teste, bem como tempo de resposta para TPM e número de toques no TCPPD.

As tarefas sensoriomotoras (TPM e TCPPD) não foram incluídas nas análises aqui apresentadas. Essas tarefas foram usadas para familiarizar o participante com o mouse e a barra de espaço do computador usados durante quase toda a administração da *Penn-CNB*, demonstrando assim a capacidade de completar as outras tarefas computadorizadas.

Devido a um erro no sistema da *UPenn* os dados do teste da *Penn-CNB* que avalia atenção/vigilância (TPDC) não foram registrados e, não puderam ser incluídos nestas análises.

O tempo médio de administração da *Penn-CNB* foi de aproximadamente 60 minutos

5.12 Procedimento de recrutamento e seleção e avaliação de pacientes e controles

A nossa amostra de pacientes foi constituída por indivíduos em acompanhamento psiquiátrico regular em nível ambulatorial com diagnóstico de TB em remissão sintomática e que foram encaminhados para o nosso grupo de estudo após divulgação sobre a presente investigação em nosso Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP (IPq). Um total de 30 indivíduos com TB (11 com TB-I e 19 com TB-II) preencheram os critérios para o presente estudo.

Os participantes do grupo controle foram inicialmente selecionados a partir de uma lista de 51 voluntários saudáveis que participaram de estudos recentes de nosso grupo e também através de divulgação através de mídia social digital coordenada pelo departamento de imprensa do IPq. A aluna realizou contato ativo com os voluntários previamente cadastrados através de ligação telefônica, os convidando a participar do estudo. Em relação à divulgação, os interessados em participar do presente projeto entravam em contato com a aluna através de um email que foi disponibilizado para o estudo. Em seguida, um questionário de triagem inicial para verificação dos critérios e inclusão e exclusão lhes era enviado. Após devolução do questionário, aqueles que preenchiam os critérios iniciais eram convidados através de ligação telefônica à comparecer ao IPq para a entrevista final com a aluna e possível inclusão. Os voluntários incluídos já realizavam no mesmo dia a primeira avaliação neurocognitiva.

Os voluntários saudáveis foram intencionalmente selecionados para que estivessem pareados aos pacientes com TB de acordo com as seguintes variáveis: gênero, idade e escolaridade. Utilizou-se um desvio padrão de 2 anos para idade e anos de educação.

Dos 51 voluntários contido no banco, apenas 18 preenchiam critérios para participação. Além disso, a aluna respondeu 96 emails de interessados, dos quais 74 devolveram o questionário de triagem adequadamente preenchido. Destes, 9 foram incluídos no presente estudo e 65 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão.

Após a assinatura do TCLE todos participantes respondiam a uma entrevista com a pesquisadora contendo questionários e escalas de avaliação diagnóstica e clínica para verificação dos critérios de inclusão e exclusão do projeto. Cada participante realizou duas avaliações neurocognitivas (BNT e *Penn-CNB*) em ordem contrabalanceada e com um espaço de 2 a 3 semanas entre elas, para minimizar o fator de aprendizagem. Ambas as avaliações neurocognitivas foram administradas pela aluna, que possui especialização em neuropsicologia. As avaliações eram realizadas em uma sala silenciosa e livre de interferências, e a ordem das avaliações (isto é, tradicional ou computadorizada) era decidida através de sorteio. As escalas de avaliação clínica *AGF*, *HDRS* e *YMRS* foram aplicadas a todos os participantes em ambos os dias de avaliação neurocognitiva.

O Quociente de Inteligência Estimado(QIE) foi medido através dos subtestes cubos e vocabulários da *Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS-III* (Wechsler, 1997).

A administração da *Penn-CNB* seguiu um método padronizado proposto pelos desenvolvedores da bateria em que a aluna lia as instruções e respondia possíveis dúvidas. Cada teste (com execução dos testes de memória facial, visual e exclusão condicional) era iniciado com uma sessão de treinamento utilizada para averiguar o perfeito entendimento das instruções. Na fase de treinamento, a aluna deveria assegurar-se a adequada compreensão por parte do participante antes de prosseguir para a tarefa.

5.13 Análises Estatísticas

A distribuição de cada variável foi examinada para a distribuição normal dentro de cada grupo de estudo usando os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e *Q-Q Plots*. Para a comparação de dados demográficos e clínicos entre pacientes (TB) e controles saudáveis (CS), o teste t de *Student* foi utilizado para variáveis contínuas com distribuição Gaussiana,

enquanto o teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para dados não normais. O teste do qui-quadrado foi utilizado para a comparação de variáveis categóricas.

Para a análise dos dados cognitivos, as variáveis com distribuição assimétrica foram primeiro transformadas através funções apropriadas. Todas as variáveis (medidas de resultado para cada teste BNT e *Penn-CNB*) foram então convertidas em *z-scores* padronizados com base na média/desvio padrão (DP) do grupo controle (CS). Para facilitar a apresentação, maiores pontuações *z* sempre refletem melhor desempenho; *z-scores* em que os números mais elevados refletiram o menor desempenho (ou seja, tempo para conclusão da tarefa, erros perseverativos e tempo/velocidade de resposta) foram multiplicados por -1.

O teste de correlação de *Spearman* foi inicialmente utilizado para avaliar o quão bem as tarefas da *Penn-CNB* que avaliam memória episódica (TPMP, TPMF, TAVO) e funções executivas (NLDT, TECP e TPOL) correlacionam-se com as medidas correspondentes da BNT, como um modo de obtenção de validação de critério para a versão adaptada à língua portuguesa da *Penn-CNB*.

As diferenças no desempenho neurocognitivo entre grupos foram avaliadas separadamente para a BNT e para a *Penn-CNB* utilizando um Modelo Linear Geral (*General Linear Model, GLM*) multivariado, com grupo (TB ou CS) como fator fixo. Como os grupos TB e CS foram pareados por idade, gênero e educação, além de mostrar níveis semelhantes de educação parental e QI Estimado (ver Tabela 6.1), nenhuma covariável foi incluída.

Devido ao tamanho pequeno e assimétrico de cada subgrupo de pacientes em uso ou não de lítio, antipsicóticos ou anticonvulsivantes, o efeito do uso destas classes de medicamento na cognição no grupo TB foi avaliado com o teste de *Mann-Whitney*.

Finalmente, a presença de correlações significativas dentro do grupo TB entre o desempenho nas tarefas da BNT e da *Penn-CNB* e variáveis clínicas de interesse foi avaliada com o teste de correlação de *Spearman*. As medidas clínicas avaliadas incluíram o funcionamento sócio-ocupacional (avaliado através da AGF), idade de início da doença, duração da doença, episódios depressivos prévios, episódios maníacos/ hipomaníacos prévios e escores de gravidade na *HDRS* e *YMRS*.

Os resultados dos *GLMs* multivariados foram ajustados para comparações múltiplas com o procedimento de *Bonferroni* e um $p \leq 0.050$ corrigido foi considerado significativo. Para todas as outras análises de dados cognitivos (correlações, etc.), foi estabelecido um limiar conservador de $p \leq 0.010$ visando minimizar os erros estatísticos do tipo I, e resultados com

$p \leq 0.050$ e Intervalo de Confiança (IC) de 95% dentro de um intervalo positivo ou negativo foram relatados como tendências.

Os tamanhos de efeito para cada comparação TB versus CS com a BNT e com a *Penn-CNB* foram estimados com o Eta Quadrado parcial (η^2) no *GLM*. Além disso, a frequência de participantes que tiveram desempenho inferior à 1.5 DP da média do grupo controle em cada grupo de estudo foi calculada como uma estimativa de comprometimento cognitivo, como comumente relatado (Cullen et al, 2016).

6 RESULTADOS

6.1 Dados demográficos e clínicos

Os dados demográficos e clínicos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de pacientes com transtorno bipolar (TB) e controles saudáveis (CS)

	TB (n=30)	CS (n=27)	Teste estatísticos
Idade (média±dp)	32.9±5.2	31.8±5.8	t=-0.78, df=55, p=0.435
Gênero (%; feminino)	21 (70.0%)	19 (70.4%)	$\chi^2=0.001$, df=1, p=0.976
Educação (anos; média±dp)	14.4±3.0	15.5±3.3	t=-1.35, df=55, p=0.183
Educação Parental (anos; média±dp)	9.8±4.7	10.6±5.6	t=-0.62, df=55, p=0.539
QI estimado (média±dp)	101.0±13.0	104.8±13.1	t=-1.06, df=55, p=0.291
AGF - TRAD (média±dp)	76.6±13.2	85.0±6.8	Mann-Whitney, p=0.012
AGF - COMP (média±dp)	78.6±11.9	85.5±6.5	Mann-Whitney, p=0.036
HDRS - TRAD (média±dp)	2.8±2.8	-	-
HDRS - COMP (média±dp)	2.9±2.8	-	-
YMRS - TRAD (média±dp)	2.0±2.7	-	-
YMRS - COMP (média±dp)	2.4±3.0	-	-
Idade de início da doença (média±dp)	22.7±6.1	-	-
Duração da doença (meses; média±dp)	131.8±99.8	-	-
Episódios Depressivos Prévios(média±dp)	6.1±10.2	-	-
Episódios Maníacos ou Hipomaníacos Prévios (média±dp)	6.8±11.1	-	-

QI, Quociente de Inteligência; AGF, Avaliação Global do Funcionamento; HDRS, Escala de Depressão de Hamilton – 21 itens; YMRS, Escala de Mania de Young; TRAD= No dia administração da Avaliação Neurocognitiva Tradicional; COMP= No dia administração da Bateria Neurocognitiva Computadorizada Universidade da Pensilvânia (Penn-CNB).

Os grupos TB e CS apresentaram dados similares idade, distribuição de gênero, nível educacional (pessoal e parental) e QI estimado. No entanto, os pacientes com TB apresentaram pior desempenho sócio-ocupacional em relação aos CS em ambos os dias de avaliação cognitiva (teste de *Mann-Whitney*, todos $p \leq 0.036$).

Dos 30 pacientes com TB, 12 (40,0%) usavam medicação anti-psicótica, 11 usavam lítio (36,7%), 19 (63,3%) usavam anti-convulsivantes, 7 (23,3%) usavam antidepressivos e 6 (20%) usavam benzodiazepínicos no dia do teste cognitivo (os medicamentos permaneceram inalterados durante toda duração do estudo). Além disso, 6 (20%) pacientes TB tiveram sintomas psicóticos durante episódios de humor no passado.

