DENISE PETRESCO DAVID

**Estudo de associação entre déficits de reconhecimento de
emoções em faces, flexibilidade mental e adequação social,
em pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos,
comparados com controles normais**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

David, Denise Petresco

Estudo de associação entre déficits de reconhecimento de emoções em faces, flexibilidade mental e adequação social, em pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos, comparados com controles normais / Denise Petresco David. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Descritores: 1.Transtorno bipolar 2.Emoções 3.Cognição 4.Neuropsicologia
5.Expressão facial 6.Ajustamento social 7.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-513/15

DEDICATÓRIA

Dedicatória

Aos meus pais (*in memoriam*), Sergio Petresco e Frida Raw Petresco *que me ensinaram os valores da vida e a lutar e persistir mesmo diante das adversidades.*

Ao meu marido, Marcelino David e meu filho, Fábio Petresco David, *pela cumplicidade, compreensão e apoio nesta longa jornada e pelo amor e carinho ao longo da minha vida.*

A minha irmã, Sandra Petresco, *pelo carinho, apoio e incentivo neste trabalho e pela intensa troca de conhecimento acadêmico e humano.*

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno**, por ter acreditado e orientado este projeto e por, ao longo destes anos, ter me ensinado tanto sobre pesquisa clínica.

À neuropsicóloga e coordenadora da psicoterapia do Programa Transtornos Afetivos (PROGRUDA), **Danielle Soares Bio**, uma grande incentivadora, conselheira e companheira, agradeço pelo apoio e ajuda indispensável para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao **Dr. Márcio Gerhardt de Souza**, pela lição de respeito e dedicação à pesquisa científica e à vida acadêmica e por compartilhar generosamente seus conhecimentos, despertando em mim o interesse pela pesquisa.

Aos médicos, psicólogas e fisioterapeutas do PROGRUDA, em especial, **Dr. Rodolfo Nunes de Campos, Dr. Giovani Missio, Dr. Fernando Fernandes, Dr. André Cavalcanti, Dra. Aline Valente Chaves, Dra. Doris Hupfeld Moreno, Dr. Frederico Navas Demétrio, Adriana Munhoz Carneiro, Karina Pellegrinelli, Janette Canales, Cristiana Carvalho Siqueira** pela grande contribuição na avaliação clínica, na pesquisa clínica, na troca de informações, na criação de um banco de dados que me permitiu realizar esse estudo e acima de tudo na amizade e companheirismo durante todos esses anos.

As secretárias **Nayara Rodrigues** e **Maria Bueno Missiara**, pela ajuda administrativa em todos os momentos desta pesquisa.

A todos os membros do Programa Transtorno Afetivos (PROGRUDA) que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

À banca de qualificação composta pelo **Prof. Dr. Beny Lafer, Prof. Dr. Hélio Elkis e Dra. Cristiana Castanho de Almeida Rocca**, pelas importantes sugestões e orientações.

À **Eliza Fukushima** e **Isabel Ataíde**, secretárias da pós-graduação, sempre disponíveis e solícitas pelo auxílio constante em relação aos documentos e prazos.

Aos **pacientes e participantes do Grupo Controle** que gentilmente aceitaram participar deste estudo.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pelo suporte financeiro cedido a essa pesquisa.

E a todos aqueles que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, **meus sinceros agradecimentos.**

EPÍGRAFE

Epígrafe

**“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais volta ao seu tamanho original”**

Albert Einstein

Normalização 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. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 Introdução	1
1.1 Transtorno Bipolar	2
1.2 Neuropsicologia no TB	5
1.2.1 Funções Executivas no TB	8
1.2.2 Flexibilidade Mental no TB	11
1.3 Cognição Social	13
1.3.1 Processamento das Emoções	17
1.3.2 Reconhecimento de Faces e Emoções Faciais em TB	20
1.4 Adequação Social e Qualidade de Vida no TB	22
2 Justificativa do Estudo	26
3 Objetivos	28
4 Hipóteses	30
5 Métodos.....	34
5.1 Casuística	35
5.2 Instrumentos	37
5.2.1 Teste Neuropsicológico <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> - WCST (Flexibilidade Mental)	37
5.2.2 Reconhecimento de Emoções Faciais (REF).....	38
5.2.3 Adequação social (EAS).....	41
5.3 Aspectos Éticos e Procedimentos	42
5.4 Análise Estatística.....	43
6 Resultados.....	45
6.1 Caracterização e comparação dos grupos quanto aos dados sócio- demográficos.....	46
6.2 Caracterização e comparação dos grupos	48
6.2.1 Teste Neuropsicológico <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> - WCST (Flexibilidade Mental)	48
6.2.2 Reconhecimento de Emoções Faciais (REF).....	49
6.2.3 Adequação Social (EAS)	50

6.3	Correlações por grupo e no global.....	52
6.3.1	REF vs. WCST	52
6.3.2	REF vs. EAS	55
7	Discussão.....	58
8	Conclusões	68
9	Anexos	72
	Anexo A - Publicação. David DP, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Bio DS. Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls. J Affect Disord. 2014;152- 154:288-294.	73
	Anexo B - Parecer Consubstanciado do CEP	80
	Anexo C - Resposta ao Parecer: Declaração	86
	Anexo D - Protocolo de Entrega de Nova Pesquisa: Secretaria do Conselho do Departamento de Psiquiatria da FMUSP	87
	Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE	94
	Anexo F - Teste Neuropsicológico <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> -WCST.....	100
	Anexo G - Escala de Adequação Social - EAS	103
10	Referências	107

LISTAS

Abreviaturas, Símbolos e Siglas

ABTB	Associação Brasileira de Transtorno Bipolar
AS	Adequação Social
APA	Associação Psiquiátrica Americana
ANCOVA	Análise de covariância
ANOVA	Análise de variância
CID-10	Classificação Internacional das Doenças 10ª versão
CS	Cognição Social
DP	Desvio padrão
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição
EAS	Escala de Adequação Social
FE	Funções Executivas ou Funcionamento Executivo
FM	Flexibilidade Mental
GRUDA	Grupo de Estudos de Doenças Afetivas
HAMD	Escala de Depressão de Hamilton
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IPq	Instituto de Psiquiatria
ISBD	<i>International Society for Bipolar Disorders</i>
QI	Quociente intelectual
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PROGRUDA	Programa de Transtorno Afetivos
REF	Reconhecimento de emoções faciais
SCID	<i>Structured Clinical Interview</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TB	Transtorno Bipolar
TB I	Transtorno bipolar tipo I
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ToM	Teoria da Mente
USP	Universidade de São Paulo
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
YMRS	Escala de mania de Young

Figuras

Figura 1 -	Exemplo do processamento de uma situação social	16
Figura 2 -	Exemplos de expressões faciais do Teste de Reconhecimento de Emoções em Faces (REF).....	40

Tabelas

Tabela 1 -	Dados sócio demográficos dos grupos controle e eutímicos quanto à idade, sexo, escolaridade e pontuação nas escalas de humor.....	46
Tabela 2 -	Caracterização e comparação dos grupos quanto aos resultados do Teste Neuropsicológico Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	48
Tabela 3 -	Caracterização e comparação dos grupos quanto ao Reconhecimento de Emoções Faciais (REF).....	49
Tabela 4 -	Caracterização e comparação dos grupos quanto à Adequação Social (EAS).	51
Tabela 5 -	Correlações entre as escalas do Reconhecimento de Emoções Faciais e do Teste Neuropsicológico Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	53
Tabela 6 -	Correlações entre as escalas do Reconhecimento de Emoções Faciais (REF) e da Adequação Social (EAS).	56

RESUMO

Resumo

David DP. *Estudo de associação entre déficits de reconhecimento de emoções em faces, flexibilidade mental e adequação social em pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos comparados com controles normais* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O objetivo do estudo foi investigar se há associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais e déficits na flexibilidade mental e na adequação social em pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I eutímicos quando comparados a sujeitos controles sem transtorno mental. **Métodos:** 65 pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I eutímicos e 95 controles sem transtorno mental, foram avaliados no reconhecimento de emoções faciais, na flexibilidade mental e na adequação social através de avaliações clínicas e neuropsicológicas. Os sintomas afetivos foram avaliados através da Escala de Depressão de Hamilton e da Escala de Mania de Young, o reconhecimento de emoções faciais através da *Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests*, a flexibilidade mental avaliada através do *Wisconsin Card Sorting Test* e a adequação social através da Escala de Auto-Avaliação de Adequação Social. **Resultados:** Pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I eutímicos apresentam uma associação de maior intensidade comparativamente aos controles entre o reconhecimento de emoções faciais e a flexibilidade mental, indicando que quanto mais preservada a flexibilidade mental, melhor será a habilidade para reconhecer emoções faciais. Neste grupo às correlações de todas as emoções são positivas com o total de acertos e as categorias e são negativas com as respostas perseverativas, total de erros, erros perseverativos e erros não perseverativos. Não houve uma correlação entre o reconhecimento de emoções faciais e a adequação social, apesar dos pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I eutímicos apresentar uma pior adequação social, sinalizando que a pior adequação social não parece ser devida a uma dificuldade em reconhecer e interpretar adequadamente as expressões faciais. Os pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I eutímicos não apresentam diferenças significativas no reconhecimento de emoções faciais em relação aos controles, entretanto no subteste surpresa ($p=0,080$) as diferenças estão no limite da significância estatística, indicando que portadores de transtorno bipolar do tipo I eutímicos tendem a apresentar um pior desempenho no reconhecimento da emoção surpresa em relação aos controles. **Conclusão:** Nossos resultados reforçam a hipótese de que existe uma associação entre o reconhecimento de emoções faciais e a preservação do funcionamento executivo, mais precisamente a flexibilidade mental, indicando que quanto maior a flexibilidade mental, melhor será a habilidade para reconhecer emoções faciais e melhorar o desempenho funcional do paciente. Pacientes bipolares do tipo I eutímicos apresentam uma pior adequação social quando comparados aos controles, o que pode ser uma consequência do Transtorno Bipolar que ratifica a necessidade de uma intervenção terapêutica rápida e eficaz nestes pacientes.

Descritores: 1. Transtorno bipolar 2. Emoções 3. Cognição 4. Neuropsicologia 5. Expressão facial 6. Ajustamento social 7. Qualidade de vida

ABSTRACT

Abstract

David DP. *Association between facial emotion recognition, mental flexibility and social adjustment deficits in bipolar disorder type I euthymic patients compared to normal control* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Introduction: The aim of this study was to investigate whether there is an association between deficits in the ability to recognize facial emotions and deficits in mental flexibility and social adjustment in bipolar disorder type I euthymic patients compared to control subjects without mental disorder. **Methods:** 65 bipolar disorder type I euthymic patients and 95 controls without mental disorder were evaluated to recognition of facial emotions, mental flexibility and social adjustment through clinical and neuropsychological evaluations. Affective symptoms were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale and Young Mania Rating Scale, recognition of facial emotions through *Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests*, mental flexibility assessed using the *Wisconsin Card Sorting Test* and social adjustment through the *Social Adjustment Scale- Self Report*. **Results:** Bipolar Disorder type I euthymic patients have a higher association between recognition of facial emotions and mental flexibility compared to controls, indicating that the more mental flexibility preserved, the better the ability to recognize facial emotions. In this group the correlations of all emotions are positive with the total of correct answers and with the categories and are negative with perseverative responses, total errors, perseverative errors and non-perseverative errors. There was no correlation between the recognition of facial emotions and social fairness, although bipolar disorder type I euthymic patients present a worse social adjustment, showing that the worst social adaptation seems to be due to difficulty in recognizing and properly interpret Facial expressions. Bipolar Disorder type I Euthymic patients showed no significant differences in recognition of facial emotions compared to controls, however in the surprise subtest ($p = 0.080$) differences are at the limit of statistical significance, indicating that bipolar disorder type I euthymic people tend to have a worse performance in the recognition of surprise emotion compared to controls. **Conclusion:** Our results support the hypothesis that there is an association between the recognition of facial emotions and preservation of executive functioning, specifically mental flexibility, indicating that the greater mental flexibility, the better the ability to recognize facial emotions and improve the performances of the patient. Bipolar patients type I euthymic have a worse social adjustment compared to controls which may be a result of bipolar disorder which confirms the need for rapid and effective therapeutic intervention in these patients.

Descriptors: 1.Bipolar disorder 2.Emotions 3.Cognition 4.Neuropsychology 5.Facial expression 6.Social adjustment 7.Quality of life

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno Bipolar (TB)

O Transtorno Bipolar (TB) é um dos quadros nosológicos mais consistentes ao longo da história da medicina, e suas síndromes são bem caracterizadas e reconhecíveis, permitindo diagnóstico precoce e confiável. Nos últimos anos, muito se tem investido em pesquisa clínica, neurobiologia, psicofarmacologia e psicologia, resultando num aprimoramento das opções e das estratégias de tratamento. Apesar disso, a identificação, o diagnóstico e o tratamento adequado da doença continuam exigindo anos, o que acarreta perdas psicológicas, físicas e funcionais muitas vezes irreparáveis (Moreno et al., 2008).