6.2 Comparações entre grupos com a Bateria Neurocognitiva Tradicional e a *Penn-CNB*

As Tabelas 2 e 3 apresentam medidas cognitivas brutas, frequência de comprometimento cognitivo (definida como desempenho 1.5 DP abaixo do valor da média dos controles), resultados estatísticos e tamanhos de efeitos obtidos com a BNT e a *Penn-CNB*, respectivamente.

Tabela 2 - Bateria neurocognitiva tradicional em pacientes com transtorno bipolar (TB) e controles saudáveis

Teste lápis e papel	TB (n=30)		CS (n=27)		MLG Multivariado	
	Total bruto (média±dp)	Prevalência de Prejuízo ^a (n; %)	Total bruto (média±dp)	Prevalência de Prejuízo ^a (n; %)	F	p ^b Parcial η ²
Velocidade de processamento						
BACS Symbol Coding	55.3±11.2	7 (23.3%)	61.0±11.6	2 (7.4%)	3.969	0.051 0.068
TMT Part A	43.5±17.9	2 (6.7%)	40.7±18.3	3 (11.1%)	0.579	0.450 0.011
Atenção						
D2	383.8±110.3	6 (20%)	438.3±109.5	1 (3.7%)	3.087	0.085 0.054
Working Memory						
WAIS-III SNL	9.1±2.6	3 (10%)	10.0±3.2	3 (11.1%)	1.384	0.245 0.025
Função executiva						
TMT Part B	85.0±36.3	2 (6.7%)	73.5±25.3	1 (3.7%)	1.619	0.209 0.029
Stroop Color-Word	26.8±7.5	9 (31%)	22.3±5.1	3 (11.1%)	6.602	0.013 0.109
WCST Categorias	4.2±1.0	1 (3.3%)	4.0±0.9	2 (7.4%)	0.282	0.598 0.005
WCST Erros Pers	5.1±5.8	2 (6.7%)	4.8±4.9	3 (11.1%)	0.048	0.828 0.001
Raciocínio						
WAIS-III Cubos	29.0±13.4	3 (10%)	34.2±14.6	3 (11.1%)	2.793	0.100 0.049
Linguagem						
FAS Fonológica	33.1±9.2	1 (3.3%)	34.2±9.6	0 (0.0%)	0.194	0.661 0.004
FAS Categórica	18.5±5.1	3 (10. %)	18.6±4.6	3 (11.1%)	0.019	0.892 0.000
Aprendizagem/ Memória Verbal						
HVLT-R	24.2±4.8	5 (16.7%)	25.9±3.9	1 (3.7%)	1.997	0.163 0.036
Aprendizagem/ Memória Visual						
BVMT-R	19.9±8.4	4 (13.3%)	24.6±8.7	4 (14.8 %)	5.169	0.027 0.087

BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; TMT, Trail Making Test; WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale III) SNL, Sequência de números e letras; WCST, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas – 64 cartas; FAS Fonológica, Teste de Fluência Verbal F-A-S; FAS Categórica, Teste de Fluência Verbal Categoria Animais; HVLT-R, Hopkins Verbal Learning Test Revised; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test Revised.

^a Definido como um desempenho 1.5 DP abaixo do valor médio de CS;

Tabela 3 - Bateria neurocognitiva computadorizada (Penn-CNB) em pacientes com transtorno bipolar (TB) e controles saudáveis (CS)

Testes Penn-CNB (média±dp)	TB (n=30)		CS (n=27)		MLG Multivariado		
	Total bruto (média±dp)	Prevalência de Prejuízo ^a (n; %)	Total bruto (média±dp)	Prevalência de Prejuízo ^a (n; %)	F	p ^b	Parcial η^2
<i>Atenção/Working Memory</i>							
NLDT Precisão	18.0±2.0	3 (10%)	18.2±2.2	2 (7.4%)	0.106	0.746	0.002
NLDT Velocidade	747.4±903.7	1 (3.3%)	1131.3±1555.6	4 (14.8%)	0.023	0.881	0.000
<i>Função Executiva</i>							
TECP Precisão	24.3±7.2	4 (13.3%)	25.9.0±8.2	2 (7.4%)	0.956	0.332	0.017
TECP Velocidade	5286.2±8547.2	4 (13.3%)	3271.3±4064.4	2 (7.4%)	1.111	0.296	0.020
<i>Cognição Complexa</i>							
TPOL Precisão	11.6±4.0	1 (3.3%)	11.6±4.4	2 (7.4%)	0.004	0.948	0.000
TPOL Velocidade	26032.1±41942.5	4 (13.3%)	24681.1±42101.5	3 (11.1%)	0.213	0.646	0.004
<i>Memória Verbal</i>							
TPMP Precisão	33.3±3.3	4 (13.3%)	34.2±3.1	1 (3.7%)	1.163	0.285	0.021
TPMP Velocidade	3151.2±4824.7	2 (6.7%)	2910.8±4712.0	2 (7.4%)	0.526	0.472	0.009

(Continua)

Testes Penn-CNB (média±dp)	TB (n=30)		CS (n=27)		MLG Multivariado		
	Total bruto (média±dp)	Prevalência de Prejuízo ^a (n; %)	Total bruto (média±dp)	Prevalência de Prejuízo ^a (n; %)	F	p ^b	Parcial η^2
Memória Visual							
TPMF Precisão	33.6±3.7	2 (6.7%)	33.4±3.8	3 (11.1%)	0.042	0.839	0.001
TPMF Velocidade	2320.4±2362.0	1 (3.3%)	3254.5±5160.0	2 (7.4%)	0.136	0.714	0.002
TAVO Precisão	15.4±2.8	2 (6.7%)	16.0±2.6	2 (7.4%)	0.744	0.392	0.013
TAVO Velocidade	4481.0±6663.4	4 (13.3%)	3591.0±5544.6	2 (7.4%)	0.525	0.472	0.009
Cognição Social							
RE40 Precisão	33.3±3.0	1 (3.3%)	33.7±3.1	2 (7.4%)	0.037	0.849	0.001
RE40 Velocidade	2067.5±459.1	0 (0.0%)	3440.9±5079.3	2 (7.4%)	0.784	0.380	0.014
TDE36 Precisão	26.7±4.5	6 (20%)	28.4±3.0	1 (3.7%)	2.140	0.149	0.037
TDE36 Velocidade	9314.1±16294.9	7 (23.3%)	3600.0±677.7	1 (3.7%)	0.187	0.667	0.003

NLDT, Teste Penn Letra-N-De Trás; TECP, Tarefa de Exclusão Condicional de Penn; TPOL, Teste Penn de Orientação da Linha; TPMP, Teste Penn de Memória para Palavras; TPMF, Teste Penn de Memória Facial; TAVO, Teste de Aprendizagem Visual do Objeto; RE40, Teste Penn de Reconhecimento de Emoções; TDE36, Tarefa de Penn de Discriminação de Emoções; ^a Definido como um desempenho 1.5 DP abaixo do valor médio de CS; ^b Não ajustado; Parcial η^2 , Eta Quadrado parcial

(Conclusão)

Os pacientes apresentaram desempenho significativamente menor do que os controles nos seguintes testes da BNT: *Stroop Colour-Word* ($F = 6,60$, $df = 1$, p -corrigido = 0,013) e *BVMT-R* ($F = 5,17$, $df = 1$, p -corrigido = 0,027). Além disso, observou-se uma tendência para um pior desempenho na tarefa *Symbol Coding* da *BACS* ($F = 3,97$, $df = 1$, p -corrigido = 0,051).

Não houve diferença significativa entre TB *versus* CS em nenhum dos testes de *Penn-CNB* (todos $F \leq 2.14$ e todos p -não corrigido ≥ 0.149). Os tamanhos de efeitos (medidos com o η^2 parcial) variaram de 0,00 a 0,109 (pequeno a médio) com a BNT e de 0,00 a 0,037 (pequeno) com a *Penn-CNB*.

6.3 Efeitos das variáveis clínicas nas medidas cognitivas dos pacientes (TB)

Os detalhes das análises de correlação entre o desempenho na BNT e *Penn-CNB* e variáveis clínicas no grupo TB, incluindo IC de 95%, podem ser encontrados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Coeficientes de correlação de spearman (rho) entre os testes da bateria neurocognitiva tradicional e as variáveis clínicas no grupo de transtorno bipolar (TB) (n = 30)

	AGF	Idade de Início	Duração da Doença	Episódios Depressivos Prévios	Episódios Maníacos ou Hipomaniacos Prévios	HDRS	YMRS
BACS Symbol Coding							
rho	0.224	0.095	-0.150	0.089	0.310	-0.027	-0.078
p	0.251	0.629	0.446	0.653	0.108	0.893	0.693
95% CI	-0.183 – 0.575	-0.286 – 0.464	-0.477 – 0.244	-0.355 – 0.502	-0.077 – 0.618	-0.477 – 0.364	-0.512 – 0.328
TMT Part A							
rho	0.140	0.179	-0.303	0.049	0.154	-0.070	-0.096
p	0.477	0.362	0.117	0.806	0.435	0.725	0.627
95% CI	-0.274 – 0.520	-0.246 – 0.553	-0.642 – 0.098	-0.403 – 0.463	-0.254 – 0.520	-0.452 – 0.328	-0.494 – 0.307
D2							
rho	0.257	-0.200	-0.054	0.219	0.349	-0.242	-0.224
p	0.187	0.308	0.785	0.262	0.069	0.215	0.252
95% CI	0.202 – 0.639	-0.525 – 0.189	-0.392 – 0.306	-0.167 – 0.554	0.039 – 0.608	-0.576 – 0.109	-0.589 – 0.189
WAIS-III SNL							
rho	0.194	-0.275	0.136	0.107	0.419	-0.030	0.195
p	0.324	0.157	0.489	0.588	0.026	0.881	0.320
95% CI	-0.165 – 0.501	-0.564 – 0.061	-0.201 – 0.439	-0.294 – 0.512	0.057 – 0.721	-0.365 – 0.339	-0.198 – 0.556
TMT Part B							
rho	0.218	0.112	-0.195	-0.029	0.167	0.013	0.016
p	0.266	0.571	0.321	0.882	0.395	0.946	0.937
95% CI	-0.167 – 0.549	-0.293 – 0.456	-0.537 – 0.186	-0.386 – 0.380	-0.179 – 0.482	-0.418 – 0.396	-0.427 – 0.382
Stroop Color-Word Test							
rho	0.361	0.022	0.019	0.133	0.155	-0.351	-0.360
p	0.059	0.913	0.923	0.498	0.430	0.067	0.060
95% CI	-0.022 – 0.642	-0.379 – 0.428	-0.380 – 0.419	-0.245 – 0.484	-0.226 – 0.499	-0.653 – 0.031	-0.710 – 0.037
WCST Categories							
rho	0.327	-0.202	-0.042	-0.103	-0.075	-0.256	-0.277
p	0.089	0.303	0.831	0.602	0.704	0.188	0.154
95% CI	-0.023 – 0.619	-0.541 – 0.190	-0.391 – 0.309	-0.437 – 0.272	-0.477 – 0.346	-0.593 – 0.121	-0.644 – 0.170

(Continua)

	AGF	Idade de Início	Duração da Doença	Episódios Depressivos Prévios	Episódios Maníacos ou Hipomaniacos Prévios	HDRS	YMRS
WCST Erros Pers	rho	-0.276	-0.063	-0.207	-0.038	-0.511	-0.485
	p	0.005	0.749	0.291	0.849	0.005	0.009
	95% CI	0.155 – 0.752	-0.597 – 0.126	-0.543 – 0.217	-0.441 – 0.378	-0.769 – -0.144	-0.777 – -0.111
WAIS-III Cubos	rho	0.357	-0.107	-0.137	0.102	-0.043	0.010
	p	0.063	0.588	0.486	0.605	0.827	0.961
	95% CI	0.000 – 0.639	-0.488 – 0.315	-0.484 – 0.250	-0.290 – 0.463	-0.411 – 0.305	-0.339 – 0.363
FAS Fonológica	rho	0.095	-0.058	-0.066	0.562	0.065	0.190
	p	0.630	0.769	0.738	0.002	0.743	0.334
	95% CI	-0.339 – 0.494	-0.416 – 0.295	-0.454 – 0.307	0.280 – 0.728	-0.357 – 0.474	-0.168 – 0.560
FAS Categórica	rho	0.281	-0.210	0.173	0.469	-0.301	-0.164
	p	0.148	0.284	0.380	0.012	0.120	0.403
	95% CI	-0.100 – 0.607	-0.550 – 0.180	-0.310 – 0.432	0.130 – 0.740	-0.609 – 0.064	-0.522 – 0.207
HVLT-R	rho	-0.228	-0.057	0.115	0.313	0.063	0.172
	p	0.243	0.773	0.561	0.105	0.749	0.382
	95% CI	-0.557 – 0.168	-0.492 – 0.416	-0.293 – 0.518	-0.122 – 0.655	-0.362 – 0.455	-0.261 – 0.547
BVMT-R	rho	0.267	0.162	-0.337	-0.081	0.103	0.058
	p	0.170	0.411	0.079	0.681	0.603	0.771
	95% CI	-0.119 – 0.575	-0.240 – 0.563	-0.618 – 0.019	-0.396 – 0.253	-0.281 – 0.465	-0.290 – 0.393

AGF, Avaliação Global do Funcionamento; HDRS, Escalade Depressão de Hamilton – 21 itens; YMRS, Escala de Mania de Young; BACS, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; TMT, *Trail Making Test*; WAIS-III (*Wechsler Adult Intelligence Scale III*) LNS, Sequência de números e letras; WCST, *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas* – 64 cartas; FAS Fonológica, Teste de Fluência Verbal F-A-S; FAS Categórica, Teste de fluência verbal categoria animais; HVLT-R, *Hopkins Verbal Learning Test Revised*; BVMT-R, *Brief Visuospatial Memory Test Revised*.

(Conclusão)

Tabela 5 - Coeficientes de correlação de spearman (rho) entre os testes da Penn-CNB e as variáveis clínicas no grupo de transtorno bipolar (TB) (n=30)

	GAF	Age of Onset	Duration of Illness	Previous Depressive Episodes	Previous Manic or Hypomanic Episodes	HDRS	YMRS
NLDT Precisão							
rho	0.152	0.207	-0.111	-0.189	0.026	0.098	0.017
p	0.432	0.282	0.567	0.327	0.893	0.615	0.932
95% CI	-0.243 – 0.527	-0.165 – 0.547	-0.528 – 0.280	-0.578 – 0.219	-0.366 – 0.409	-0.274 – 0.484	-0.350 – 0.395
NLDT Velocidade							
rho	0.506	-0.273	0.267	0.014	0.091	-0.382	-0.444
p	0.005	0.152	0.162	0.941	0.638	0.041	0.016
95% CI	0.123 – 0.778	-0.627 – 0.142	-0.092 – 0.589	-0.331 – 0.408	-0.293 – 0.468	-0.721 – 0.047	-0.783 – -0.34
TECP Velocidade							
rho	0.000	0.090	-0.063	-0.020	0.040	-0.054	-0.173
p	0.999	0.642	0.745	0.916	0.839	0.781	0.371
95% CI	-0.363 – 0.392	-0.281 – 0.415	-0.465 – 0.388	-0.412 – 0.428	-0.372 – 0.461	-0.401 – 0.295	-0.516 – 0.227
TECP Velocidade							
rho	0.025	-0.014	-0.186	-0.184	0.097	-0.127	-0.155
p	0.900	0.941	0.335	0.339	0.617	0.511	0.423
95% CI	-0.352 – 0.360	-0.394 – 0.337	-0.506 – 0.193	-0.542 – 0.234	-0.278 – 0.468	-0.492 – 0.255	-0.521 – 0.224
TPOL Precisão							
rho	0.400	-0.219	0.163	0.080	0.134	-0.471	-0.538
p	0.031	0.254	0.399	0.681	0.487	0.010	0.003
95% CI	0.040 – 0.677	-0.546 – 0.135	-0.236 – 0.527	-0.322 – 0.495	-0.247 – 0.505	-0.742 – -0.148	-0.763 – -0.244
TPOL Velocidade							
rho	0.190	-0.111	0.043	0.023	-0.061	-0.061	-0.047
p	0.325	0.568	0.823	0.906	0.755	0.754	0.810
95% CI	-0.164 – 0.507	-0.490 – 0.316	-0.386 – 0.403	-0.310 – 0.376	-0.425 – 0.315	-0.429 – 0.379	-0.416 – 0.371

(Continua)

	GAF	Age of Onset	Duration of Illness	Previous Depressive Episodes	Previous Manic or Hypomanic Episodes	HDRS	YMRS
TPMP Precisão	rho	-0.006	0.189	0.126	0.377	0.107	0.054
	p	0.977	0.326	0.515	0.044	0.581	0.781
	95% CI	-0.382 – 0.373	-0.743 – -0.077	-0.209 – 0.517	-0.256 – 0.489	-0.013 – 0.694	-0.327 – 0.405
TPMP Velocidade	rho	-0.226	0.025	0.089	0.063	0.178	0.409
	p	0.238	0.899	0.646	0.747	0.356	0.028
	95% CI	-0.540 – 0.136	-0.374 – 0.430	-0.313 – 0.472	-0.353 – 0.501	-0.222 – 0.564	0.077 – 0.713
TMPF Precisão	rho	-0.224	0.111	-0.031	0.309	0.372	0.234
	p	0.243	0.567	0.871	0.102	0.047	0.222
	95% CI	-0.468 – 0.079	-0.317 – 0.511	-0.475 – 0.374	-0.006 – 0.566	-0.063 – -0.625	-0.151 – 0.545
TPMF Velocidade	rho	0.016	0.070	-0.038	0.042	0.091	0.158
	p	0.934	0.720	0.844	0.828	0.639	0.413
	95% CI	-0.386 – 0.391	-0.328 – 0.437	-0.415 – 0.315	-0.368 – 0.437	-0.258 – 0.448	-0.216 – 0.517
TAVO Precisão	rho	0.121	0.233	-0.088	0.285	0.360	-0.022
	p	0.532	0.223	0.652	0.134	0.055	0.911
	95% CI	-0.246 – 0.482	-0.126 – 0.540	-0.418 – 0.268	-0.013 – 0.534	0.016 – 0.641	-0.384 – 0.345
TAVO Velocidade	rho	-0.011	0.200	0.091	-0.065	-0.270	0.153
	p	0.953	0.298	0.639	0.736	0.157	0.429
	95% CI	-0.339 – 0.380	-0.172 – 0.522	-0.287 – 0.434	-0.454 – 0.360	-0.599 – 0.96	-0.232 – 0.523

(Continuação)

	GAF	Age of Onset	Duration of Illness	Previous Depressive Episodes	Previous Manic or Hypomanic Episodes	HDRS	YMRS
RE40 Precisão	rho	-0.263	-0.157	-0.194	0.070	0.091	-0.025
	p	0.504	0.167	0.312	0.717	0.639	0.898
	95% CI	-0.248 – 0.504	-0.656 – 0.155	-0.524 – 0.154	-0.269 – 0.433	-0.298 – 0.456	-0.402 – 0.373
RE40 Velocidade	rho	0.170	-0.179	-0.070	0.263	-0.014	-0.091
	p	0.377	0.352	0.717	0.684	0.942	0.639
	95% CI	-0.71 – 0.463	-0.532 – 0.200	-0.413 – 0.272	-0.414 – 0.287	-0.376 – 0.358	-0.473 – 0.272
TDE36 Precisão	rho	-0.128	0.140	-0.273	-0.063	-0.072	-0.052
	p	0.510	0.469	0.151	0.743	0.711	0.790
	95% CI	-0.495 – 0.288	-0.243 – 0.522	-0.590 – 0.127	-0.407 – 0.293	-0.483 – 0.344	-0.484 – 0.379
TDE36 Velocidade	rho	0.179	-0.145	0.081	-0.014	0.317	0.317
	p	0.354	0.454	0.674	0.941	0.094	0.094
	95% CI	-0.177 – 0.484	-0.466 – 0.236	-0.282 – 0.410	-0.399 – 0.402	-0.043 – 0.639	-0.025 – 0.644

AGF, Avaliação Global do Funcionamento; HDRS, Escalade Depressão de Hamilton – 21 itens; YMRS, Escala de Mania de Young; NLDT, Teste Penn Letra-N-De Trás; TECP, Tarefa de Exclusão Condicional de Penn; TPOL, Teste Penn de Orientação da Linha; TPMP, Teste Penn de Memória para Palavras; TPMF, Teste Penn de Memória Facial; TAVO, Teste de Aprendizagem Visual do Objeto; RE40, Teste Penn de Reconhecimento de Emoções; TDE36, Tarefa de Penn de Discriminação de Emoções;

(Conclusão)

Sintomas afetivos subclínicos (avaliados com a *HDRS* e a *YMRS*) correlacionaram-se negativamente às medidas de desempenho (*z-scores*) nos Erros Perseverativos do *WCST* ($\rho = -0,511$ e $p = 0,005$ para o *HDRS*; $\rho = -0,485$ e $p = 0,009$ para a *YMRS*), NLDT Velocidade ($\rho = -0,444$ e $p = 0,016$ para a *YMRS*) e TPOL Precisão ($\rho = -0,471$ e $p = 0,010$ para a *HDRS*; $\rho = -0,538$ e $p = 0,003$ para a *YMRS*).