De acordo com o DSM-V (APA, 2013), o TB é caracterizado por alterações de humor que se manifestam como episódios depressivos alternando-se com episódios de euforia (também denominados de mania), intercalados com períodos de eutímia, em diversos graus de intensidade. O TB tipo I, que se caracteriza pela presença de episódios recorrentes de depressão e de mania, ocorre em cerca de 1% a 3% da população geral (Kessler et al., 2005). Considerando-se os quadros mais brandos, o que hoje se denomina “espectro bipolar”, como o TB tipo II (caracterizado pela alternância de depressão e episódios mais leves de euforia - hipomania), a prevalência pode chegar a até 8% da população (Moreno e Andrade, 2005; Goodwin e Jaminsom, 2007).

Dados da Organização Mundial de Saúde (1990) evidenciaram que o TB foi a sexta maior causa de incapacitação no mundo. Estimativas indicam que um portador de TB que desenvolve os sintomas da doença aos 20 anos de idade, por exemplo, pode perder nove anos de vida e catorze anos de produtividade profissional, se não tratado adequadamente (Moreno e Andrade, 2005; Moreno et al., 2008).

O TB é considerado uma doença mental grave, de evolução crônica e incapacitante, que envolve aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais, e sociais. O tratamento principal é o farmacológico, entretanto, ao longo da última década, a atenção também tem sido direcionada para abordar o impacto destes transtornos na qualidade de vida e no funcionamento social, cognitivo e ocupacional dos pacientes, ou seja, o alvo para o tratamento eficaz mudou da redução dos sintomas para uma perspectiva biopsicossocial com ênfase na otimização da qualidade de vida do paciente (Roso et al., 2005; Miklowitz et al., 2006; Rocca e Lafer, 2009; Kapczinski et al., 2009; Latalova et al., 2011; Amini et al., 2012; Ishak et al., 2012).

Vários estudos têm relatado o funcionamento cognitivo como um preditor significativo de qualidade de vida de pacientes com TB. A disfunção cognitiva está associada ao comprometimento social e influencia negativamente o curso da doença. O funcionamento social reflete a capacidade de o paciente lidar com o ambiente em que vive e sua habilidade de reintegração social. Muitos indivíduos portadores de TB desenvolvem comprometimento funcional persistente devido aos problemas relacionados ao funcionamento interpessoal (Goldberg et al., 2005; Judd et al., 2005; Sachs et al., 2007; Tonelli, 2009; Latalova et al., 2011; Mora et al., 2012).

Pesquisas atuais mostram que o TB está associado a déficits cognitivos em todas as fases da doença, até mesmo na eutímia. De acordo com revisões de meta-análise (Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007), pacientes eutímicos apresentam deficiências cognitivas variadas, tais como redução da capacidade de atenção, velocidade do processamento das informações, comprometimento da memória verbal, da aprendizagem e das funções executivas. Outros autores já haviam demonstrado que durante os episódios agudos de mania e depressão os pacientes bipolares apresentavam significativas disfunções na maioria dos domínios cognitivos, principalmente na função executiva (Murphy e Sahakian, 1999; Basso et al., 2002; Qurashi e Frangou, 2002; Martinez-Arán et al., 2004; Malloy-Diniz et al., 2010).

Esse comprometimento cognitivo permanece estável durante o curso da doença, com um agravamento do déficit no funcionamento executivo em pacientes com maior duração da doença e presença de sintomas depressivos subclínicos (Martinez-Arán et al., 2000; Bearden et al., 2001, Rodriguez et al., 2012; Torrent et al., 2012; Bourne et al., 2013).

Os estudos mostram que as alterações nas provas que avaliam os déficits cognitivos não são devidas a diferenças nos valores de Quociente de Inteligência (QI) pré-mórbido, ou aos anos de educação formal. Os déficits cognitivos no TB são consistentes em todas as culturas/países, o que demonstra que as alterações cognitivas no TB são devidas ao próprio curso da doença e/ou eventualmente aos efeitos de alguns medicamentos. Como a recuperação pode não ser completa, ainda há uma alta incidência de dificuldades ocupacionais, psicológicas e sociais (Coryell et al., 1993; Scott, 1995; Goodwin e Jamison 2007), acarretando um forte impacto

sobre a evolução psicossocial e funcional (Martinez-Aran et al., 2004; Malhi et al., 2007a; 2007b; Torres et al., 2007). Os déficits cognitivos são cada vez mais reconhecidos como alvos importantes para o tratamento e/ou reabilitação, em pacientes diagnosticados com a doença (Dias et al., 2008; Saarni et al., 2010; Subero et al., 2013).

1.2 Neuropsicologia no TB

A Neuropsicologia é uma ciência interdisciplinar destinada a compreender a expressão comportamental das disfunções cerebrais, investigando tanto a estrutura psicológica da atividade mental como o papel desempenhado por sistemas cerebrais individuais em formas complexas desta atividade. A avaliação neuropsicológica é realizada através de testes específicos que permitem, pela mensuração dos resultados e pela análise qualitativa do desempenho do paciente, associar os prejuízos observados no funcionamento cognitivo com possíveis disfunções cerebrais (Lezak, 1995).

O uso dos testes neuropsicológicos na pesquisa da função cerebral em psiquiatria permite, a partir de uma tarefa ou comportamento conhecido, estudar não só o desempenho de pacientes psiquiátricos, mas também de que maneira o cérebro está funcionalmente se organizando para atingi-lo. Ou seja, a partir dos resultados quantitativos e qualitativos de testes específicos de pacientes psiquiátricos é possível correlacionar os prejuízos observados com possíveis perfis cognitivos e com determinadas patologias ou alterações cerebrais, quando comparados a sujeitos normais (Lezak, 1995; Yudofsky e Hales, 1996).

Segundo Martinez-Arán et al. (2000) e Bearden et al. (2001), a obtenção de dados conclusivos a respeito do funcionamento dos pacientes com transtornos do humor é limitada em decorrência de vários fatores, tais como: definição diagnóstica, heterogeneidade e tamanho das amostras, cronicidade da doença, fase da doença, tipo de medicação utilizada, tempo de uso da medicação e diversidade de testes psicológicos utilizados. O déficit cognitivo é cada vez mais reconhecido como uma característica central do TB e está presente tanto em quadros sintomáticos mais graves, como nos estados remitidos. Embora a magnitude do prejuízo cognitivo seja provavelmente influenciada por variáveis como a medicação e os sintomas de humor residual, estes fatores não parecem inteiramente responsáveis pelos prejuízos neuropsicológicos observados em pacientes em remissão. Os déficits cognitivos observados em pacientes também estão presentes em parentes de primeiro grau, o que sugere que esses déficits podem refletir parcialmente uma característica genética para a doença (Arts et al., 2008; Dias et al., 2008; Torres et al., 2008; Saarni et al., 2010; Subero et al., 2013).

As investigações sobre o funcionamento cognitivo no TB têm demonstrado déficits em vários domínios, incluindo atenção, fluência verbal e flexibilidade mental, que é a habilidade de adaptar-se a mudanças tanto durante a fase aguda como também na fase de remissão (Martinez-Arán et al., 2004; Malhi et al., 2007; Arts et al., 2008; Torres et al., 2008). Além disso, diversos estudos revelaram que o funcionamento cognitivo em TB se deteriora com o tempo muito mais do que se pensava anteriormente (Murray et al., 2004).

Quraishi e Frangou (2002), em artigo a respeito da neuropsicologia do TB, revisaram sistematicamente os artigos computadorizados entre 1980 e 2000 e

encontraram que os déficits atencionais são vistos em pacientes com TB sintomáticos e que apenas os déficits relacionados à atenção sustentada e ao controle inibitório permanecem na remissão. Quanto à memória, observaram que a memória verbal aparece alterada inclusive em pacientes eutímicos, no entanto, os resultados relacionados à memória visuo-espacial variam de acordo com o teste usado. Concluíram também que todos os aspectos das funções executivas estão alterados nos pacientes com TB sintomáticos e, os testes que avaliam funcionamento executivo são sensíveis a sintomas residuais, mas podem ser normais em pacientes totalmente recuperados. Entretanto, não encontraram diferenças significativas no perfil cognitivo de deprimidos unipolares e bipolares.

Martinez-Aran et al. (2004), estudaram 30 bipolares deprimidos, 34 bipolares em mania ou hipomania, 44 bipolares eutímicos e 30 controles. Concluíram que os três grupos de bipolares tiveram um desempenho inferior ao grupo controle em memória verbal e funções executivas, sugerindo estabilidade ou cronicidade dos déficits cognitivos.

De modo geral, os estudos que comparam pacientes bipolares e unipolares mostram que os portadores de TB apresentam dificuldades cognitivas mais acentuadas do que os unipolares, apontando para um possível envolvimento de áreas cerebrais diferentes, principalmente fronto-temporais, subcorticais e parietais. Basso et al. (2002) sugeriram que os pacientes em estados mistos seriam mais comprometidos cognitivamente que nas outras formas do transtorno.

De acordo com os achados citados acima há indícios que mesmo na fase eutímica da doença existam déficits neuropsicológicos e de que estes se relacionem com o curso da doença. Uma das hipóteses mais prováveis é que quanto maior o

tempo da doença, o número de hospitalizações, ou, a utilização de polimedicções, piores serão os prejuízos cognitivos. Desta forma, pode-se afirmar que mesmo nos estados eutímicos, os pacientes com transtornos do humor não estão livres de certos déficits cognitivos que interferem nas adaptações na vida familiar, social e ocupacional, informação que pode ajudar a explicar o comprometimento em relação ao funcionamento diário mesmo durante a remissão, o que demonstra a importância de se estudar cada vez mais o TB e suas implicações na cognição.

1.2.1 Funções Executivas no TB

Entre os processos cognitivos mais estudados atualmente na literatura estão as funções executivas (FE). O termo FE refere-se a uma série de processos cognitivos que incluem iniciação e inibição de comportamentos, raciocínio verbal, resolução de problemas, planejamento de ações, sequenciamento, automonitoramento, flexibilidade cognitiva e tomada da decisão, entre outros processos. Estas funções organizam e controlam o comportamento em prol de um objetivo específico. A expressão “funções executivas” surge como uma analogia ao papel do executivo de uma empresa, sendo essas capazes de gerenciar todo o comportamento para que um determinado objetivo futuro seja alcançado (Goldberg e Ernst, 2002).

As FE são especialmente importantes diante de situações novas para o sujeito ou em situações que exigem, com rapidez, o ajustamento ou flexibilidade do comportamento para as demandas do ambiente. Elas direcionam e regulam várias habilidades intelectuais, emocionais e sociais e permitem deliberar os diferentes desafios necessários para a resolução com sucesso de ações direcionadas. Em situações onde há o comprometimento das funções executivas, mesmo quando os demais domínios cognitivos estão preservados, o desempenho dos indivíduos em

atividades complexas, sejam elas relacionadas ao trabalho, à vida familiar ou a outros domínios do cotidiano, é altamente prejudicado (Malloy-Diniz et al., 2009).

Todas as nossas capacidades perceptivas e cognitivas são integradas em alto nível pelo sistema executivo. São as FE que nos permitem formular objetivos, estabelecer planos, assim como organizar e monitorar as tarefas. O sistema executivo define quais são as informações relevantes, a fim de podermos tomar decisões eficientes, bem como adotar táticas destinadas a lidar com as mudanças que ocorrem. As FE podem ser definidas como um conjunto de habilidades, ou, processos cognitivos que controlam, integram e avaliam a execução de comportamentos dirigidos a objetivos. Estas habilidades tornam o indivíduo capaz de orientar seus comportamentos a determinadas metas, avaliar tais comportamentos quanto à eficiência e à adequação, buscar estratégias eficientes e abandonar as ineficazes na tentativa de resolução de problemas, bem como solucionar situações problemáticas imediatas, de médio e longo prazo (Allain et al., 2011; Malloy-Diniz et al., 2008; Lagopoulos et al., 2011).

Dificuldades relacionadas às FE interferem de maneira significativa no comportamento e no cotidiano do paciente com TB, podendo estar relacionadas, inclusive, ao nível de adesão ao tratamento (Balanza-Martínez et al., 2010).

Em um artigo de revisão sistemática a respeito das alterações neuropsicológicas no TB, Rocca et.al. (2006) encontraram que pacientes com TB em depressão apresentam mais dificuldades em testes que avaliam o FE quando comparados com deprimidos unipolares. Já os pacientes em mania têm dificuldade no controle inibitório, no processamento de informação visuo-espacial e na fluência verbal. Por outro lado, os eutímicos mostraram prejuízo na memória verbal, visuo-

espacial e nas funções executivas. Os autores afirmam ainda que houve correlação positiva entre os déficits cognitivos e o número de internações, ou episódios. E que as medicações utilizadas para estabilização do humor podem ter impacto negativo na cognição. Eles concluíram que os prejuízos cognitivos encontrados são sugestivos de disfunção em circuitos fronto-estriatais específicos que podem, em parte, explicar as dificuldades na adaptação psicossocial destes pacientes.

Em um estudo em parceria com o nosso grupo (Bourne et al., 2013), foram sintetizados os dados a respeito dos déficits cognitivos em 1276 bipolares eutímicos e 1609 controles saudáveis com o objetivo de avaliar o efeito das medicações, e da severidade da doença no funcionamento cognitivo. No grupo com TB, foram observados déficits nas 11 medidas cognitivas avaliadas, através de quatro testes neuropsicológicos comuns: *Califórnia ou Rey Verbal Learning Task* (CVLT), *Trail Making Test* (TMT), Dígitos e *Wisconsin Card Sorting Task* (WCST), mesmo após controlar para idade, QI e sexo. Os sintomas de humor residuais não explicaram os tamanhos de efeito encontrados, e os prejuízos não eram influenciados pelo tratamento medicamentoso atual, sendo necessários mais estudos para entender melhor as deficiências neurológicas no TB.