Ao mesmo tempo, pior desempenho nessas tarefas correlacionou-se diretamente com pior funcionamento sócio-ocupacional (ou seja, menores valores na AGF) ($\rho = 0,519$ e $p = 0,005$ para os Erros Perseverativos do *WCST*; $\rho = 0,506$ e $p = 0,005$ para o NLDT Velocidade; $\rho = 0,400$ e $p = 0,031$ para o TPOL Precisão). Além disso, índices mais altos na *HDRS* e *YMRS* foram correlacionados positivamente com Velocidade mais rápida no TPMP (ou seja, menor tempo de resposta) ($\rho = 0,419$ e $p = 0,024$ para o *HDRS*; $\rho = 0,409$ e $p = 0,028$ para o *YMRS*), mas não melhor Precisão no TPMP ($\rho = 0,107$ e $p = 0,581$ para o *HDRS*; $\rho = 0,054$ e $p = 0,781$ para o *YMRS*).

De forma intrigante, o número de episódios maníacos ou hipomaníacos anteriores correlacionou-se positivamente com um melhor desempenho nas seguintes tarefas: WAIS-III SNL ($\rho = 0,419$, $p = 0,026$), Flúência Verbal Fonológica ($\rho = 0,562$, $p = 0,002$), Flúência Verbal Categórica ($\rho = 0,469$, $p = 0,012$) e Precisão no TPMP ($\rho = 0,372$, $p = 0,047$). Além disso, houve uma correlação inversa entre a idade de início mais precoce e maior precisão no TPMP ($\rho = -0,458$, $p = 0,0012$). Finalmente, observou-se uma correlação inversa entre duração de doença e desempenho no teste *BVMT-R* ($\rho = -0,518$, $p = 0,005$).

Em relação à influência de medicamentos psicotrópicos, os pacientes TB em uso de medicação antipsicótica apresentaram desempenho pior no Teste de Fluência Verbal Fonológica (teste de *Mann-Whitney*, $p = 0,002$), enquanto um pior desempenho na medida de Precisão do TPMP foi observado naqueles que utilizavam agentes anticonvulsivantes (teste de *Mann-Whitney*, $p = 0,009$).

6.4 Validação de critério da versão em português da *Penn-CNB*

Os detalhes das análises de correlação entre a BNT e *Penn-CNB* que medem memória episódica e domínios de função executiva em toda a amostra do estudo ($n = 57$), incluindo IC 95%, podem ser encontrados nas Tabelas 6.6 e 6.7.

Tabela 6 - Coeficientes de correlação de spearman (rho) entre os testes da bateria neurocognitiva tradicional e da Penn-CNB que avaliam a função executiva e domínios relacionados em todo o grupo de estudo (n = 57).

Função executiva	NLDT Precisão	NLDT Velocidade	PCET Precisão	TECP Velocidade	TPOL Precisão	TPOL Velocidade
BACS Symbol Coding	rho	0.462	-0.115	0.322	0.345	0.351
	p	<0.001	0.397	0.016	0.009	0.008
	95% CI	0.213 – 0.659	-0.398 – 0.177	0.057 – 0.548	0.074 – 0.562	0.096 – 0.569
TMT Part A	rho	0.420	-0.093	0.322	0.379	0.448
	p	0.001	0.497	0.016	0.004	0.001
	95% CI	0.174 – 0.618	-0.363 – 0.186	0.044 – 0.538	0.142 – 0.575	0.241 – 0.629
D2	rho	0.467	0.045	0.371	0.556	0.309
	p	<0.001	0.741	0.005	<0.001	0.021
	95% CI	0.208 – 0.675	-0.248 – 0.337	0.103 – 0.589	0.326 – 0.728	0.054 – 0.519
WAIS-III SNL	rho	0.390	0.003	0.402	0.461	0.439
	p	0.003	0.982	0.002	<0.001	0.001
	95% CI	0.121 – 0.602	-0.284 – 0.268	0.146 – 0.619	0.206 – 0.682	0.184 – 0.634
TMT Part B	rho	0.432	-0.069	0.380	0.356	0.326
	p	0.001	0.611	0.004	0.007	0.014
	95% CI	0.194 – 0.646	-0.352 – 0.231	0.134 – 0.583	0.077 – 0.592	0.080 – 0.547
<i>Stroop Color-Word Test</i>	rho	0.468	0.086	0.278	0.390	0.408
	p	<0.001	0.530	0.038	0.003	0.002
	95% CI	0.226 – 0.673	-0.168 – 0.340	-0.001 – 0.511	0.136 – 0.619	0.165 – 0.607
						-0.089 – 0.421

(Continua)

Função executiva	NLDT Precisão	NLDT Velocidade	PCET Precisão	TECP Velocidade	TPOL Precisão	TPOL Velocidade
WCST Categorias	rho	0.280	0.136	0.349	0.280	0.225
	p	0.036	0.319	0.008	0.037	0.096
	95% CI	0.052 – 0.490	-0.143 – 0.374	0.123 – 0.548	0.010 – 0.512	-0.046 – 0.473
WCST Erros Pers	rho	0.384	0.170	0.412	0.296	0.367
	p	0.004	0.209	0.002	0.027	0.005
	95% CI	0.156 – 0.596	-0.103 – 0.421	0.210 – 0.603	0.022 – 0.534	0.102 – 0.578
WAIS-III Cubos	rho	0.361	-0.054	0.416	0.316	0.330
	p	0.006	0.692	0.001	0.018	0.013
	95% CI	0.109 – 0.604	-0.326 – 0.218	0.161 – 0.626	0.052 – 0.546	0.064 – 0.555
FAS Fonológica	rho	0.379	0.015	0.229	0.220	0.099
	p	0.004	0.912	0.090	0.103	0.470
	95% CI	0.129 – 0.598	-0.255 – 0.300	-0.017 – 0.460	-0.072 – 0.466	-0.145 – 0.331
FAS Categórica	rho	0.346	0.142	0.251	0.304	0.240
	p	0.009	0.298	0.062	0.023	0.075
	95% CI	0.100 – 0.552	-0.118 – 0.393	-0.013 – 0.518	0.036 – 0.532	-0.017 – 0.466

NLDT, Teste Penn Letra-N-De Trás; TECP, Tarefa de Exclusão Condicional de Penn; TPOL, Teste Penn de Orientação da Linha; BACS, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; TMT, *Trail Making Test*; WAIS-III (*Wechsler Adult Intelligence Scale III*) SNL, Sequência de Números e Letras; WCST, Teste Wisconsin de Classificação de cartas - 64 cartas; FAS Fonológica, Teste de Fluência Verbal F-A-S; FAS Categórica, Teste de Fluência Verbal Categoria Animais.

(Conclusão)

Tabela 7 - Coeficientes de correlação de spearman (rho) entre os testes da bateria neurocognitiva tradicional e da Penn-CNB que avaliam memória episódica em todo o grupo de estudo (n = 57)

Memória Episódica	TPMP Precisão	TPMP Velocidade	TPMF Precisão	TPMF Velocidade	TAVO Precisão	TAVO Velocidade
FAS Fonológica	rho	0.451	0.304	0.126	-0.106	0.378
	p	<0.001	0.022	0.350	0.431	0.004
	95% CI	0.232 – 0.642	0.038 – 0.537	-133 – 0.377	-0.367 – 0.151	0.122 – 0.585
FAS Categórica	rho	0.145	0.080	0.061	-0.020	0.211
	p	0.283	0.555	0.652	0.881	0.115
	95% CI	-0.130 – 0.415	-0.188 – 0.328	-0.219 – 0.335	-0.320 – 0.242	-0.089 – 0.446
HVL-T-R	rho	0.246	0.192	0.174	0.116	0.379
	p	0.065	0.154	0.196	0.390	0.004
	95% CI	-0.050 – 0.512	-0.101 – 0.438	-0.079 – 0.419	-0.149 – 0.361	0.129 – 0.593
BVM-T-R	rho	0.077	-0.042	0.348	-0.125	0.487
	p	0.569	0.754	0.008	0.352	<0.001
	95% CI	-0.186 – 0.374	-0.312 – 0.207	0.081 – 0.556	-0.366 – 0.163	0.269 – 0.663

TPMP, Teste Penn de Memória para Palavras; TPMF, Teste Penn de Memória Facial; TAVO, Teste de Aprendizagem Visual do Objeto; HVL-T-R, *Hopkins Verbal Learning Test Revised*; BVM-T-R, *Brief Visuospatial Memory Test Revised*.

Como mostrado nas Tabelas 6 e 7, TPMP Precisão correlacionou-se fortemente ($\rho = 0,451$, $p < 0,001$) e TPMP Velocidade correlacionou-se modestamente ($\rho = 0,304$, $p = 0,022$) com a tarefa de Fluência Verbal Fonológica. A Precisão em memória facial (TPMF Precisão) correlacionou-se significativamente com a medida de memória visoespacial *BVMT-R* ($\rho = 0,348$, $p = 0,008$), enquanto que (como esperado) TAVO Precisão (medida de memória visoespacial) correlacionou-se fortemente com o *BVMT-R* ($\rho = 0,487$, $p < 0,001$). A precisão no TAVO também correlacionou-se significativamente com os testes Fluência Verbal Fonológica ($\rho = 0,378$, $p = 0,004$) e *HVLT-R* ($\rho = 0,379$, $p = 0,004$).