De maneira geral, os déficits mais marcantes em pacientes TB (atenção, velocidade de processamento, aprendizagem verbal, memória e FE) estão correlacionados à menor taxa de recuperação dos sintomas nos períodos entre os episódios, pior prognóstico, prejuízo no ajustamento psicossocial e prejuízo no funcionamento global (Martinez-Arán et al., 2004; Malhi et al., 2007; Torres et al., 2007; Arts et al., 2008; Bora et al., 2009).

Apesar das FE terem sido tradicionalmente estudadas pela neuropsicologia como um construto unitário, pesquisas recentes têm apontado a necessidade de desmembrá-las em componentes como memória de trabalho, atenção seletiva, controle inibitório, flexibilidade e planejamento (Duncan et al., 1997). Para tanto, é fundamental dispor de instrumentos de avaliação neuropsicológica adequados.

Neste contexto, têm sido desenvolvidos testes específicos para avaliar os componentes das FE, o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) tem sido um dos principais instrumentos, voltados ao exame das funções executivas, especificamente a flexibilidade mental, categorização e formação de estratégias, abstração e planejamento. O instrumento é um teste criado em 1948, ampliado e revisado posteriormente, que avalia o raciocínio abstrato e a flexibilidade do pensamento, ou seja, a capacidade do sujeito de gerar estratégias de solução de problemas, em resposta a condições de estimulação mutáveis (Berg, 1948; Grant e Berg, 1948; Heaton et al., 2005).

1.2.2 Flexibilidade Mental no TB

O termo “Flexibilidade mental” (FM) designa, em suma, a capacidade de adaptar suas escolhas às contingências e, diante das possíveis eventualidades, mudar de opinião supondo a inibição da primeira escolha em favor de outra (Gil, 2002).

Os principais aspectos neuropsicológicos avaliados em indivíduos com comprometimento nas funções do córtex pré-frontal são ligados às dificuldades em tarefas que exigem capacidade de planejamento e estabelecimento de estratégias para solução de problemas, além de avaliação e controle do próprio comportamento diante das interferências. Tais dificuldades resultam em falta de flexibilidade diante de

situações diferenciadas, precária análise e aproveitamento de sinais ambientais externos para orientar as escolhas e respostas apropriadas. Este funcionamento também pode ser associado à impossibilidade da pessoa de deixar de lado uma forma de compreensão e utilizar ou partir para a busca de outra, fazendo com que persevere numa única estratégia para solucionar os problemas (Gil, 2002).

A FM, habilidade das funções executivas, diz respeito à capacidade de alternar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com as exigências do ambiente. Ela se relaciona com o aprendizado a partir dos erros, geração de novas estratégias, atenção dividida e processamento de múltiplas informações concomitantemente. É considerada uma importante função no uso da eficiência intelectual aplicada à vida prática, um dos principais componentes de controle cognitivo junto com a capacidade de atualização da memória de trabalho (manipular e utilizar informações retidas na mente) e inibição (suprimir estímulos irrelevantes ou respostas inapropriadas).

No cotidiano, todas as pessoas se deparam com a necessidade de constantes tomadas de decisões, algumas dessas escolhas são essenciais e importam decisões sobre nosso papel social, por exemplo.

Van Gorp et al. (1998) e Denicoff et al. (1999), utilizando o *Wisconsin Card Sorting Test* (Heaton, 1981), observaram que pacientes com TB tinham dificuldade para formar categorias em um teste de combinar cartas de acordo com um critério não revelado no momento da instrução. Rossi et al. (2001) também verificaram que os pacientes com TB tinham dificuldade na realização da prova que exigia FM; porém os resultados eram melhores do que aqueles obtidos pelos pacientes esquizofrênicos. Por outro lado, outras pesquisas que também utilizaram o WCST,

constataram que, de modo geral, os pacientes com TB não tinham dificuldade para formar categorias, mas apresentavam grande quantidade de erros perseverativos (Zubieta et al., 2001; Martinez-Arán et al., 2002; Martinez-Arán et al., 2004a; 2004b).

1.3 Cognição Social

A cognição social (CS) é o processo que orienta condutas frente a outros indivíduos da mesma espécie, consiste em uma operação mental que está na base do funcionamento social, envolvendo a capacidade humana de perceber a intenção e a disposição do outro em um determinado contexto. Refere-se à habilidade de identificação, manipulação e adequação do comportamento de acordo com informações socialmente relevantes detectadas e processadas em determinado contexto do ambiente, ou seja, capacidade de avaliar o estado emocional de outra pessoa (reconhecimento de expressões faciais de emoções ou discriminação de paradigmas) e interagir de forma socialmente adaptativa (Penn et al., 1997; Adolphs, 2001; Couture et al., 2006, Green et al., 2007).

A CS direciona o comportamento automático e volitivo, juntamente com uma variedade de outros processos cognitivos, modulando a resposta comportamental. Assim, observou-se que comportamentos como cooperação e altruísmo foram sendo estabelecidos como fatores cruciais para a convivência em grupo (Adolphs, 2001; Penn et al., 2008).

Em alguns transtornos mentais mais graves, como no caso da Esquizofrenia, ocorrem falhas no funcionamento social. A compreensão dos mecanismos envolvidos nessas falhas, diferenciando-os dos déficits cognitivos básicos, é de

fundamental importância tanto para o estabelecimento de estratégias de investigação das disfunções CS, como para o desenvolvimento de programas de intervenção terapêutica (Couture et al., 2006).

A neurociência cognitiva social tem se desenvolvido como disciplina distinta, com foco no entendimento do fenômeno sócio-emocional, ou seja, da relação entre a análise do contexto social, o processamento cognitivo e as bases neurais do cérebro. Esta surgiu a partir dos estudos realizados com animais, enfocando experimentos como competição por comida, estratégias de proteção e respostas adaptativas em meio ao ambiente social de algumas espécies, com o objetivo de extrapolar tal conhecimento para a compreensão da evolução da CS nos seres humanos (Penn et al., 1997; Adolphs, 2001; Couture et al., 2006; Penn et al., 2008).

A psicologia cognitiva social tem procurado explicar alguns sintomas psiquiátricos a partir de anormalidades no processamento de informações sociais pelo cérebro. O estudo dos eventos cognitivos ligados à geração de representações mentais relacionadas ao convívio social permite que um indivíduo saudável deste ponto de vista, seja capaz de elaborar um modelo mental daquilo que ocorre na mente de outra pessoa, em um dado momento (Newman, 2002).

A CS é definida como um construto que engloba uma série de habilidades, como a percepção emocional (PE), a percepção social (PS), a teoria da mente (ToM) e o estilo de atribuição (EA) (Couture et al., 2006).

Percepção Emocional (PE)- é a capacidade de inferir informação emocional a partir das expressões emocionais e das inflexões vocais.

Percepção Social (PS) – capacidade de extrair certas pistas do comportamento manifesto dentro de um determinado contexto social.

Também inclui a capacidade de compreensão das regras e das convenções sociais.

Estilo de Atribuição (EA) - Tendência característica de explicar as causas dos acontecimentos na própria vida.

Teoria da Mente (ToM) - Capacidade de compreender que os demais possuem estados mentais diferentes dos nossos e de fazer inferências relativas aos conteúdos desses estados mentais.

Fonte: Adaptado de Couture et al., 2006

Figura 1 - Exemplo do Processamento de uma Situação Social

Pesquisas futuras a respeito do estudo da CS no TB poderão esclarecer muito acerca do papel das alterações sócio-cognitivas no surgimento dos sintomas do TB, bem como ajudar no desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas do mesmo (Tonelli, 2009).

1.3.1 Processamento das Emoções

A capacidade de reconhecer faces e expressões emocionais tem valor adaptativo, sendo que a correta “leitura” das emoções no contexto social, fornece pistas sobre as condições presentes e assim, indica as direções que o comportamento de um indivíduo deve seguir a fim de ser socialmente apropriado e, consequentemente, ter uma maior probabilidade de sucesso nas interações sociais. (Erickson e Schulkin, 2003).

Esses achados vão de encontro com a teoria da mente (citado anteriormente), que é a habilidade de entender o papel de outros indivíduos, assim como de entender outros pontos de vista ou atribuir uma intenção a outra pessoa. Essa capacidade é fundamental na CS. Também foi observado esse transtorno em pacientes com lesão na amígdala (sobretudo para o reconhecimento da expressão emocional do medo) e em esquizofrenia (Adolphs et al., 1994).

A percepção de faces e de expressões emocionais pode ser vista como dois processos separados, que envolvem estruturas cerebrais e circuitos neurobiológicos diferentes. Estudos de imagem cerebral sugerem que células em regiões específicas no córtex inferotemporal e o temporal inferior medeiam à percepção de faces. Estas células contêm campos receptores amplos, algumas vezes envolvendo todo o campo visual, e são sensíveis tanto a forma como às cores (Kandel et al., 2000). Lesões específicas nestas áreas cerebrais levam à prosopagnosia, que é a incapacidade em reconhecer rostos familiares ou famosos, apesar da capacidade preservada de reconhecimento de que o estímulo apresentado é uma face (Kandel et al., 2000). Entretanto, os pacientes com prosopagnosia não têm dificuldades para reconhecer expressões emocionais de faces apresentadas como estímulos. Isto sugere que o

reconhecimento de expressões emocionais não depende somente de reconhecimento facial, e, portanto, deve ocorrer em outra área cerebral.

A habilidade para perceber e expressar emoções resulta de um procedimento complexo que pode ser subdividido em dois outros processos separados, mas que interagem entre si, sendo o primeiro fisiológico e o segundo, cognitivo. O processo fisiológico consiste em um conjunto de respostas periféricas, autonômicas, endócrinas e esquelético-motoras a estímulos particulares, que levam informação a áreas cerebrais dos níveis inferiores, inclusive à amígdala, hipotálamo e tronco cerebral. Este sistema serve para preparar o corpo para o comportamento e ação apropriados. O processo cognitivo consiste numa experiência consciente, do estímulo e da sua resposta corporal pareada, sendo isto regulado pelas áreas cerebrais superiores, incluindo o córtex cingular e lobos frontais (Davis, 1992).

Estudos de lesão efetuados por Ledoux (1994) lançaram luz sobre um grande número de aspectos que até então, não haviam sido considerados, eles verificaram que lesões na amígdala interrompem a elicitação da resposta emocional inconsciente ao estímulo emocional e ainda, que lesões no hipocampo interrompem a habilidade de determinar os aspectos cognitivos associados a uma emoção particular.

Posteriormente elaboraram estes achados, postulando que a amígdala funciona como um centro de transmissão. Por um lado ela receberia informações do hipotálamo e do tronco cerebral, relacionadas a aspectos somáticos das emoções, e por outro integraria as informações que são enviadas e recebidas pelas áreas neocorticais sobre sentimentos conscientes de uma emoção (Kandel et al., 2000). A partir daí, a importância da amígdala na mediação do processamento emocional e expressão, tem sido reiterada na literatura.

Todavia, a amígdala não é a única estrutura essencial para o processamento de emoções, e a função exata dos circuitos e estruturas envolvidos ainda necessita compreensão. O corpo mais recente de literatura postula que o processamento emocional é regulado por circuitos cerebrais interconectados que ligam informações entre os gânglios basais e o córtex pré-frontal. Os gânglios basais regulam atividades como a vigilância e o escaneamento a fim de discriminar entre informações relevantes e irrelevantes (Sachs et al., 2004), e o córtex pré-frontal regula a assimilação e integração das informações, a fim de planejar, inibir, e iniciar a resposta emocional e comportamental (Yurgelunn-Todd et al., 2000). Estudos transversais sobre as emoções e a percepção das emoções, trouxeram evidências sugestivas de que este processo é inato e universal (Venn et al., 2004). Ou seja, é possível comparar os resultados dos testes que avaliam estas questões em indivíduos de diferentes culturas. Todavia, este processo é extremamente complexo e requer maiores investigações.

Inúmeros estudos têm mostrado, por exemplo, que diferentes emoções são processadas através de canais separados (Ledoux, 1995; Lewis et al., 2003). Estudos de dissociação em lesionados e portadores de Doença de Huntington trouxeram evidências sugerindo que o medo é processado na amígdala e o nojo, nos gânglios basais (Venn et al., 2004). Da mesma forma, doenças distintas podem se caracterizar por déficits diferentes em aspectos específicos do processamento emocional.

1.3.2 Reconhecimento de Faces e Emoções Faciais em TB

Vários estudos já demonstraram que pacientes com esquizofrenia e TB têm prejuízos emocionais e afetivos que interferem no seu funcionamento social. (Addington e Addington, 1998; Yurgelun-Todd et al., 2000; Lembke e Ketter, 2002; Suslow et al., 2003; Sachs et al., 2004; Venn et al., 2004).

Pacientes com TB compartilham com esquizofrênicos inúmeros déficits cognitivos e sociais, embora estes sejam mais severos neste último grupo. Uma questão ainda pouco investigada em pacientes com TB é a percepção de emoções faciais. As pesquisas feitas sobre a percepção e o reconhecimento de emoções forneceram resultados conflitantes, que requerem maior elaboração. Enquanto alguns estudos mostram um aumento no reconhecimento de nojo em bipolares eutímicos, outros conduzidos com controles não encontraram diferenças entre controles e pacientes no reconhecimento, ou sensibilidade a expressão facial das emoções (Venn et al., 2004).

Estudos de imagem revelaram uma alteração das respostas a estímulos emocionais tanto no lobo temporal, como na amígdala, de pacientes bipolares, dando suporte à ideia de que existe um déficit biológico, ou estrutural (Yurgelun-Todd et al., 2000). Todavia, inúmeros estudos revelaram viés para afeto positivo durante a mania, e viés para afeto negativo durante a depressão. Assim, os déficits no reconhecimento e na percepção das emoções podem refletir uma deficiência estado-induzida, mais do que um traço doença específico; isso seria verificado através de estudos de comparação com pacientes bipolares em mania ou hipomania e pacientes em depressão, além dos pacientes eutímicos (Adolphs, 2001; Lembke e Ketter, 2002).

A literatura sobre o reconhecimento e processamento de emoções no TB surgiu recentemente com estudos que usam testes de conteúdo e metodologia semelhantes aos testes usados nos estudos com pacientes esquizofrênicos. Uma das questões mais investigadas nos pacientes com TB é a influência do estado de humor nos prejuízos cognitivos que são encontrados. Alguns déficits são evidenciados somente durante a fase maníaca, outros apenas na fase depressiva. É preciso então, definir quais os déficits que marcam a psicopatologia do TB.

Lennox et al. (2004) aplicaram o Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests – FEEST, dentro do scanner, em 10 pacientes com TB I em mania, e 12 sujeitos controles. Os resultados mostraram identificação rebaixada de afeto triste nos pacientes, que foi correlacionada com ativação diminuída do cíngulo subgênuo anterior e a amígdala, e ativação aumentada do cíngulo posterior e a ínsula posterior.

Rocca et al. (2009), em um artigo de revisão, pesquisaram 32 artigos publicados entre os anos de 1990 e 2008 e concluíram que bipolares eutímicos apresentaram prejuízo no reconhecimento de nojo e medo e quando em mania, mostraram dificuldade para reconhecer medo e tristeza. Entretanto, eles são mais precisos no reconhecimento de emoções do que pacientes deprimidos e pacientes esquizofrênicos. Já crianças com TB apresentam tendência a julgar expressões faciais extremas como sendo de intensidade leve ou moderada. Portanto, os bipolares apresentam déficits afetivos e cognitivos que sofrem variações dependendo do estado de humor e da faixa etária. Estudos de seguimento reavaliando pacientes após a remissão dos sintomas são necessários para investigar se estas anormalidades refletem um estado ou um traço da doença e se podem ser considerados endofenótipos (associação entre certos genótipos e as alterações cognitivas).

1.4 Adequação Social e Qualidade de Vida no TB

O conceito de adequação social baseia-se na integração de múltiplos fatores que interferem no comportamento do indivíduo perante as situações da vida cotidiana, relaciona-se com a qualidade de vida (QV), apontando que quanto maior a adequação social maior é a QV.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define QV como: “a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores em que ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e interesses” (Orley et al., 1998).

Gorenstein et al. (2000) definem a adequação social como a interação entre o indivíduo e o ambiente, em termos de vida familiar, relações sociais e desempenho profissional. Os comportamentos são considerados adequados quando estão de acordo com os padrões de seu grupo de referência social, educacional, etária e cultural.

O estudo da QV é fundamental na avaliação clínica de pacientes com transtornos psiquiátricos e outras doenças crônicas, por permitir amplo entendimento do contexto pessoal e social no qual se insere a doença, com enfoque no comprometimento ocasionado e não nos sintomas (Orley et al., 1998). Muitos pacientes com TB têm restrições na sua vida diária e prejuízos na QV sendo inegável que a doença acarreta alterações na vida do indivíduo e de sua família, tanto no aspecto físico quanto no psicossocial.

O prejuízo psicossocial nos portadores de TB em termos de escola e trabalho, atividades sociais, de lazer e vida familiar foi estudado por Hirschfeld (2004). O autor mostrou que o prejuízo associado à depressão era significativamente maior que

o associado à mania. Segundo esse estudo realizado com 3.059 indivíduos avaliados pelo Questionário de Transtornos de Humor, os que eram positivos nesse questionário, reportavam significativamente mais dificuldade no trabalho (1,96% vs. 1,46%), interações sociais e de lazer (2,4% vs. 1,87%), interações familiares (2,22% vs. 1,66%) e mais dias de sintomas perturbadores (6,41 vs. 2,62) em relação aos indivíduos que eram negativos.

Segundo Vojta et al. (2001), a mania e a hipomania parecem ser síndromes caracterizadas por sensação de bem-estar e QV reduzidas, em vez de aumentadas. Além disso, os sintomas depressivos parecem ser o determinante primário de qualidade de vida no TB, embora outros fatores possam estar associados à depressão e à QV reduzida. Tal achado também foi encontrado por Calabrese et al. (2004), que verificaram que os sintomas depressivos eram mais frequentes que os maníacos e causaram maior distúrbio de funcionamento social, familiar e ocupacional.

Os sintomas depressivos parecem estar mais associados à incapacitação do que os sintomas (hipo) maníacos (Judd et al., 2005). Quanto maior a severidade dos sintomas depressivos, maiores são os prejuízos no funcionamento psicossocial. Simon et al. (2007), mostram que mudanças ainda que sutis na severidade dos sintomas depressivos, estão associadas a mudanças no prejuízo funcional.

Muitos estudos mostram que os prejuízos na QV ocorrem em ambas as fases. Na fase depressiva, quanto maior o número e a intensidade dos sintomas depressivos, avaliados pela Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão, maiores são os prejuízos na QV (Yatham et al., 2004). Além disso, a QV na depressão bipolar parece ser pior do que na depressão unipolar. Quando são comparadas várias fases da doença, os pacientes em episódio depressivo apresentaram pior QV do que os

pacientes em estado maníaco, misto ou em recuperação (Zhang et al., 2006). Na fase maníaca, quanto maior o escore na Escala de Young para Avaliação de Mania, maiores são os prejuízos na QV, principalmente na presença de sintomas de irritabilidade e distúrbios de sono (Gazalle et al., 2007).

O comprometimento funcional nos pacientes com TB na vida social, familiar e laborativa, não é exclusivo nos períodos de fase aguda da doença e são relacionados principalmente à persistência de sintomas residuais e déficits cognitivos (Sanchez-Moreno et al., 2009). Prejuízos na QV também vêm sendo demonstrados em pacientes eutímicos (Michalak, 2005; Sierra et al., 2005). Desta forma, as pesquisas indicam que mesmo na eutimia os pacientes bipolares apresentam prejuízos na QV e este prejuízo pode estar associado a alguns fatores tais como demora no diagnóstico (Gazalle et al., 2005) e comorbidade com transtornos ansiosos (Kauer-Sant'Anna et al., 2007). O estudo de Gazalle et al. (2005) mostra que quanto maior o número de anos em que o paciente ficou sem diagnóstico, maiores são os prejuízos na QV, principalmente nos domínios físico e psicológico.

O impacto negativo do TB no funcionamento social, ocupacional e familiar também foi examinado em nosso meio, em trabalho realizado pelo nosso grupo (Moreno e Andrade 2005), no qual foi possível observar que o número de separações, divórcios, problemas acadêmicos e ocupacionais, acidentes e outras doenças clínicas são mais comuns entre os indivíduos acometidos da doença. A consequência de tal fato é que indivíduos com TB tipo I procuram duas vezes mais serviços médicos gerais no atendimento primário por qualquer razão, e cinco vezes mais serviços mentais que os controles.

Pesquisas futuras devem realizar estudos longitudinais e, principalmente, desenvolver instrumentos de avaliação de qualidade de vida mais adequados aos pacientes bipolares (Michalak et al., 2005).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Vários estudos têm relatado o funcionamento cognitivo como um preditor significativo de qualidade de vida de pacientes com TB. A literatura científica tem demonstrado que pacientes com TB, mesmo no estado eutímico, apresentam déficits cognitivos que interferem no funcionamento familiar, social e ocupacional, dado que pode ajudar a explicar o comprometimento em relação ao funcionamento diário dos portadores de TB mesmo durante a remissão, o que demonstra a importância de se estudar cada vez mais o TB e suas implicações na cognição e na adequação social.

Até o momento, este estudo é o primeiro a investigar a associação entre déficits de reconhecimento de emoções em faces, flexibilidade mental e adequação social, em pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos comparados com controles.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Verificar se há associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais e déficits na flexibilidade mental e na adequação social em pacientes bipolares do tipo I eutímicos quando comparados a sujeitos controles sem transtorno mental.

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Verificar se existe associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais e déficits na flexibilidade mental em pacientes bipolares do tipo I eutímicos.
- 3.2.2 Verificar se existe associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais com déficits na adequação social em pacientes bipolares do tipo I eutímicos.

4 HIPÓTESES

4 HIPÓTESES

Hipótese Principal

H0: Não existe associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais, flexibilidade mental e adequação social nos pacientes bipolares do tipo I eutímicos e estes não apresentam pior desempenho nestas avaliações quando comparados aos controles.

H1: Existe associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais, flexibilidade mental e adequação social nos pacientes bipolares do tipo I eutímicos e estes pacientes apresentam pior desempenho nestas avaliações quando comparados aos controles.

Hipóteses Secundárias

Hipótese 1

H0: Não existe associação entre a escala de Reconhecimento de Emoções Faciais e a escala de pontuação da flexibilidade mental, e os pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos não apresentam pior performance quando comparado aos controles.

H1: Existe associação entre a escala de Reconhecimento de Emoções Faciais e a escala de pontuação da flexibilidade mental, e os pacientes com transtorno

bipolar do tipo I eutímicos apresentam pior performance quando comparado aos controles.

Hipótese 2

H0: Não existe associação entre a escala de Reconhecimento de Emoções Faciais e a escala de Adequação Social, e os pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos não apresentam pior desempenho quando comparado aos controles.

H1: Existe associação entre a escala de Reconhecimento de Emoções Faciais e a escala de Adequação Social, e os pacientes com transtorno bipolar do tipo I eutímicos apresentam pior desempenho quando comparado aos controles.

Hipótese 3

H0: Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos não apresentam menor capacidade de reconhecer emoções faciais do que os controles.

H1: Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos apresentam menor capacidade de reconhecer emoções faciais do que os controles.

Hipótese 4

H0: Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos não apresentam pior desempenho no teste de flexibilidade mental quando comparado aos controles.

H1: Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos apresentam pior desempenho no teste de flexibilidade mental quando comparado aos controles.

Hipótese 5

H0: Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos não apresentam menor capacidade de adequação social do que os controles.

H1: Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos apresentam menor capacidade de adequação social do que os controles.

5 MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida junto ao Programa Transtornos Afetivos (PROGRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Ipq-HC-FMUSP) e foi submetida à aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC – FMUSP, apresentada pelo Departamento de Psiquiatria, parecer número 484.470, registro on-line 1148, data da relatoria 11/12/13 (Vide Anexo B pág. 80).

Trata-se de um estudo transversal com grupo controle.

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas pela autora desta dissertação e por outra psicóloga treinada, e as escalas de avaliação clínica e critérios diagnósticos foram aplicadas por médicos psiquiatras devidamente treinados, após a realização da anamnese do sujeito.

5.1 Casuística

Grupo de pacientes bipolares

O grupo foi formado por pacientes do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP), com diagnóstico pelo DSM-IV-TR (APA, 1994), de TB do tipo I, encaminhados ao ambulatório do Programa Transtornos Afetivos (PROGRUDA).

Critérios de Inclusão

- a) Diagnóstico de TB do tipo I, segundo o DSM-IV-TR (APA, 1994), baseado na avaliação clínica e confirmado pela entrevista clínica estruturada SCID-P (First et al., 1996);
- b) Idade entre 18 e 45 anos;
- c) Em eutímia, por pelo menos quatro semanas; critério este definido por um escore total na Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAMD) ≤ 7 (Hamilton, 1960); escore total na escala de mania de Young (YMRS) ≤ 7 (Young et al., 1978).
- d) Escolaridade mínima de ensino fundamental completo.

Critérios de Exclusão

- a) Esquizofrenia, Transtorno Esquizoafetivo, ou Retardo Mental.
- b) Presença de condições clínicas agudas, dependência ou abuso de álcool e drogas nos últimos seis meses.
- c) Histórico de crises convulsivas ou problemas neurológicos.
- d) Quociente intelectual total inferior a 80.

Grupo Controle

Foi utilizado como controle um grupo de 95 sujeitos voluntários sadios do ponto de vista físico e mental, estudantes ou funcionários da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os sujeitos do grupo controle foram pareados em idade, sexo, escolaridade com os sujeitos do grupo de pacientes bipolares. Apresentavam ausência de

diagnóstico psiquiátrico segundo o DSM-IV-TR (APA, 1994) baseado na avaliação clínica e confirmado pela entrevista clínica estruturada SCID-P (First et al., 1996), idade entre 18 e 45 anos, escolaridade mínima de ensino fundamental completo. Foram excluídos os sujeitos com presença de condições clínicas agudas, histórico de dependência ou, abuso de álcool e drogas psicoativas, histórico de crises convulsivas ou, problemas neurológicos, história de tentativa de suicídio, Quociente intelectual total inferior a 80 e história familiar de doenças psiquiátricas nos seis meses anteriores à avaliação.