Em relação aos testes da *Penn-CNB* que avaliam as funções executivas e domínios relacionados (velocidade de processamento, atenção, memória operacional, flexibilidade mental, controle executivo, abstração e capacidade visoespacial), observou-se correlações significativas com todas as medidas computadorizadas, exceto na velocidade de memória operacional (NLDT Velocidade), conforme Tabela 6.

Foram observadas fortes correlações entre: NLDT Precisão e performances no *Symbol Coding BACS*, *TMT* Parte A, D2 Teste de Atenção concentrada, *TMT* Parte B e *Stroop Color-Word* (todos $\rho \geq 0,420$ e todos $p \leq 0,001$); TECP Precisão e *WAIS-III* SNL, *TMT* Parte B, Erros perseverativos do *WCST* e *WAIS-III* Cubos (todos $\rho \geq 0,400$ e todos $p \leq 0,002$); TECP Velocidade e D2 Teste de Atenção concentrada ($\rho = 0,556$, $p < 0,001$) e *WAIS-III* SNL ($\rho = 0,461$, $p < 0,001$); TPOL Precisão e *TMT* Parte A, *WAIS-III* SNL e *Stroop Color-Word Test* (todos $\rho \geq 0,408$ e todos $p \leq 0,002$); e TPOL Velocidade e D2 Teste de Atenção concentrada ($\rho = 0,430$, $p = 0,001$).

7 DISCUSSÃO

O presente projeto teve como objetivos verificar a aplicabilidade da *Penn-CNB* em pacientes com TB em comparação com uma bateria neuropsicológica tradicional, avaliar a existência de correlações entre variáveis clínicas relacionadas ao TB e prejuízos cognitivos, e buscar a validação de critério da versão em Português da *Penn-CNB*. Este é o primeiro trabalho que avalia o desempenho de uma bateria neurocognitiva computadorizada abrangente comparado a avaliação neuropsicológica tradicional em uma amostra de pacientes com TB *versus* CS. Os testes da BNT e da *Penn-CNB* avaliando domínios cognitivos semelhantes ou relacionados demonstraram boa correlação inter-teste na amostra total em estudo ($n=57$). No entanto, a BNT identificou prejuízos em controle inibitório, velocidade de processamento e aprendizagem visuoespacial nos pacientes com TB em comparação com CS, enquanto nenhuma diferença significativa foi detectada com a *Penn-CNB* nas comparações entre grupos. As análises de correlação entre o desempenho cognitivo e as variáveis clínicas de interesse no grupo TB revelaram associações significativas com medidas da BNT e da *Penn-CNB*. De forma importante, sintomas depressivos e maníacos sub-sindrômicos influenciaram negativamente o desempenho em testes de ambas as baterias, que, por sua vez, correlacionaram-se diretamente com o funcionamento sócio-cupacional dos pacientes TB.

7.1 Diferenças de funcionamento cognitivo entre pacientes com TB e controles saudáveis

O TB tem sido associado a déficits em todos os domínios cognitivos, mesmo durante a eutímia, com os maiores efeitos de tamanho observados na velocidade de processamento, atenção, trabalho e memória episódica e medidas de controle executivo por metanálises de estudos de testes neuropsicológicos tradicionais (Kurtz e Gerraty 2009, Bora et al., 2009; Mann-Wrobel et al., 2011; Bourne et al., 2013; Bora e Pantelis, 2015; Bo et al., 2017). Assim, o padrão de comprometimento cognitivo observado aqui com a BNT em pacientes TB em relação ao CS é consistente com a literatura anterior, incluindo estudos que adotaram a *MATRICES* (Van Rheenen e Rossell, 2014, Ishisaka et al., 2016, Bo et al., 2017). É importante destacar que algumas das tarefas da BNT atingiram tamanhos de efeito médio, enquanto que todos os η^2 parciais para as tarefas da *Penn-CNB* mostraram-se pequenos nas comparações entre grupos. Até o presente momento, apenas uma investigação usou a *Penn-CNB* no estudo de TB: Merikangas et al. (2017) avaliaram 25 pacientes com TB tipo I, 34 com TB tipo II, 92

com transtorno depressivo maior e 159 parentes não afetados (como grupo controle), e encontrou aumento da precisão na tarefa de cognição complexa (TPOL) em pacientes com TB tipo I. O fato de termos uma amostra mista de pacientes com TB de tipo I e tipo II e que a influência de sintomas afetivos ou outras variáveis clínicas não foi avaliada por Merikangas et al. (2017) limitam a comparabilidade entre as investigações. No entanto, em conjunto, esses resultados sugerem que a avaliação com uma bateria neuropsicológica tradicional abrangente possui melhor sensibilidade para detectar diferenças entre grupos do que a *Penn-CNB* em estudos caso-controle de TB.

7.2 Correlações entre medidas neurocognitivas e variáveis clínicas no grupo TB

Um achado importante observado em nosso grupo TB foi a correlação inversa entre os sintomas afetivos subclínicos (como refletido nos escores *HDRS* e/ou *YMRS*) e o desempenho na flexibilidade mental (*WCST* Erros Perseverativos) na BNT e em *working memory* (NLDT Velocidade) e Raciocínio visuoespacial (TPOL Precisão) na *Penn-CNB*. Paralelamente, os desempenhos nessas tarefas estão diretamente correlacionados com o funcionamento social/ocupacional (conforme avaliado com a escala AGF). Além disso, os índices mais altos no *HDRS* e *YMRS* foram positivamente correlacionados com velocidade mais rápida, mas não com melhor precisão no teste de memória verbal da *Penn-CNB* (TPMP).

O fato de que as correlações significativas, mas não, diferenças significativas de TB versus CS, foram observadas em Erros Perseverativos do *WCST*, Velocidade no NLDT, TPOL Precisão e Velocidade no TPMP, sugerem que a variabilidade nessas medidas dentro do grupo TB ocorre em proporção aos sintomas do humor, em vez de simplesmente refletir o efeito do diagnóstico. Isso corrobora a visão proposta por alguns autores acerca da existência de um subgrupo cognitivo distinto de pacientes com TB caracterizado por sintomas persistentes de humor (Volkert et al., 2015). O impacto dos sintomas do humor na cognição foi avaliado principalmente por estudos e meta-análises comparando ou regredindo pacientes com TB de acordo com o estado de humor (ou seja, depressivo vs maníaco vs eutímico) (Kurtz e Gerraty, 2009; Ryan et al., 2012; Lee et al., 2014), mas, poucas investigações correlacionaram os sintomas de humor sub-sindrômicos em pacientes eutímicos com o desempenho neurocognitivo.

Nossos achados são convergentes com os resultados observados na meta-análise de Bourne et al. (2013) e também com o trabalho recente de Volkert et al. (2015), em que os

pacientes TB eutímicos com sintomas depressivos persistentes apresentaram disfunção cognitiva mais grave. Além disso, enquanto tanto o comprometimento cognitivo como a sintomatologia afetiva foram independentemente associadas ao funcionamento sócio-ocupacional em TB (Depp et al., 2012; Tse et al., 2014), até o nosso conhecimento, nosso estudo é o primeiro a demonstrar diretamente que o desempenho neurocognitivo é um moderador potencial em pacientes eutímicos.

É importante notar que as correlações significativas observadas com as medidas de velocidade da *Penn-CNB* não foram detectadas pelos testes correspondentes da BNT, que destaca uma das vantagens potenciais das tarefas computadorizadas: obtenção de medidas de precisão e velocidade (Gur et al., 2010). Estes achados sugerem que este tipo de medida é de particular importância na investigação de correlações/associações com variáveis clínicas, tais como sintomas de humor, nos quais os pacientes podem compensar a dificuldade em realizar uma tarefa retardando seu tempo de resposta ou podem fornecer respostas rápidas, mas, imprecisas. Outra implicação potencial dessas observações é que ainda é necessário mais trabalhos para definir o melhor conjunto de testes neurocognitivos a serem usados na pesquisa TB e que a seleção do teste deve levar em consideração o perfil /subgrupo clínico de pacientes TB sob investigação e/ou desenho do estudo.

Observamos uma correlação positiva entre o número de episódios maníacos/hipomaníacos prévios e (melhor) desempenho nas tarefas de memória operacional e fluência verbal (tanto fonológica quanto categórica) da BNT no grupo TB. Além disso, observou-se uma correlação inversa entre idade de início precoce e melhor precisão no teste de memória verbal da *Penn-CNB*. Meta-análises anteriores encontraram resultados conflitantes a este respeito. Bora et al. (2009) relataram um efeito negativo da idade anterior de início na memória verbal e velocidade de processamento, enquanto Lee et al. (2014) não conseguiram encontrar uma influência significativa desta variável. Bourne et al. (2013) observaram que o número de episódios maníacos anteriores teve um efeito negativo na aprendizagem verbal, mas, um efeito positivo no desempenho da tarefa *TMT* Parte A (velocidade de processamento e atenção sustentada). Uma recente meta-análise (Raucher-Chéné et al., 2017) de fluência verbal em TB não encontrou efeito significativo de idade de início, duração da doença ou episódios afetivos (maníacos ou depressivos) anteriores. Uma explicação plausível para os nossos achados é que o desempenho superior na memória funcional e na fluência verbal pode constituir um endofenótipo de um subgrupo de pacientes TB mais vulneráveis a desenvolver episódios maníacos durante a vida, e não um efeito neurobiológico positivo de episódios

maníacos prévios sobre a cognição. Consistente com esta hipótese, uma grande investigação de coorte de nascimentos ($n = 1881$) no Reino Unido encontrou uma associação positiva entre o QI aos 8 anos e as características maníacas de vida aos 22-23 anos; Essa associação foi mais forte para as medidas verbais de QI (Smith et al, 2015).

7.3 Vantagens e limitações do presente estudo

Uma vantagem importante do nosso estudo diz respeito ao fato de termos avaliado apenas pacientes TB eutímicos e sem comorbidade com transtornos de uso de substâncias. Além disso, a nossa amostra de CS foi pareada por idade, gênero e educação, reduzindo assim a possibilidade de nossos resultados terem sido influenciados por fatores confundidores.

No entanto, o tamanho modesto da amostra e o fato de estudarmos um grupo misto de pacientes com TB tipo I e tipo II são limitações relevantes e podem aumentar o risco de erros estatísticos de tipo II. Por esta razão, os resultados descritos aqui devem ser considerados preliminares e aguardam confirmação por investigações maiores.