5.2 Instrumentos

5.2.1 Teste Neuropsicológico *Wisconsin Card Sorting Test* - WCST (Flexibilidade Mental)

Entrevista Clínica: Entrevista padronizada, utilizada pela ABTB, e realizada por médico psiquiatra para coleta de informações sobre a identificação do paciente, dados demográficos, história médica geral e hábitos de vida, história pessoal de tratamento psiquiátrico prévio e história familiar de transtorno psiquiátrico.

Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV (SCID-I/P): A “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV” tem sido largamente utilizada por apresentar um potencial de facilitar o diagnóstico e planejamento terapêutico e por isso apresentou grande impacto na pesquisa psiquiátrica. É um instrumento útil para o aprimoramento da confiabilidade do diagnóstico psiquiátrico e permite ao entrevistador avaliar dimensões de sintomas específicos.

Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D, Hamilton, 1960): Esta é a escala de avaliação de depressão mais usada no mundo e considerada padrão ouro para validação de outras escalas. Inicialmente composta de 17 itens foi posteriormente reformulada com 21 itens na tentativa de discriminar os subtipos de depressão. Deve ser aplicada por um clínico treinado. Avalia os sintomas depressivos que ocorreram na última semana e pretende mensurar a gravidade dos sintomas (Zimmerman et al., 2004).

Escala de Young para Avaliação da Mania – YMRS (Young et al., 1978): Composta de 11 itens e aplicada por um clínico, avalia a presença de sintomas maníacos utilizando informações fornecidas pelo paciente de sintomas presentes nas últimas 48 horas e observados no momento da entrevista. É apropriada para averiguar tanto a gravidade dos sintomas como a sua modificação ao longo do tempo, porém não acessa a presença de sintomas depressivos concomitantemente, sendo necessária a utilização de outra escala para esse fim. Uma pontuação menor ou igual a 12 indica remissão dos sintomas.

5.2.2 Reconhecimento de Emoções Faciais (REF)

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) - 64 cartões (Heaton, 1981; Spreen e Strauss, 1998). Um dos principais instrumentos, voltados ao exame das funções executivas, especificamente a flexibilidade mental, categorização e formação de estratégias, abstração e planejamento. O instrumento avalia o raciocínio abstrato e a capacidade do sujeito de gerar estratégias de solução de problemas, em resposta a condições de estimulação mutáveis (Berg, 1948). Foi utilizada a versão reduzida do teste composta por 4 cartas-chave e 64 cartas-resposta, que estão representadas com

figuras de diferentes formas (cruzes, círculos, triângulos ou estrelas), cores (vermelho, verde, amarelo ou azul) e número (um, dois, três ou quatro). Na tarefa, o examinando é convidado a combinar as cartas-estímulo com as cartas-chave. Para cada combinação realizada o sujeito recebe o feedback de certo ou errado do examinador. O princípio de combinação é previamente estabelecido e jamais é revelado ao examinando. A ideia é que o sujeito possa utilizar o feedback do examinador para manter-se ou desenvolver novas estratégias (Heaton et al., 2005).

Os escores são computados, indicando o número de cada uma das medidas abaixo:

- Total de acertos: número total de vezes em que o indivíduo combinou corretamente os cartões, de acordo com o critério de combinação requerido.
- Erros: número total de vezes em que o indivíduo não conseguiu combinar os cartões, de acordo com o critério de combinação requerido.
- Respostas Perseverativas: número total de tentativas em que o indivíduo perseverou, ou seja, persistiu na combinação das cartas, de acordo com o critério anterior e não com o requerido no momento.
- Erros perseverativos: número total de tentativas consideradas incorretas, nas quais o indivíduo persistiu na combinação das cartas, de acordo com o critério anterior e não com o requerido no momento.
- Erros não perseverativos: número de vezes em que o indivíduo combinou os cartões incorretamente, não seguindo o critério anterior e nem o requerido no momento.
- Categorias completadas: número total de sequências de dez respostas corretas consecutivas. Cada uma destas sequências completa uma categoria.

- Perda de Set: número total de vezes em que o indivíduo não conseguiu manter a sequência de respostas, após cinco combinações corretas.

Figura 2 - Exemplos de Expressões Faciais do Teste de Reconhecimento de Emoções em Faces (REF)
Raiva, medo, nojo, tristeza, alegria e surpresa no sentido horário a partir da imagem acima à esquerda.

Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests – FEEST- (Young et al., 2002). É um teste computadorizado no qual aparecem estímulos visuais dos seis principais tipos básicos de emoções da série de Ekman e Friesen (1976): alegria, surpresa, medo, tristeza, nojo, raiva, assim como outras faces neutras. As faces são apresentadas uma de cada vez por 5 segundos cada uma, seguidas por uma tela em branco. O participante é solicitado a decidir qual das emoções nomeia melhor, ou descreve a expressão facial mostrada (felicidade, tristeza, surpresa, nojo, raiva, e medo). Os nomes destas seis emoções são visíveis na tela do computador durante todo o teste, a ordem em que os nomes das emoções são mostrados na tela são distribuídos aleatoriamente a cada vez que o teste é aplicado. Antes de começar o

teste, o aplicador deve se certificar que seu participante compreendeu os significados das palavras que nomeiam as emoções com suficiente exatidão para que os resultados sejam significativos. O teste não é cronometrado - os participantes podem utilizar o tempo que desejarem após os 5 segundos em que a face aparece para decidir a emoção. O teste envolve um bloco de prática de 30 experimentações, seguido por 5 blocos de teste de 30 experimentações cada um. Em cada bloco das experimentações as 30 imagens são apresentadas uma vez cada uma, em ordem aleatória. Os dados do bloco de prática das experimentações não são analisados. Os dados dos 5 blocos de 30 experimentações são analisados pelo software e podem ser representados na forma de gráfico ou numericamente.

5.2.3 Adequação Social (EAS)

Escala de Auto-Avaliação de Adequação Social – EAS, traduzida da original *Social Adjustment Scale- Self Report* (Weissman e Bothwell, 1976) e validada por Gorenstein et al. (2000). Essa escala avalia o desempenho instrumental e afetivo em várias áreas, incluindo aspectos mais finos das relações interpessoais, atritos com os outros, sentimentos íntimos e insatisfação nos vários papéis que desempenhamos na sociedade.

Constam da escala 54 questões que avaliam sete áreas específicas:

1) Trabalho (externo, doméstico e como estudante); 2) Vida social e lazer; 3) Relação com a família (incluindo pais, irmãos, cunhados e outros membros da família; 4) Relação marital; 5) Relação com os filhos; 6) Vida doméstica; 7) Situação financeira.

Os itens avaliam aspectos do desempenho, a qualidade das relações interpessoais, e os sentimentos e satisfações pessoais, em relação às duas semanas anteriores à aplicação da escala. Cada item é avaliado de 1 a 5, com escores mais altos para maior incapacitação. Fornece um escore total e escores individuais para cada área, os quais são calculados pela média aritmética dos itens respondidos, permitindo uma avaliação específica.

5.3 Aspectos Éticos e Procedimentos

Este projeto de mestrado utilizou parte dos dados da Avaliação Neuropsicológica do projeto Licaval- protocolo de pesquisa número: 0820/08 – “Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valproico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes bipolares tipo I jovens” (Campos et al., 2010) e do projeto Licavalgene- protocolo de pesquisa número: 1047/09 - “Estudo genético de associação entre polimorfismos de nucleotídeo único e desempenho cognitivo em pacientes bipolares tipo I jovens” (Soeiro-de-Souza et al., 2012), os quais foram coletados pela própria psicóloga autora desta dissertação quando atuou como pesquisadora colaboradora e serão analisados pela primeira vez. Os dados destes projetos fazem parte do banco de dados do Programa Transtornos Afetivos (PROGRUDA).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo o modelo solicitado pela Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas, foi apresentado e explicado aos sujeitos da pesquisa na época em que a testagem neuropsicológica foi realizada. Os sujeitos, na ocasião, foram informados pelo pesquisador responsável sobre os objetivos do estudo e, a partir destes esclarecimentos foi questionado para o

paciente sobre a concordância na participação da pesquisa. Desta forma, não foi necessário solicitar novamente um termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que esta etapa já foi atendida nos referidos projetos, dos quais fazia parte a avaliação neuropsicológica. (Vide Anexos)

5.4 Análise Estatística

A análise e tratamento dos dados estatísticos foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22 para *Windows*.

A análise da significância das diferenças entre os 2 grupos relativamente a variáveis quantitativas, foi feita com a ANOVA, que permite testar se as pontuações médias dos grupos independentes são significativamente diferentes. Nos casos em que a ANOVA foi significativa, foi realizado o teste de comparações múltiplas das médias por Bonferroni, que permite identificar entre que grupos as diferenças são estatisticamente significativas.

Os efeitos dos grupos em estudo no Teste Neuropsicológico Wisconsin, no Reconhecimento de Emoções Faciais e na Escala de Adequação Social foram estatisticamente controlados e corrigidos para a idade, sexo, escolaridade (anos de estudo), HDRS e YMRS, através da utilização da ANCOVA. Esta técnica estatística permite estudar o efeito de uma variável independente qualitativa numa variável dependente quantitativa, descontando o efeito de uma ou mais covariáveis quantitativas.

O teste de independência do Qui-Quadrado foi utilizado para comparar os 2 grupos em estudo quanto ao gênero e estado civil. Este teste serve para testar se dois

ou mais grupos independentes diferem relativamente a uma determinada característica. Para o estudo da associação entre variáveis quantitativas foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson. Este coeficiente, que varia entre -1 e 1 é uma medida de associação linear entre variáveis contínuas. Valores próximos de 1 (em valor absoluto), indicam uma associação forte entre as variáveis e próximos de zero indicam ausência de associação. Valores positivos indicam que as variáveis variam no mesmo sentido e negativos que variam em sentido contrário.

Foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para a tomada de decisão quanto aos resultados dos testes estatísticos.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

A amostra é constituída por 160 sujeitos divididos em dois grupos: um grupo de controle com 95 (59,37%) sujeitos e um grupo com 65 (40,62%) pacientes eutímicos.

6.1 Caracterização e comparação dos grupos quanto aos dados sócio-demográficos

Na **Tabela 1**, são apresentadas a caracterização e comparação dos dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos: idade, escolaridade, sexo e escalas de humor.

Tabela 1 – Dados sócio demográficos dos grupos controle e eutímicos quanto à idade, sexo, escolaridade e pontuação nas escalas de humor

	Controles (n = 95)	Eutímicos (n = 65)	P (p<0,05)
Idade (anos)	24,44 (4,78)	33.93 (10,34)	0,000**
Escolaridade (anos)	13,87 (2,69)	14.06 (3,41)	0,691**
Sexo - n (%)			
Feminino	52 (53,6%)	45 (46,4%)	0,081***
Masculino	49 (68,1%)	23 (31,9%)	
YMRS	0,66 (0,97)	3,64 (2,13)	0,000**
HDRS	0,65 (1,16)	2,75 (2,16)	0,000**

Resultados apresentados na forma: média (desvio-padrão).

p - valor de significância da ANCOVA ajustada com a idade, sexo e escolaridade **

p - valor de significância do Teste do Qui-Quadrado***

Quanto à idade, os pacientes eutímicos são os mais velhos, sendo as diferenças significativas entre este grupo e o grupo controle ($p < 0,05$).

Quanto à escolaridade, os pacientes do grupo eutímicos têm número médio de anos de estudo mais elevado, apesar de não ter dado diferenças significativas.

Quanto ao sexo, tanto o grupo de controle quanto o grupo de eutímicos apresentaram maior percentagens de mulheres (54,7%) e (69,2%) respectivamente, sendo a percentagem do grupo de eutímicos ligeiramente maior, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em relação à pontuação das escalas que avaliaram o estado de humor (YMRS e HDRS), e determinaram eutímia, é possível notar que a média obtida revela que de fato os pacientes estavam dentro dos critérios para remissão sintomatológica clínica no momento da avaliação: YMRS<7 e HDRS<7 escore total menor que 7 nas duas escalas.

6.2 Caracterização e comparação dos grupos

6.2.1 Teste Neuropsicológico *Wisconsin Card Sorting Test* - WCST

(Flexibilidade Mental)

Na **Tabela 2**, apresentam-se as médias e desvio-padrão dos resultados do WCST em cada grupo e a significância das diferenças entre os grupos, ajustadas com a idade, sexo e a escolaridade.

Nos resultados do WCST não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

No número de acertos o grupo de controle conseguiu pontuação média superior aos eutímicos, no entanto as diferenças não foram significativas ($p=0,392$).

Em relação ao número de erros ($p=0,422$), erros perseverativos ($p=0,661$) e erros não perseverativos ($p=0,287$), o grupo de eutímicos foi o que apresentou número médio mais elevado, apesar das diferenças não serem significativas entre este grupo e o grupo de controle.

Tabela 2 - Caracterização e comparação dos grupos quanto aos resultados do Teste Neuropsicológico *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST)

Wisconsin	Controles (n = 95)	Eutímicos (n = 65)	<i>p</i> ($p < 0.05$)
Acertos	52,86 (7,64)	48,52 (9,47)	0,392
Respostas perseverativas	6,58 (3,90)	6,51 (7,17)	0,627
Perda de set	0,29 (0,80)	0,34 (0,98)	0,473
Categorias	4,35 (1,24)	3,75 (1,47)	0,821
Erros	11,13 (7,61)	15,43 (9,59)	0,422
Erros perseverativos	5,21 (3,20)	5,56 (5,50)	0,661
Erros não perseverativos	5,88 (5,32)	9,95 (5,82)	0,287

Resultados apresentados na forma: média (desvio-padrão). *p* - valor de significância da ANCOVA ajustada com a idade, sexo e escolaridade; grupos com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

6.2.2 Reconhecimento de Emoções Faciais – (REF)

Na **Tabela 3**, apresentam-se as médias e desvio-padrão dos resultados do REF em cada grupo e a significância das diferenças entre os grupos, ajustadas com a idade, sexo e a escolaridade.

No REF não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, controles e eutímicos.

Em relação à pontuação geral e ao medo, o grupo de controle obteve pontuação média superior ao grupo de eutímicos, apesar das diferenças não serem significativas entre este grupo e o grupo de controle.

No subteste surpresa ($p=0,080$), as diferenças estão no limite da significância, indicando uma tendência estatística à significância.

Tabela 3 - Caracterização e comparação dos grupos quanto ao Reconhecimento de Emoções Faciais (REF)

Reconhecimento de emoções faciais	Controles (n = 95)	Eutímicos (n = 65)	<i>p</i>
Geral	109,47 (10,62)	101,85 (15,49)	0,923
Raiva	17,40 (4,33)	16,42 (5,28)	0,244
Nojo	17,81 (3,62)	17,74 (4,06)	0,894
Medo	16,86 (4,06)	13,45 (4,35)	0,687
Felicidade	19,64 (1,00)	19,08 (2,03)	0,644
Tristeza	18,99 (2,24)	17,94 (3,43)	0,669
Surpresa	18,75 (1,50)	17,18 (3,03)	0,080

Resultados apresentados na forma: média (desvio-padrão).

p - valor de significância da ANCOVA ajustada com a idade, sexo e escolaridade; grupos com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

6.2.3 Adequação Social – (EAS)

Na **Tabela 4**, apresentam-se as médias e desvio-padrão dos resultados da EAS em cada grupo e a significância das diferenças entre os grupos, ajustadas com a idade, sexo e a escolaridade.

Observação: Na EAS, **escores altos correspondem a menor adequação social e escores baixos a maior adequação social.**

De uma forma geral, tanto na pontuação total da como nas suas dimensões, o grupo dos eutímicos, obteve pontuações médias superiores, e o grupo de controle obteve pontuações médias inferiores. Em cinco dos casos, existiram diferenças significativas entre os grupos.

Na pontuação total da adequação social ($p=0,001$) e nas dimensões trabalho/ocupação ($p=0,013$), lazer ($p=0,002$), relação com a família ($p=0,017$), na relação com os filhos ($p=0,018$) e na situação econômica ($p=0,004$) as diferenças foram significativas entre o grupo de controle e o grupo de eutímicos.

Na relação marital ($p=0,051$), as diferenças estão no limite da significância, indicando uma tendência estatística à significância.

Apenas não se observaram diferenças significativas entre os grupos, na vida familiar ($p=0,617$).

Tabela4 - Caracterização e comparação dos grupos quanto à Adequação Social (EAS)

EAS	Controles (n = 95)	Eutímicos (n = 65)	<i>p</i>
Total	1,80 (0,35)	2,49 (0,69)	0,001
Trabalho/ocupação	1,84 (0,70)	2,58 (1,32)	0,013
Lazer	1,85 (0,47)	2,64 (0,90)	0,002
Relação com família	1,64 (0,44)	2,16 (0,85)	0,017
Relação marital	1,95 (0,32)	2,72 (1,01)	0,051
Relação com filhos	1,50 (0,50)	2,39 (0,89)	0,018
Vida familiar	2,00 (0,57)	2,30 (0,97)	0,617
Situação econômica	1,64 (0,93)	2,69 (1,44)	0,004

Resultados apresentados na forma: média (desvio-padrão).

p - valor de significância da ANCOVA ajustada com a idade, sexo e escolaridade; grupos com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

6.3 Correlações por grupo e no global

6.3.1 REF vs. WCST

Na **Tabela 5**, apresentam-se as correlações entre as escalas do REF e do WCST.

Entre os pacientes do grupo controle, pontuação geral da escala de REF Total apresenta correlações significativas com os Acertos, Respostas Perseverativas, com os Erros e com os Erros Perseverativos do WCST.

Quanto às emoções, o Medo está positivamente correlacionado com o total de Acertos e com o número de Categorias formadas e negativamente com as Respostas Perseverativas, Erros, Erros Perseverativos e Erros não Perseverativos.

Já a Raiva, o Nojo, a Felicidade e a Tristeza não estão significativamente correlacionadas com nenhuma das variáveis neuropsicológicas medidas a partir do WCST.

No grupo dos eutímicos, as correlações existentes são de maior intensidade, comparativamente com o grupo controle. Excluindo o Nojo, que não se correlaciona com nenhuma das variáveis do WCST, e a Perda de Set, que não se correlaciona com nenhuma das emoções, todas as outras variáveis se encontram correlacionadas. Neste grupo, as correlações de todas as emoções são negativas com as Respostas Perseverativas, Total de Erros, Erros Perseverativos e Erros não Perseverativos e são positivas com os Acertos e as Categorias do WCST.

Tabela 5 - Correlações entre as escalas do Reconhecimento de Emoções Faciais e do Teste Neuropsicológico Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

		Acertos	Respostas persev.	Perda de set	Categorias	Erros	Erros persev.	Erros não persev.
CONTROLES								
Emotion Hexagon Test								
Total	<i>r</i>	0,260*	-0,220*	0,137	0,187	-0,256*	-0,281**	-0,177
	<i>p</i>	0,011	0,032	0,186	0,070	0,012	0,006	0,085
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95
Raiva	<i>r</i>	0,158	-0,164	0,135	0,114	-0,152	-0,212*	-0,074
	<i>p</i>	0,126	0,112	0,193	0,270	0,140	0,040	0,476
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95
Nojo	<i>r</i>	-0,087	0,043	0,130	-0,150	0,090	0,038	0,096
	<i>p</i>	0,404	0,677	0,209	0,147	0,385	0,716	0,353
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95
Medo	<i>r</i>	0,387*	-0,365*	0,014	0,338*	-0,385*	-0,392*	-0,283*
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,893	0,001	0,000	0,000	0,005
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95
Felicidade	<i>r</i>	0,180	-0,014	0,090	0,070	-0,185	-0,091	-0,197
	<i>p</i>	0,080	0,896	0,385	0,502	0,073	0,382	0,055
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95
Tristeza	<i>r</i>	0,006	-0,027	0,046	0,019	-0,005	-0,083	0,042
	<i>p</i>	0,956	0,792	0,655	0,857	0,965	0,421	0,684
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95
Surpresa	<i>r</i>	0,263**	-0,076	0,099	0,188	-0,264**	-0,153	-0,270**
	<i>p</i>	0,010	0,462	0,341	0,068	0,010	0,138	0,008
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95

continua

Tabela 5 - Correlações entre as escalas do Reconhecimento de Emoções Faciais e do Teste Neuropsicológico Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (conclusão)

		Acertos	Respostas persev.	Perda de set	Categorias	Erros	Erros persev.	Erros não persev.
EUTÍMICOS								
Emotion Hexagon Test								
Total	<i>r</i>	0,503**	-0,487**	0,019	0,459**	-0,500**	-0,493**	-0,329**
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,882	0,000	0,000	0,000	0,010
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63
Raiva	<i>r</i>	0,356**	-0,416**	0,064	0,357**	-0,356**	-0,409**	-0,179
	<i>p</i>	0,005	0,001	0,627	0,005	0,005	0,001	0,168
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63
Nojo	<i>r</i>	0,139	-0,176	0,061	0,200	-0,127	-0,241	0,010
	<i>p</i>	0,285	0,174	0,640	0,123	0,328	0,061	0,937
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63
Medo	<i>r</i>	0,452**	-0,363**	-0,077	0,399**	-0,453**	-0,298*	-0,423**
	<i>p</i>	0,000	0,004	0,554	0,001	0,000	0,020	0,001
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63
Felicidade	<i>r</i>	0,486**	-0,392**	-0,067	0,406**	-0,491**	-0,425**	-0,388**
	<i>p</i>	0,000	0,002	0,609	0,001	0,000	0,001	0,002
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63
Tristeza	<i>r</i>	0,394**	-0,366**	-0,013	0,318*	-0,392**	-0,351**	-0,296*
	<i>p</i>	0,002	0,004	0,921	0,012	0,002	0,006	0,021
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63
Surpresa	<i>r</i>	0,328**	-0,307*	-0,023	0,295*	-0,326**	-0,343**	-0,184
	<i>p</i>	0,010	0,016	0,858	0,021	0,010	0,007	0,156
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ – Correlações de Pearson

6.3.2 REF vs. EAS

Na **Tabela 6**, apresentam-se as correlações entre escalas de REF e de EAS.

Observação: Na EAS, **escores altos correspondem a menor adequação social e escores baixos a maior adequação social.**

Nos pacientes do grupo controle e nos eutímicos, todas as correlações entre as emoções e as escalas da EAS são próximas de zero e não significativas.

Tabela 6 - Correlações entre as escalas do Reconhecimento de Emoções Faciais (REF) e da Adequação Social (EAS)

		Total	Trabalho/ ocupação	Lazer	Relação família	Relação marital	Relação filhos	Vida familiar	Situação econ.
CONTROLES									
Emotion Hexagon Test									
Geral	<i>r</i>	-0,080	0,016	-0,086	-0,056	-0,236	0,120	0,254	0,141
	<i>p</i>	0,435	0,877	0,421	0,601	0,574	0,821	0,509	0,186
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95
Raiva	<i>r</i>	0,014	0,024	0,027	0,007	-0,130	0,184	0,057	0,160
	<i>p</i>	0,890	0,819	0,800	0,948	0,759	0,728	0,884	0,132
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95
Nojo	<i>r</i>	-0,122	0,002	-0,075	-0,108	0,027	-0,818	0,287	0,116
	<i>p</i>	0,234	0,981	0,484	0,313	0,950	0,470	0,454	0,276
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95
Medo	<i>r</i>	-0,103	0,051	-0,192	-0,090	-0,510	0,079	0,466	0,072
	<i>p</i>	0,317	0,619	0,071	0,402	0,196	0,882	0,206	0,498
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95
Felicidade	<i>r</i>	0,020	-0,094	0,100	0,102	0,227	0,187	-0,016	0,020
	<i>p</i>	0,847	0,358	0,353	0,341	0,589	0,723	0,967	0,851
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95
Tristeza	<i>r</i>	-0,004	-0,015	-0,039	0,079	0,250	-0,062	-0,097	0,065
	<i>p</i>	0,971	0,884	0,713	0,464	0,551	0,907	0,805	0,540
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95
Surpresa	<i>r</i>	-0,042	-0,010	0,033	-0,079	0,666	0,512	0,257	-0,026
	<i>p</i>	0,682	0,919	0,759	0,462	0,072	0,299	0,505	0,809
	<i>n</i>	95	95	95	95	95	95	95	95

continua

Tabela 6 - Correlações entre as escalas do Reconhecimento de Emoções Faciais (REF) e da Adequação Social (EAS) (conclusão)

		Total	Trabalho/ ocupação	Lazer	Relação família	Relação marital	Relação filhos	Vida familiar	Situação econ.
EUTÍMICOS									
Emotion Hexagon Test									
Geral	<i>r</i>	0,143	-0,001	0,144	0,202	0,074	-0,122	-0,092	-0,083
	<i>p</i>	0,263	0,996	0,299	0,163	0,686	0,551	0,628	0,570
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63
Raiva	<i>r</i>	0,125	-0,051	0,152	0,207	-0,062	0,025	-0,095	-0,162
	<i>p</i>	0,328	0,691	0,272	0,154	0,735	0,905	0,618	0,265
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63
Nojo	<i>r</i>	0,099	0,113	0,099	0,172	0,226	-0,124	-0,124	0,055
	<i>p</i>	0,439	0,382	0,475	0,239	0,214	0,547	0,514	0,707
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63
Medo	<i>r</i>	0,124	-0,044	0,070	0,203	-0,012	0,114	-0,078	-0,233
	<i>p</i>	0,334	0,732	0,615	0,162	0,946	0,581	0,682	0,107
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63
Felicidade	<i>r</i>	0,104	-0,006	0,079	0,156	0,073	-0,095	0,069	-0,067
	<i>p</i>	0,417	0,965	0,571	0,285	0,691	0,644	0,716	0,649
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63
Tristeza	<i>r</i>	0,046	-0,040	0,146	0,040	0,010	-0,272	-0,103	0,007
	<i>p</i>	0,718	0,756	0,292	0,784	0,956	0,180	0,589	0,963
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63
Surpresa	<i>r</i>	0,138	0,063	0,027	0,202	0,190	-0,218	-0,014	0,217
	<i>p</i>	0,282	0,629	0,849	0,163	0,298	0,285	0,939	0,135
	<i>n</i>	63	63	63	63	63	63	63	63

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ - Correlações de Pearson

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo verificar a capacidade de REF de pacientes TB tipo I eutímicos e a associação com déficits nas FE, mais especificamente na flexibilidade mental, e na adequação social quando comparados a sujeitos controles sem transtorno mental.