8 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos pelo presente projeto não corroboram o uso da *Penn-CNB* como substituta da avaliação neurocognitiva tradicional em estudos caso-controle de TB. Entretanto, a validação de critério da *Penn-CNB* foi estabelecida para os domínios de controle executivo e memória episódica através das correlações significativas encontradas no desempenho da amostra total entre os testes da *Penn-CNB* e BNT que mediam esses domínios.

Tarefas da *Penn-CNB* correlacionaram-se com variáveis clínicas específicas no grupo de pacientes, fornecendo informações adicionais relevantes que não foram detectadas apenas com a BNT.

Pacientes TB eutímicos demonstraram um padrão de prejuízo neurocognitivo em comparação com CS e, em associação com sintomas afetivos residuais semelhante ao descrito na literatura.

Portanto, a adequada escolha de testes para avaliação neurocognitiva em pesquisas com o TB dependeria das características clínicas da amostra em estudo e também das hipóteses sob investigação.

ANEXOS

Anexo A - Quadro revisão de meta-análises pacientes com TB eutímicos

Autores	Amostra	Variáveis confundidoras analisadas	Domínios avaliados	Principais resultados
Bora et al 2009	1446 TB 1524 CS	QI, medicação, idade de início da doença, duração da doença, número de episódios maníacos e depressivos, <i>score</i> na escala de Hamilton.	Memória/aprendizagem verbal, memória visual, atenção sustentada, velocidade de processamento, fluência verbal, flexibilidade mental, <i>working memory</i> , controle inibitório, função visoespacial, inteligência geral	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízo em controle inibitório, flexibilidade mental, memória verbal, atenção sustentada, velocidade de processamento, <i>working memory</i> verbal, memória visual - Prejuízo no controle inibitório como um proeminente endofenótipo para TB - Prejuízo da velocidade psicomotora e atenção sustentada foi associado ao uso de medicação - Prejuízos em memória verbal e lentificação psicomotora podem estar associados a início precoce do TB
Bourne et al 2013	1276 TB 1609 CS	QI, idade, gênero, medicação (com vs sem), número de episódios maníacos e depressivos, número total de episódios, número de hospitalizações em estado	Memória de trabalho não verbal, aprendizagem e memória verbal, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízo em memória, velocidade e função executiva - Os prejuízos cognitivos permanecem significativos, mesmo depois de controlar os principais fatores idade, QI e gênero - O uso de medicação em geral não se associou ao prejuízo cognitivo global

		depressivo, número de hospitalizações em estado maníaco, número total de hospitalizações e duração da doença		<ul style="list-style-type: none"> - Especificamente pobre performance no domínio de aprendizagem verbal se correlacionou com uso de anticonvulsivante, bem como, pacientes sem uso medicação foram melhores nesta mesma função. - Número de episódios maníacos afetou o desempenho em memória/aprendizagem verbal e velocidade de processamento
Kurtz and Gerraty 2007	1197 TB	Idade, percentual masculino, anos de educação, duração da doença	Atenção, <i>working memory</i> , memória verbal, memória não verbal, habilidade visoespacial, linguagem, velocidade psicomotora, função executiva	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízos cognitivos em todos os domínios avaliados - Pacientes com maior nível educacional apresentaram diminuição de prejuízo em <i>working memory</i> e função executiva, porém, pior desempenho em aprendizagem verbal
Mann-Wrobel et al 2011	1026 TB 1384 CS	Idade, sexo, anos de educação, duração da doença, rigor diagnóstico, número de episódios, sintomas psicóticos	Velocidade de processamento, memória episódica, função executiva, <i>working memory</i> , fluência verbal, resolução de problemas perceptivos, inteligência verbal	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízos cognitivos em todos os domínios avaliados em relação aos controles, com exceção de com exceção de inteligência verbal - Não houve diferença no funcionamento neurocognitivo entre homens e mulheres - Déficits cognitivos se tornam menos

				<p>pronunciados com aumento de duração da doença e idade</p> <ul style="list-style-type: none"> - O grau de prejuízo cognitivo também diminui com o aumento do nível de escolaridade
Robinson et al 2006	689 TB 721 CS	QI, anos de educação	Função executiva, memória/aprendizagem verbal, atenção e velocidade psicomotora	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízos em função executiva e memória verbal - Diferentes graus de prejuízos nas medidas de função executiva - Nenhuma significância estatística na cognição correlacionada a anos de educação em pacientes e controles.
Torres et al 2007	948 TB 1228 CS	QI Pré-mórbido	Atenção/velocidade de processamento, aprendizagem/memória verbal, função executiva/ <i>working memory</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízos em atenção/procesamento da informação, aprendizagem/memória verbal, função executiva - Déficits não foram observados em medidas de vocabulário e QI pré-mórbido - No domínio executivo as funções mais implicadas incluem flexibilidade cognitiva e controle inibitório

Legenda: TB, Grupo Transtorno Bipolar; CS, Grupo Controle; QI, Quociente Intelectual

Anexo B - Quadro revisão de meta-análises pacientes TB em fases agudas

Autores	Amostra	Variáveis Confundidoras Analisadas	Domínios Avaliados	Principais Resultados
Bo et al 2017	487 TB 570 CS	Sem relatos	Velocidade de processamento, atenção/vigilância, <i>working memory</i> , aprendizagem verbal, aprendizagem visual, raciocínio e resolução de problemas, cognição social	<ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes apresentaram pior desempenho que os controles em todos domínios - A maior diferença entre os grupos apareceu na cognição global e velocidade de processamento - Déficits em cognição social no grupo TB foram apontados em pequena escala
Bora et al 2011	444 TB I 285 TB II 931 CS	Idade, anos de educação, sexo, duração e idade de início da doença, sintomas de depressão e mania, psicose, uso de antipsicótico	Velocidade de processamento, <i>working memory</i> , atenção, raciocínio e reesolução de problemas, aprendizagem/memória verbal, aprendizagem/memória visual	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízo em função executiva e memória de trabalho como potencial endofentótipo para TB I e TBII - Prejuízos na memória verbal, visual e fluência categórica podem estar mais especificamente associados ao TBI
Bora e Pantelis 2015	PE-TB 1138 PE-ESQ 822 CS 1417	Idade, gênero, estado de humor, abuso de substância e nível educacional	Velocidade de processamento, memória verbal, memória visual, atenção e vigilância, raciocínio e resolução	<ul style="list-style-type: none"> - O grupo CS apresentou melhor desempenho que PE-TB e PE-ESQ em

			de problemas, <i>working memory</i> , fluência verbal	<p>todos os domínios avaliados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatores como gênero, educação, idade, estado de humor (eutímico <i>versus</i> não eutímicos) e histórico negativo de uso de substância não apresentaram efeitos na cognição global - Pacientes TB após primeiro episódio de humor apresentaram melhor desempenho que os pacientes após primeiro episódio de esquizofrenia nas funções de fluência verbal, velocidade de processamento, memória verbal e <i>working memory</i> - Não houve diferença em atenção sustentada, raciocínio não-verbal e memória visual entre os grupos PE-TB e PE-ESQ.
Kurtz e Gerraty 2009	689 TB 721 CS	QI, anos de educação idade, percentual masculino,	Função executiva, aprendizagem e memória verbal, atenção e velocidade psicomotora	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes em estado misto apresentaram prejuízos em atenção e

		duração da doença		<p>rastreamento visual</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes em estado maníaco apresentaram prejuízo em memória aprendizagem verbal, função executiva e linguagem - Pacientes em estado depressivo apresentaram déficits em atenção, em memória verbal e função executiva
Lee et al 2014	341 TB 246 CS	QI, idade, gênero	Atenção/velocidade de processamento, memória/aprendizagem verbal, função executiva e <i>working memory</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízos cognitivos generalizados desde o primeiro episódio do TB. - Idade de início precoce não foi associado a pior funcionamento cognitivo - O grupo TB não apresentou diferença em relação ao CS em memória e aprendizagem visual - Prejuízo em função executiva, atenção dividida, fluência verbal, flexibilidade cognitiva fluência verbal e controle inibitório - Função intelectual não

				foi associado com déficits neurocognitivos
Rauchér - Chéné et al 2017	TB 1468 CS 1626	QI, idade, anos de educação, idade e início e da duração doença, número de episódios maníacos, número de episódios depressivos fluência verbal fonêmica vs fluência verbal categórica	Fluência verbal fonológica e categórica	<ul style="list-style-type: none"> - Prejuízo moderado em fluência verbal em TB. - Não foi encontrada diferença significativa no TB entre fluência fonêmica e fluência categórica - Pacientes eutímicos tiveram pior desempenho que pacientes maníacos em fluência verbal categórica . - Prejuízo em fluência verbal está relacionado a menor tempo de educação.
Tse et al 2014	6301 TB	Idade, anos de educação, renda, início precoce da doença, duração da doença, número de hospitalizações, uso de medicação, abuso de substâncias, número de hospitalizações, educação maternal, ocupação pré-mórbida e funcionamento interpessoal	Função executiva, memória verbal, cognição global, aprendizagem verbal, concentração e e memória visual	<ul style="list-style-type: none"> - Memória verbal, função executiva e nível educacional se correlacionaram positivamente com bons resultados no emprego - Maior nível educacional, ser casado e ser mais jovem foi associado a melhores resultados profissionais - Mais hospitalizações e longa duração da doença foram

				associados a piores resultados no trabalho
--	--	--	--	--

Legenda: TB, Grupo Transtorno Bipolar; CS, Grupo Controle; PE-TB, Primeiro episódio Transtorno Bipolar;
PE-ESQ, Primeiro Episódio Esquizofrenia QI, Quociente Intelectual

Anexo C - Capturas de tela da Bateria Neurocognitiva Computadorizada (*Penn-CNB*)

Teste *Penn* de Memória Facial (TPMF)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste *Penn* de Memória para palavras (TPMP)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste *Penn* de Reconhecimento de Emoções (RE40)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Tarefa de *Penn* de Discriminação de Emoções (TDE36)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste *Penn* de Desempenho Contínuo (TPDC)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste de Praxia Motora (TPM)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Tarefa de Exclusão Condicional de *Penn* (TECP)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Tarefa Computadorizada *Penn* de Pressionar com os Dedos (TCPPD)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste *Penn* Letra-N-De-Trás (NLDT)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste de Aprendizagem Visual do Objeto (TAVO)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Teste *Penn* de Orientação da Linha (TPOL)

Fonte: Captura de tela durante uma sessão de aplicação da bateria (2017).