Até o momento, pelo nosso conhecimento, este presente estudo é o primeiro a relatar a associação entre REF, flexibilidade mental e adequação social em pacientes com TB tipo I eutímicos e controles.

Os nossos resultados sugerem que existe uma associação entre o REF e a flexibilidade mental, indicando que quanto mais preservada a flexibilidade mental, melhor será a habilidade para reconhecer emoções faciais.

Em relação à adequação social, apesar dos pacientes com TB do tipo I eutímicos apresentarem uma pior adequação social quando comparados aos controles, não houve uma correlação entre o REF e a adequação social, sinalizando que a pior adequação social não parece ser devida a uma dificuldade em reconhecer e interpretar adequadamente as expressões faciais.

Outro dado relevante encontrado no nosso trabalho é que os pacientes com TB do tipo I eutímicos não apresentam diferenças significativas no REF em relação aos controles. No entanto, no subteste surpresa ($p=0,080$), as diferenças estão no limite da significância estatística, indicando que pacientes eutímicos tendem a apresentar uma pior performance no reconhecimento da emoção surpresa em relação aos controles.

A comparação das medidas do REF entre os grupos mostrou que o grupo controle obteve desempenho superior em todos os subtestes, apesar de não existirem diferenças significativas entre os grupos.

Os resultados sugerem que os pacientes com TB I eutímicos apresentam apenas um discreto desempenho inferior quando comparado aos controles, principalmente no subteste surpresa.

Nossos resultados são consistentes com alguns estudos descritos na literatura, os quais não encontraram prejuízos no REF em pacientes eutímicos ou em remissão (Venn et al., 2004; Vaskinn et al., 2007; Jogia et al., 2008; Hassel et al., 2009; Pavuluri et al., 2009). Entretanto, os achados das pesquisas não são homogêneos (Yatham et al., 2010), a maioria dos estudos avaliou pacientes com TB em eutimia e observou um pior desempenho em testes que avaliaram o REF nos pacientes quando comparados aos controles saudáveis (Yurgelun-Todd et al., 2000; Getz et al., 2003; Bozikas et al., 2006; Summers et al., 2006; Guyer et al., 2007; Derntl et al., 2009; Rocca et al., 2009; Brotman et al., 2010; Martino et al., 2011; Lahera et al., 2012).

Em relação aos déficits no REF, esses são observados no reconhecimento do medo (Yurgelun-Todd et al., 2000; Lembke e Ketter, 2002; Guyer et al., 2007; Rocca et al., 2009; Martino et al., 2011), do nojo (Harmer et al., 2002; Summers et al., 2006; Rocca et al., 2009), da tristeza (Lennox et al., 2004) e da surpresa (Summers et al., 2006). Em pacientes bipolares representa um déficit estável que parece ser moderado por um número limitado de fatores demográficos e clínicos, como a depressão auto-referida, a idade no momento do teste, e os anos de escolaridade Kohler et al. (2011).

Além de existir um número restrito de pesquisas, a metodologia e os testes aplicados variam muito e as amostras são muito pequenas. Limitações metodológicas como: número de episódios; tempo de duração da doença; número de internações, falta de categorização diagnóstica, falta de classificação dos estados de humor, ausência de gradação da severidade dos sintomas; falta de avaliação de comorbidades; falta de uniformização das tarefas e testes utilizados para o reconhecimento das emoções faciais; efeitos do uso de diferentes medicamentos sobre o desempenho no teste; tamanho das amostras utilizadas. Todas essas limitações dificultam a comparação entre os estudos.

São poucos os estudos que compararam pacientes bipolares em todos os diferentes estados da doença, sendo que estudos comparando pacientes maníacos, hipomaníacos, depressivos e eutímicos poderiam contribuir para o esclarecimento da etiologia dos sintomas encontrados em pacientes com TB.

Em um artigo recente nosso grupo de pesquisa verificou a capacidade de REF de pacientes TBI e a correlação com as FE. Os resultados apontaram que o grupo de pacientes em mania tem desempenho inferior ao do grupo controle, no reconhecimento de medo, felicidade e surpresa. O grupo de pacientes eutímicos apresentou desempenho significativamente inferior no reconhecimento de medo quando comparados aos controles, e o grupo de deprimidos, não diferiu do grupo controle. E ainda, quanto mais preservadas eram as FE dos indivíduos, melhor era a capacidade de REF (David et al., 2014).

No trabalho atual, ao correlacionar novamente às escalas do REF e das FE, desta vez com um n maior, o grupo dos eutímicos, apresentou uma correlação significativa de maior intensidade comparativamente com o grupo controle.

Excluindo o Nojo, que não se correlaciona com nenhuma das variáveis do WCST e a Perda de Set, que não se correlaciona com nenhuma das emoções, todas as outras variáveis se encontram correlacionadas. Neste grupo as correlações de todas as emoções são positivas com o total de Acertos e as Categorias e são negativas com as Respostas Perseverativas, o total de Erros, os Erros Perseverativos e os Erros não Perseverativos, indicando que quanto melhor as FE, melhor será o REF ou mais especificamente, quanto maior a flexibilidade mental (capacidade de adaptação), melhor será a capacidade de reconhecer adequadamente as emoções.

Alguns estudos têm correlacionado algumas medidas de cognição social com as FE. No entanto, não está claro se o comprometimento observado representa um déficit generalizado de desempenho, um problema de processamento de estímulos emocionais, ou um déficit específico no REF (Bryson et al., 1997; Mandal et al., 1998; Marwick e Hall, 2008; Kohler et al., 2010), sendo necessários mais estudos.

Em relação as FE, mais especificamente a flexibilidade mental, nossos resultados são consistentes com um estudo brasileiro, Rocca (2006), também não identificou diferenças entre o grupo de pacientes eutímicos e os controles. Em seu estudo foram avaliados 25 pacientes e 31 controles. Mas não com os outros estudos da literatura.

Em nosso estudo foram avaliados 65 pacientes eutímicos e 95 controles, os pacientes tiveram número de erros, erros perseverativos e erros não perseverativos com pontuação média mais elevada, e no caso dos erros não perseverativos ($p=0,287$) está no limite da significância, indicando um pior desempenho no teste. A maior parte dos estudos relatou um pior FE dos bipolares (Martinez-Arán et al.,

2004; Malhi et al., 2007; Arts et al., 2008; Torres et al., 2007; Kurtz e Gerraty, 2009; Balanza-Martinez et al., 2010).

Quanto à Adequação Social, de uma forma geral, avaliar adequação social é complexo e subjetivo. Os termos “adequação social”, “funcionamento social”, “qualidade de vida”, muitas vezes são usados como sinônimos e a própria definição de QV não consta na maioria dos artigos que utilizam instrumentos para sua avaliação (Michalak et al., 2005). Os instrumentos que se propõem a avaliar QV se multiplicam exponencialmente, trazendo uma avalanche de dados, sem, no entanto, saber-se ao certo o que de fato, estão medindo. Sem uma base conceitual clara não há como correlacionar o que está sendo medido com o que deveria estar sendo medido (Fleck et al., 2000).

Características da doença, variáveis demográficas e déficits neurocognitivos, certamente influenciam na QV no TB (Fulford et al., 2014). Muitos estudos sobre QV incluem o número de episódios anteriores de depressão e mania (Di Marzo et al., 2006; Dickerson et al., 2004), a gravidade dos sintomas atuais (Atkinson et al., 2011), baixos níveis de escolaridade (Kessler et al., 1995) e déficits cognitivos (Altshuler et al., 2008). Embora essas variáveis tenham uma ligação moderada com QV noTB, não parecem explicar completamente.

Os déficits na cognição social, definida como a capacidade de codificar, armazenar, recuperar e aplicar a informação social dentro do contexto social (Damásio, 1994), poderia ajudar a explicar melhor a QV. Vários aspectos da CS foram estudados na esquizofrenia (Fett et al., 2011; Horan et al., 2012) e no TB (Bora et al., 2005; Olley et al., 2005), sugerindo que a CS é um importante preditor de funcionamento psicossocial. O foco dominante destes trabalhos tem sido sobre os

déficits na capacidade de reconhecer e responder as emoções. A percepção das Emoções é considerada o primeiro passo na resposta às emoções dos outros de uma forma adaptativa (Salovey e Grewal, 2005). Diminuição da capacidade de reconhecer de forma precisa expressões faciais foi considerado um preditor do pior funcionamento social na população em geral (Corden et al., 2006), bem como em populações psiquiátricas tais como esquizofrenia (Addington et al., 2006) e TB (Namjoshi e Bushing, 2001; Mishalak et al., 2005).

Em nosso estudo levantamos a hipóteses que a capacidade de perceber emoções poderia ajudar a explicar a baixa adequação social no TB. Evidências preliminares apoiavam esta ideia. Entre os adolescentes com TB, as dificuldades com REF estão correlacionadas com déficits na reciprocidade social, a avaliação foi feita usando relatório parental (Rich et al., 2008). Entre os adultos com TB tipo I remitidos, reconhecimento preciso de rostos felizes estava relacionado a uma maior QV (Hoernagl et al., 2011).

Rocca e Lafer (2006) avaliaram o FE e também as habilidades sociais em controles e pacientes eutímicos e verificaram importantes diferenças entre o grupo de pacientes e os controles. Os pacientes apresentaram pontuação menor que os controles em duas habilidades que indicam certa “desenvoltura social”, porque se referem à capacidade de manter conversas socialmente e de enfrentar situações novas, essas habilidades de conversação e desenvoltura social revelaram que os bipolares eutímicos podem enfrentar limitações nesta área. A diferença obtida na auto-avaliação dos dois grupos, segundo Rocca, parece sugerir que os bipolares eutímicos tendem a ser mais cuidadosos no contato social e ficam desconfortáveis quando precisam intervir de forma direta no relacionamento interpessoal, também

parecem mais retraídos quando precisam abordar pessoas desconhecidas ou enfrentar situações novas. Estes resultados para ela sugerem que, em relação às habilidades sociais, parece existir uma tendência a um comportamento inibido e hipervigilante em relação ao meio ambiente, talvez por uma preocupação e cuidado no contato, o que parece não ocorrer nos episódios maníacos ou depressivos. Neste sentido é possível hipotetizar que a cautela excessiva seja devido à necessidade de se adaptar a demanda social e controlar a impulsividade e a irritabilidade bastante comuns quando estão presentes os sintomas depressivos ou maníacos.

Em nosso estudo, os pacientes eutímicos apresentaram uma pior adequação social em relação aos controles, na pontuação total, na relação com a família, na relação com os filhos, no lazer e na situação econômica, indicando que pacientes bipolares mesmo estando eutímicos apresentam uma dificuldade nos relacionamentos sociais, no relacionamento com a família, no relacionamento com os filhos e tem uma situação econômica pior acarretando restrições na sua vida diária e prejuízos na QV.

Nosso resultado está de acordo com a literatura, outros autores (Vojta et al., 2001; Hirschfeld, 2004), já haviam demonstrado que pacientes bipolares apresentam prejuízos psicossociais nas atividades sociais, de lazer, vida familiar e no trabalho, e que estes prejuízos eram maiores nas fases depressivas do que nas fases maníacas, indicando que os sintomas depressivos parecem ser o determinante primário de QV no TB.

Nossos estudos demonstram que os pacientes quando estão eutímicos também apresentam prejuízos psicossociais, corroborando com os resultados encontrados,

indicando que de fato, pacientes com TB tipo I apresentam um pior funcionamento social, provavelmente devido ao impacto da própria doença.

Limitações

Trata-se de um estudo transversal e as análises de correlação não possibilitam o estabelecimento de uma relação causal entre as variáveis estudadas e os déficits cognitivos encontrados. Dessa forma, devemos ter cuidado ao inferir causas e consequências.

Nossa amostra, apesar de ser maior do que a amostra de vários outros estudos, foi pequena, e erros do tipo I, rejeitar a hipótese nula e esta ser verdadeira, ou erros do tipo II, aceitar a hipótese nula e esta ser falsa não podem ser descartados.

Talvez, por termos optado por usar correções para múltiplas comparações, alguns de nossos resultados podem não ter sido estatisticamente significativos como em outros estudos.

As variáveis referentes à doença: idade de início, presença ou ausência de sintomas psicóticos, número de internações, número de episódios e tempo de doença não foram investigadas, pois escolhemos pacientes com TB do tipo I jovens, justamente para minimizar a variabilidade destas características na nossa amostra.

Foi utilizado apenas um teste que verificava as FE, mais precisamente, a flexibilidade mental, não entraram no estudo outras avaliações neuropsicológicas, uma vez que não era objetivo desse estudo. Apesar do reconhecimento de que as FE englobam diversas funções mentais que orquestram o comportamento, a maior parte dos estudos, tratou do assunto FE como um construto unitário, o que empobrece o entendimento de quais são os processos cognitivos específicos mais fortemente

relacionados à funcionalidade. Alguns pesquisadores apontam a necessidade de desmembrar as FE em componentes como memória de trabalho, atenção seletiva, controle inibitório, flexibilidade e planejamento (Duncan et al., 1997). No nosso estudo a flexibilidade mental era o foco porque dentro do FE é um dos aspectos que mais impactam na adequação social.