Anexo D - Escala de Depressão de Hamilton (HDRS) – 21 Itens

1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0. Ausente. **1.** Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido. **2.** Sentimentos relatados espontaneamente com palavras. **3.** Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro. **4.** Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente **1.** Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros. **2.** Ideias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações. **3.** A doença atual é um castigo. **4.** Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente. **1.** Sente que a vida não vale a pena. **2.** Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte. **3.** Ideias ou gestos suicidas. **4.** Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldades para conciliar o sono. **1.** Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora. **2.** Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldades. **1.** O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite. **2.** Acorda à noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldades. **1.** Acorda de madrugada, mas volta a dormir **2.** Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades. **1.** Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos. **2.** Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade). **3.** Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo). **4.** Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de ideias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais. **1.** Leve retardo à entrevista. **2.** Retardo óbvio à entrevista. **3.** Entrevista difícil. **4.** Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma. **1.** Inquietude. **2.** Brinca com as mãos, com os cabelos, etc. **3.** Mexe-se, não consegue sentar quieto. **4.** Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade. **1.** Tensão e irritabilidade subjetivas. **2.** Preocupação com trivialidades. **3.** Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala. **4.** Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaleia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

0. Ausente **1.** Leve **2.** Moderada **3.** Grave **4.** Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

0. Nenhum **1.** Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen **2.** Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum **1.** Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço. **2.** Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar **2.**

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes **1.** Leves **2.** Intensos

15. HIPOCONDRIA

0. Ausente. **1.** Auto-observação aumentada (com relação ao corpo). **2.** Preocupação com a saúde. **3.** Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc. **4.** Ideias delirantes hipocondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso. **1.** Provável perda de peso associada à moléstia atual. **2.** Perda de peso definida (de acordo com o paciente) **3.** Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana. **1.** Mais de 0,5 Kg de perda por semana. **2.** Mais de 1 Kg de perda por semana. **3.** Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente. **1.** Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc. **2.** Nega estar doente.

18. VARIAÇÃO DIURNA

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma **1.** Pior de manhã. **2.** Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma. **1.** Leve **2.** Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéiasniilistas

0. Ausente **1.** Leve. **2.** Moderadas. **3.** Graves. **4.** Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum. **1.** Desconfiança. **2.** Idéias de referência. **3.** Delírio de referência e perseguição.

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum. **1.** Leves. **2.** Graves.

Anexo E – Escala de Mania de Young (YMRS)

1. HUMOR EXPANSIVO/ELEVADO

Como tem estado seu humor nesta última semana? Você tem se sentido mais alegre, otimista ou autoconfiante? (Há razões para você se sentir assim? Isso é mais do que seu habitual?) Você tem estado tão alegre que outras pessoas acharam que você não estava no seu normal? Houve algum momento em que você riu de coisas que normalmente não lhe deixariam alegre? Sentiu-se mais brincalhão? Fez brincadeiras que outras pessoas acharam de mau gosto?

0. Ausente **1.** Leve ou possivelmente elevado quando questionado **2.** Elevação subjetiva bem definida; otimista, autoconfiante; alegre; apropriado ao conteúdo do pensamento **3.** Elevado, inapropriado ao contexto; jocoso **4.** Eufórico; riso inapropriado; cantando.

2. AUMENTO DA ENERGIA E ATIVIDADE MOTORA

Como tem estado sua energia nesta última semana? Você teve momentos em que se sentiu com energia em excesso? Sentiu se inquieto ou agitado? Você tem estado mais ativo que o usual? Sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo?

0. Ausente **1.** Aumento subjetivo **2.** Animado; aumento da gesticulação **3.** Energia excessiva; às vezes hiperativo, inquieto, impaciente (mas pode ser acalmado) **4.** Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)

3. INTERESSE SEXUAL

Você tem estado muito paquerador? Tem feito piadas sobre sexo? Você tem sentido mais interesse ou desejo sexual do que o habitual? Tem estado mais ativo sexualmente do que o usual? Tem tido algum tipo de comportamento que não era habitual antes? Alguém reclamou do seu comportamento sexual na última semana?

0. Normal; sem aumento **1.** Leve ou possivelmente aumentado **2.** Aumento subjetivo bem definido quando questionado **3.** Conteúdo sexual espontâneo; discorre sobre assuntos sexuais; hipersexualizado segundo auto-relato **4.** Atos sexuais evidentes (direcionados a pacientes, equipe ou entrevistador)

4. SONO

Quantas horas por noite você tem dormido? Quantas horas a menos você tem dormido que o habitual? Mesmo assim, você se sente descansado e bem disposto?

0. Não relata diminuição do sono **1.** Dorme menos do que o habitual (até uma hora a menos) **2.** Dorme menos do que o habitual (por uma hora ou mais) **3.** Relata diminuição da necessidade de sono **4.** Nega necessidade de sono

5. IRRITABILIDADE

Aconteceu algo que tenha lhe irritou nesta última semana? Se sim: isso lhe irritou mais que o usual? Como você demonstrou sua raiva? Discutiu, agrediu alguém ou quebrou objetos? Se não: mesmo sem ter acontecido algo, você tem se sentido mais irritado?

0. Ausente **2.** Aumento subjetivo **4.** Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes de raiva ou importunação na enfermaria **6.** Frequentemente irritável durante a entrevista **8.** Hostil, não-cooperativo; entrevista impossível

6. DISCURSO (VELOCIDADE E QUANTIDADE)

Na última semana, você tem estado mais falante que o seu normal? As pessoas comentam que você está tagarela? Elas demonstram dificuldade em acompanhar o que você fala ou se queixam de que você não as deixa falar? Uma vez que você começa a falar, tem tido dificuldade em parar?

0. Sem aumento **2.** Sente-se mais falante do que seu habitual **4.** Aumento da velocidade ou quantidade em alguns momentos, prolixo em alguns momentos **6.** Aumento consistente da velocidade e da quantidade; difícil de interromper **8.** Pressão de discurso; impossível de interromper, discurso contínuo

7. DISTÚRBIO DE LINGUAGEM-PENSAMENTO

Na última semana, você notou que seus pensamentos estão mais rápidos que o habitual? Seu raciocínio tem estado mais claro ou aguçado? Você tem se distraído com facilidade, passando rapidamente de um pensamento a outro, perdendo o fio da meada?

0. Sem alterações **1.** Circunstancial; leve distraibilidade; pensamentos rápidos **2.** Distraído; perde intenção do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos acelerados **3.** Fuga de idéias; tangencialidade; difícil de acompanhar; rimando, ecolalia **4.** Incoerente; comunicação impossível

8. CONTEÚDO

Nesta última semana, você tem tido novas ideias ou projetos para sua vida? (Quais?) Você tem sentido que tem algum talento ou habilidade especial? Teve alguma experiência religiosa incomum? Tem tido ideias ou pensamentos que não fazem sentido para as outras pessoas? Tem percebido coisas ou coincidências que as outras pessoas não percebem? Tem tido sensações de que estão falando de você ou tentando lhe prejudicar?

0. Normal **2.** Planos questionáveis, novos interesses **4.** Projetos especiais; hiper-religioso **6.** Idéias grandiosas, paranóides ou de referência **8.** Delírios; alucinações

9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO-AGRESSIVO

Como você tem se relacionado com as pessoas na última semana? Às vezes você fala alto, reclama ou fica sarcástico com as pessoas? Você brigou com alguém ou quebrou coisas na última semana?

0. Ausente, cooperativo **2.** Sarcástico; fala alto às vezes, vigilante **4.** Querelante; faz ameaças na enfermaria **6.** Ameaça entrevistador; grita; entrevista difícil **8.** Agressivo; destrutivo; entrevista impossível

10. APARÊNCIA

O quanto você cuidou de sua aparência nesta última semana? Alguém achou que você estava mal vestido ou arrumado demais? Você escolheu roupas com cores que não está habituado a usar? Você usou mais acessórios ou maquiagem do que de costume?

0. Traje e cuidados pessoais apropriados **1.** Um pouco descuidado **2.** Desleixado; moderadamente desalinhado; trajes exagerados **3.** Desalinhado; parcialmente trajado; maquiagem extravagante **4.** Completamente descuidado; enfeitado; vestes bizarras

11. INSIGHT

Analisando a última semana, você acha que seu comportamento (jeito de agir) tem estado diferente do seu habitual? (Isso aconteceu porque você estava eufórico?) Como você interpreta o fato de (exemplificar com os possíveis sintomas apresentados)? Você acha que precisa de tratamento?

0. Presente; admite doença; concorda com a necessidade de tratamento **1.** Possivelmente doente **2.** Admite mudanças de comportamento, mas nega doença **3.** Admite possível mudança de comportamento, mas nega doença **4.** Nega qualquer mudança de comportamento

REFERÊNCIAS

- Akiskal HS. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the "red sign," the "rule of three" and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disord.* 2005 Feb; 84(2-3): 279-90.
- Alchieri JC. Aspectos instrumentais e metodológicos da avaliação psicológica. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, organizadores. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p.13-36.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4a ed, text revision. Washington, DC; 2000.
- American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5*. 5a ed. Washington: American Psychiatric Association; Washington, DC; 2013.
- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005; 7 Suppl 4:4-12.
- Arts B, et al. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Mar; 123(3):190-205
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van OS, J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008 Jun; 38(6):771-85.
- Associação Psiquiátrica Americana. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV-TR*. 4a ed. rev. e ampl. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- Baek JH, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *J Affect Disord.* 2011 Jun; 131(1-3):59-67
- Balanzá-Martínez V, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Oct; 32(8):1426-38.
- Benazzi F. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet.* 2007 Mar; 369(9565):935-45.
- Berk M. Apresentação. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. *Transtorno Bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.11.
- Bora, E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Fev; 25(2):158-68.

- Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of theory of mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2016 Jan; 46(2):253-64.
- Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016 Aug; 175(1-3):72-8.
- Bora E, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Aug; 112(2):110-6.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009a Feb; 113(1-2):1-20.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010b Dec; 127(1-3):1-9.
- Brucki SMD, et al. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997 Mar; 55(1):56-61.
- Caixeta L, et al. Executive Function Is Selectively Impaired in Old Age Bipolar Depression. *Front Psychol*. 2017 Feb 13;8:194.
- Calkins ME, et al. The psychosis spectrum in a young U.S. community sample: findings from the Philadelphia neurodevelopmental cohort. *World Psychiatry*. 2014; 13(3):296-305
- Cardoso BM, Kauer-Sant'Ana, M. Comorbidades psiquiátricas no transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. *Transtorno Bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.217-27.
- Cassepp-Borges V, Balbinotti MAA, Teodoro MLM. Tradução e validação de conteúdo: uma proposta para a adaptação de instrumentos. In: Pasquali L,. *Instrumentação psicológica: fundamentos e práticas*. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 506-520
- Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med*. 2006 Aug; 36(8):1119-29.
- Costa AMN. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. *Rev Psiquiatr Clin*. 2008; 35 (3):104-10.
- Cullen B, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15; 205:165-181.
- Daros AR, et al. Facial Emotion Recognition in First-Episode Schizophrenia and Bipolar Disorder with Psychosis. *Schizophr Res*. 2014 Mar; 153(1-3):32-7
- Depp CA, e al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14(3): 217-26.

- de Brito Ferreira Fernandes F, et al. Facial emotion recognition in euthymic patients with bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Compr Psychiatry*. 2016 Jul; 68:18-23.
- Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clin*. 2005; 32 Suppl 1: 7-14.
- Eremenco SL, Cella D, Arnold BJ. A comprehensive method for the translation and crosscultural validation of health status questionnaires. *Eval Health Prof*. 2005 Jun; 28(2):212-32.
- Fachel JMG, Camey S. Avaliação psicométrica: a qualidade das medidas e o entendimento dos dados. In: CUNHA, J. A. et al. *Psicodiagnóstico – V*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000. p. 158-170.
- First MB, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York, NY; 2000.
- Garrido MV, Azevedo C, Palma T. Cognição social: Fundamentos, formulações actuais e perspectivas futuras. 2011; *Psicologia*, 25(1): 113-157.
- Hamilton M. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
- Hellvin T, et al. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012 May; 14(3):227-38.
- Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 May; 61(5):459-67.
- Gomes FA, Kunz M. Comorbidades clínicas no transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. *Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 228-40.
- Goodwin FK, Jamison KR. Doença maníaco depressiva: transtorno bipolar e depressão recorrente. Tradução de Irineu S. Ortiz, Régis Pizzato, Ronaldo Cataldo Costa. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
- Greenwood TA, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:1242–50.
- Gur RC, et al. Computerized Neurocognitive Scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology*. 2001a Nov; 25(5):766-76.

- Gur RC, et al. Computerized neurocognitive scanning: II. The profile of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2001b Nov; 25(5):777-88.
- Gur RC, et al. A cognitive neuroscience-based computerized battery for efficient measurement of individual differences: Standardization and initial construct validation. *J Neurosci Methods*. 2010 Mar 30; 187(2):254-62.
- Gur RC, et al. Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. *Neuropsychology*. 2012 Mar; 26(2):251-65.
- Gur RE, et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*. 2007a Jan; 33(1):49-68.
- Gur RE, et al. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007 May; 164(5):813-9.
- Hambleton, RK. Issues, designs, and technical guidelines for adapting tests into multiple languages and cultures. In Hambleton RK, Merenda PF, Spielberger, editores. *Adapting educational and psychological tests for cross-cultural assessment*. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2005. p. 3-38.
- Hamilton M. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb; 23:56-62.
- Heaton RK, et al. *Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.
- Helm-Estabrooks N. Cognition and aphasia: a discussion and a study. *J Commun Dis*. 2002; Mar; 35 (2):171-86.
- Hellvin T, et al. . Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012 May; 14(3):227-38.
- Hoertel N, et al. Subthreshold bipolar disorder in a U.S. national representative sample: Prevalence, correlates and perspectives for psychiatric nosography. *J Affect Disord*; 2013 Apr 25;146(3):338-47.
- Irani F, et al. Computerized Neurocognitive Test Performance in Schizophrenia: A Lifespan Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jan; 20(1):41-52.
- Ishisaka, N, et al. Neurocognitive profile of euthymic Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Jun; 71(6):373-382.
- Kapczinski F, Andreazza AC, Salvador M. *Mediadores do déficit cognitivo e comorbidades clínicas no transtorno bipolar: análise de marcadores periféricos de estresse oxidativo, dano ao DNA e apoptose*. Porto Alegre: UFRGS, 2008.

- Kapczinski NS, Martínéz-Áran A, Peuker ACWB, et al. Funções cognitivas no transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. Transtorno Bipolar: teoria e clínica. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.102-127.
- Kohler CG, et al. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 15; 188(3):303-9.
- Kunz M, et al. Fenomenologia do Transtorno Bipolar: Nomenclatura e Curso da Doença. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 74-84.
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009 Sep; 23(5):551-62.
- Lee J, et al. Social and Nonsocial Cognition in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Relative Levels of Impairment. *Am J Psychiatry.* 2013 Mar; 170(3):334-41.
- Lezak, MD. *Neuropsychological Assessment.* 3a ed. New York: Oxford University Press; 1995.
- Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiologia do transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005; 32(1):15-20.
- Magalhães PVS, Pinheiro RT. Epidemiologia do transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.17-27.
- Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dinckinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.* 2011; 13(4) 334-42.
- Martínez-Arán A, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb; 161(2):262-70.
- Martínéz-Áran A, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007. Feb-Mar; 9(1-2):103-13.
- Martínéz-Áran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *European Neuropsychopharmacology.* 2015 Feb; 25(2):151-7.
- Martins, GA. Sobreconfiabilidade e validade. *RBGN.* 2006; 8(20):1-12.
- Menezes PR, et al. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry.* 1996 May; 168(5):612-9.
- Merikangas AK, et al. Neurocognitive performance as an endophenotype for mood disorder subgroups. *J Affect Disord.* 2017 Jun; 215:163-171.

- Miotto EC, et al. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(12):960-966.
- Moore TM, et al. Psychometric Properties of the Penn Computerized Neurocognitive Battery. *Neuropsychology.* 2015 Mar; 29(2):235-46.
- Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord.* 2005. Aug; 87(2-3):231-41.
- Moreno DH, Dias RS. Epidemiologia. In: Moreno RA, Moreno DH, organizadores. *Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar.* 2. ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008. p. 123-46.
- Moreno RA, Moreno DH. Mania. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. *Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica.* Porto Alegre: Artmed; 2009. p.128-44.
- Olley AL, et al. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord;* 2005; 7 (Suppl 5): 43–52.
- Nuechterlein KH, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008; 165(2):203-13.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10.* Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- Pasqualli L. Psicometria. *Rev Esc Enfem USP;* 2009 43 (Nº esp): 992- 999.
- Rabelo ISA, et al. *Teste das trilhas coloridas padronização brasileira manual profissional.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2010.
- Raucher-Chéné D, et al. Verbal fluency in bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 207:359-366.
- Roalf DR, et al. Neurocognitive Performance Stability in a Multiplex Multigenerational Study of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013 Sep; 39(5):1008-17.
- Robinson LJ, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder; 2006; Jul; 93(1-3):105-15.
- Rocca CC A, Lafer B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 2006 Sep; 28(3): 226-237.
- Ruocco AC, et al. Emotion Recognition Deficits in Schizophrenia-Spectrum Disorders and Psychotic Bipolar Disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Study. *Schizophr Res.* 2014 Sep; 158(1-3):105-12.

- Ryan KA, et al. Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012 Aug; 14(5):527-36.
- Salgado JV, et al. Sensitivity and applicability of the Brazilian version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Dement Neuropsychol.* 2007; 3:260-265.
- Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2015 Mar 1;173:146-53.
- Santin A, Ceresér K, Rosa A. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005; 32(1): 105-109.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption – II. *Addiction.* 1993 Jun; 88(6):791-804.
- Seidel EM, et al. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. *J Psychiatr Res.* 2012; Mar; 46(3):382-8.
- Senju A. Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *Neuroscientist.* 2012; Apr; 18(2):108-13.
- Sharma S, Bhatia T, Mazumdar S, Deshpande SN. Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls. *Asian J Psychiatr.* 2016 Aug; 22:53-9.
- Smith DJ, Anderson J, Zammit S, Meyer TD, Pell JP, Mackay D. Childhood IQ and risk of bipolar disorder in adulthood: prospective birth cohort study. *BJPsych Open.* 2015; 1(1): 74-80.
- Simonsen C, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord.* 2008 Mar; 10(2):245-55.
- Sole B, et al. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS Neurosci Ther.* 2012 Mar; 18(3):194-200.
- Soutullo CA, et al. Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment. *J. Affect Disord.* 2002 Aug; 70(3):323-7.
- Souza FGM. Tratamento do transtorno bipolar: eutímia. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005; 32(1): 63-70.
- Spreeen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary.* 2a ed. Oxford University Press, 1998.

- Suppes T, Dennehy EB. Transtorno Bipolar. Tradução Marina Fodra. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- Swagerman SC, et al. The Computerized Neurocognitive Battery: Validation, aging effects, and heritability across cognitive domains. *Neuropsychology*. 2016 Jan; 30(1):53-64.
- Szmulewicz AG, et al. Neuropsychological profiles of major depressive disorder and bipolar disorder during euthymia. A systematic literature review of comparative studies. *Psychiatry Res*. 2017; Fev; 248: 127-133.
- ten Have M, et al. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilization): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord*. 2002 Apr; 68(2-3):203-13.
- Torrent C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. 2011 Nov-Dec; 52(6):613-22.
- Torres JJ, Boudreau VG, Yatham, LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007; (434):17-26.
- Van Rheenen TE, Rossell SL. An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014; 16(3): 318-25.
- Volkert J, et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(2): 192-202.
- Wechsler D. WAIS-III Manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1997.
- Whitney J, et al. Socio-emotional Processing and Functioning of Youth at High Risk for Bipolar Disorder. *J Affect Disord*. 2013 May 15; 148(1):112-7.
- Wingo AP, et al. Correlates of recovery of social functioning in type I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2010 May 15;177(1-2):131-4.
- Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update. *Bipolar Disord*. 2009 May; 11(3):225-55.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978 Nov; 133:429-35.

Yücel MO, Devrîmcî Özgüven H; Sakarya A, Baskak B, et al. The Relationship of Verbal Working Memory and Theory of Mind in First Degree Relatives of Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. Turk Psikiyatri Dergisi; 2016; Spring 27 (1):1-6.