No entanto, os pontos fortes do nosso estudo são o fato de incluir uma amostra com uma dimensão significativa de portadores de TB tipo I eutímicos, com idades que não excedem os 45 anos, minimizando o efeito da idade e eventual comorbidade oculta no desempenho cognitivo.

Nossos critérios de inclusão foram bem rigorosos, a média da pontuação nas escala Hamilton (17 itens), e na escala de avaliação de mania de Young para avaliar eutímia, foi um ponto de corte menor ou igual a 7, e selecionamos cuidadosamente apenas pacientes bipolares tipo I.

Apesar das limitações descritas, nossos resultados podem ser interpretados em combinação com estudos prévios, reforçando achados já descritos.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Tendo em vista que o objetivo deste estudo foi verificar se há associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais e déficits na flexibilidade mental e na adequação social em pacientes bipolares do tipo I eutímicos quando comparados a sujeitos controles sem transtorno mental, nossos resultados sugerem que:

- A) Não existe associação entre déficits na capacidade de reconhecimento de emoções faciais, na flexibilidade mental e na adequação social e os pacientes bipolares do tipo I eutímicos não apresentam pior desempenho quando comparados aos controles.
- B) Existe associação entre o reconhecimento de emoções faciais e a flexibilidade mental, indicando que quanto mais preservada a flexibilidade mental, melhor será a habilidade para reconhecer emoções faciais. No grupo dos eutímicos, as associações foram de maior intensidade comparada aos controles.
- C) Não houve associação entre o reconhecimento de emoções faciais e a adequação social em nenhum dos grupos.
- D) Os grupos de pacientes eutímicos e controles não diferiram quanto ao resultado no teste WCST que avalia principalmente a flexibilidade mental. No entanto, pacientes com TB tipo I apresentam uma tendência

(significância estatística marginal) a apresentar maior número de erros, erros perseverativos e erros não perseverativos do que os controles.

E) Os pacientes bipolares do tipo I eutímicos não apresentam diferenças significativas no reconhecimento de emoções faciais em relação aos controles. Entretanto, no subteste surpresa, as diferenças estão no limite da significância estatística, indicando que pacientes eutímicos tendem a apresentar uma pior performance no reconhecimento da emoção surpresa em relação aos controles. O grupo controle obteve desempenho superior em todos os subtestes.

F) Pacientes bipolares do tipo I eutímicos apresentam uma pior adequação social quando comparados aos controles. Médias de escores mais elevadas nas dimensões lazer, relação com a família, relação com os filhos e situação econômica, lembrando que quanto maiores os escores pior a adequação social.

Nossos achados reforçam a hipótese de que existe uma associação entre o reconhecimento de emoções faciais e a preservação do funcionamento executivo, ou seja, das capacidades de criar estratégias e resolver problemas cotidianos, mais precisamente a flexibilidade mental, indicando que quanto mais preservada a flexibilidade mental, a capacidade de adaptação, melhor será a habilidade para reconhecer emoções faciais e melhorar o desempenho funcional do paciente.

Em relação à adequação social, apesar dos pacientes bipolares do tipo I eutímicos apresentarem uma pior adequação social quando comparados aos controles, não houve uma correlação entre o reconhecimento de emoções faciais e a

adequação social, sinalizando que a pior adequação social não parece estar associada a uma dificuldade em reconhecer e interpretar adequadamente as expressões faciais.

A adequação social ruim pode certamente ser uma consequência do TB, mas o mau funcionamento social, ocupacional e familiar também são estressores que podem contribuir para o desenvolvimento de novos episódios, provavelmente pelo estresse e tensão causados por estes. Os índices psicossociais, especialmente o ocupacional e das relações sociais, são fatores independentes que contribuem para recorrências mais breves criando assim um círculo vicioso que ratifica a necessidade de uma intervenção terapêutica rápida e eficaz nestes pacientes. Assim sendo, vários fatores, ligados a sintomatologia, evolução da doença (recorrência, cronicidade, sintomas subsindrômicos), comorbidades e fatores psicossociais, geram consequências na vida do paciente e da família.

Pesquisas futuras devem realizar mais estudos longitudinais e, principalmente, desenvolver instrumentos de avaliação de adequação social, funcionamento social e qualidade de vida mais adequados aos pacientes bipolares.

9 ANEXOS

Anexo A - Publicação

David DP, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Bio DS. Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls. *J Affect Disord.* 2014;152-154:288-294.

Journal of Affective Disorders 152-154 (2014) 288-294

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research report

Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls

Denise Petresco David*, Márcio Gerhardt Soeiro-de-Souza, Ricardo Alberto Moreno, Danielle Soares Bio

Mood Disorders Unit (GRUDA), Department and Institute of Psychiatry, School of Medicine, University of São Paulo (IPQ HC-FMUSP), Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 24 August 2013
Accepted 6 September 2013
Available online 10 October 2013

Keywords:
Facial emotion recognition
Executive function
Bipolar disorder
Mania
Depression
Euthymia

ABSTRACT

Introduction: The ability to recognize facial emotions is altered in patients with Bipolar Disorder (BD) during mood episodes and even in euthymia, while cognitive functioning is similarly impaired. This recognition is considered a fundamental skill for successful social interaction. However, it is unclear whether the ability to recognize facial emotions is correlated with the cognitive deficits observed in BD. **Objective:** The objective of this study was to evaluate Facial Emotion Recognition (FER) and its correlation with executive function (EF) in BD I patients during mania, depression and euthymia compared to healthy controls.

Material and methods: A total of 110 patients with BD I, 18–40 years old were included (41 in manic episode; 31 in depressive episode and 38 euthymic). Patients were assessed for FER and EF (Wisconsin card sorting test – WCST), along with 96 healthy volunteers (18–40 years old) recruited from the University of São Paulo.

Results: The results showed that BD I patients had lower FER performance compared to controls on fear subtests, happiness, the surprise test, and FER total scores. Moreover, BD I manic patients showed poorer performance for EF compared to controls. Six out of the seven variables of the WCST correlated with FER in both healthy controls and BD euthymic subjects but not in BD patients during mood episodes.

Conclusion: Cognitive deficits and difficulties recognizing facial emotions are present in all mood episodes in BD I patients, even during remission. Although FER is not considered a cognitive domain, these results suggest that, along with EF, it has a complementary function. Hence, further studies should investigate this issue in larger samples and verify whether these similarities also occur at a neurobiological level.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar Disorder (BD) is a chronic and recurrent illness that has a severe impact on social and vocational functioning in about two-thirds of those affected (Huxley and Baldessarini, 2007; Wingo et al., 2010). Growing evidence has revealed that patients with BD may have lower performance in several cognitive domains, especially attention, memory and Executive Function (EF), and that these deficits persist even during clinical remission or euthymia (Malhi et al., 2007; Torres et al., 2007; Arts et al., 2008; Kurtz and Gerraty, 2009; Balanza-Martínez et al., 2010).

The EFs are top down processes that reflect neural efficacy in the prefrontal cortical regions (Fuster, 2001) and have been defined as

the set of higher cognitive functions, considered essential for the control of information processing and coordination of behavior, being responsible for important activities such as resolution of problems, transformation of thought into decisions and planned actions (Luria, 1981; Lezak, 1995; Malloy-Diniz et al., 2010).

Despite the robust body of work on neuropsychological aspects of BD, research on social cognition remains scant and inconclusive. Social cognition is a multidimensional psychological domain involving a complex set of processes that enable adaptive social interaction, such as the representation of internal somatic states, knowledge about the self, perception of others, and interpersonal motivations (Amodio, 2006). Recent investigations in euthymic BD patients have reported dysfunctions in central processes within this construct: facial emotion recognition (Martino et al., 2008, 2011; Bozicas et al., 2007), theory of mind (Martino et al., 2011; Bora et al., 2005; Olley et al., 2005; Lahera et al., 2008; Montag et al., 2010; Wolf et al., 2010), and affective decision-making (Adida et al., 2011), as well as spared social-cognitive abilities (Rubinsztein et al., 2000; Clark et al., 2002; Harmer et al., 2002; Lembke and Ketter, 2002; Keightley et al., 2003; Venn et al., 2004; Martino et al., 2010).

* Correspondence to: Mood Disorders Unit (GRUDA), Department and Institute of Psychiatry, School of Medicine, University of São Paulo (FMUSP), Dr. Ovidio Pires de Campos, 785, CEP: 05403-010, São Paulo, Brazil. Tel.: +55 11 26616648; fax: +55 11 26617894.

E-mail address: depetresco@gmail.com (D.P. David).

Emotion processing, a central aspect of social cognition, encompasses the ability to identify and discriminate 'basic emotions', which are thought to be innate and have universally recognizable facial expressions (Ekman and Friesen, 1976). Evidence for BD deficits in FER ranges from reports of no alterations and even improved recognition for disgust (Harmer et al. 2002), isolated fear recognition impairment (Lembke and Ketter, 2002; Venn et al., 2004), and a selective effect of mood state on surprise recognition (Rocca et al., 2009). However, in a recent meta-analysis, Kohler et al. (2011) concluded that FER impairments in BD represent a moderate and stable deficit that appears to be moderated by a limited number of demographic and clinical factors such as self-reported depression, age at time of testing, and years of education.

Although dysfunctions in both EF and FER have previously been reported, there is scant data linking these deficits. Recent evidence indicates that BD patients are unable to engage the prefrontal cortex when processing emotional stimuli (Lagopoulos and Malhi, 2011). Along these lines, Gopin et al. (2011) demonstrated impairment in BD I patients' ability to discriminate and respond accurately to positive and negative emotional stimuli in an executive task requiring the inhibition of a prepotent response. Brand et al. (2012) found similar results in a group of unaffected bipolar siblings, where a response bias to negative emotional cues was observed. Similarly, Bora et al. (2005) reported that the ability to conceptualize another's mental/emotional state was positively correlated with measures of flexibility in a euthymic BD sample.

Indeed, the literature reports deficits of FER and EF in BD while some studies have correlated some measures of social cognition with EF functioning. However, it is unclear whether the impairment observed represents a generalized performance deficit, a problem processing emotional stimuli, or a specific deficit in FER (Bryson et al., 1997; Mandal et al., 1998; Marwick and Hall, 2008; Kohler et al., 2009). Given this data, the objective of the present study was to evaluate FER and its correlation with EF in bipolar I patients during mania, depression and euthymia compared to healthy controls.

2. Material and methods

2.1. Subjects

One hundred and ten individuals (18–40 years old) with BD I were included. Diagnoses were determined by trained psychiatrists based on the Structured Clinical Interview (SCID-I) (First et al., 1996) for DSM-IV TR (DSM-IV 2000). Euthymic patients ($n=38$) were stable without medication adjustment for at least 2 months. Manic ($n=41$) and depressive ($n=31$) subjects were medication free at the time of the neuropsychological evaluation. These symptomatic patients were participants in the LICAVAL clinical trial (Campos et al., 2010) and evaluated immediately after the wash-out period (at least 4 weeks for antidepressants, mood stabilizers or antipsychotics, or 8 weeks for depot medications), prior to commencing use of medications in the trial. Subjects with neurological disorders, previous head trauma, currently abusing any substance or submitted to electroconvulsive therapy in the preceding 6 months, were excluded. The Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978), and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21) (Hamilton, 1960) were used to evaluate symptoms.

2.2. Control group

Ninety-six healthy volunteers (18–40 years old) were recruited, consisting of students or staff of the Faculty of Medicine, University

of São Paulo. All control subjects had no current or past history of psychiatric disorders according to the evaluation conducted by trained psychiatrists using The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al. 1998). Similarly, all subjects had no family history (first-degree relatives) of mood or psychotic disorders and had not been in recent use of psychotropic medication or indulged in substance abuse over the last 3 months.

2.3. Cognitive assessment

Neurocognitive and FER tests were carried out under standardized conditions and scored by two trained neuropsychologists. EF was assessed using the Wisconsin Card Sorting Test [(WCST)-Conceptual level responses (WCST-CONC), Perseverative Responses (WCST-PR), Failure to Maintain Set (WCST-FMS), Corrected Categories (WCST-CC), Errors (WCST-E), Non-Perseverative Errors (WCST-NP), and Perseverative Errors (WCST-P)] (Lezak, 1995). FER was tested using a range of photographs from the Ekman and Friesen series of Pictures of Facial Affect (Ekman and Friesen, 1976). The Emotion Hexagon Test is a test of FER utilizing pictures of emotional faces derived from Ekman and Friesen's Pictures of Facial Affect. Ekman and Friesen's original pictures were modified using computer manipulation techniques to generate stimuli of varying levels of difficulty. Each emotional face was blended with a picture depicting another emotion, which it was most likely to be confused with. For each emotion, three levels of intensity were generated: 90%, 70% and 50%. Each face was presented for 5 s, following which, participants were asked to decide which of the six emotions (happiness, sadness, surprise, disgust, anger and fear) best described the face. Participants completed a practice block followed by 5 test blocks of 30 trials each. Faces were presented in random order. Data from the practice block and stimuli at the 50% intensity level were not analyzed.

2.4. Ethics

The research ethics committee of the *Hospital das Clínicas of the University of São Paulo* approved the study (Process no. 2010/16934-4). Written informed consent was obtained from all study participants.

2.5. Statistical analysis

Subjects were classified into four groups (euthymia, mania, depression and controls). The Chi-square test was used for comparison of categorical data, and the ANOVA for continuous data.

Emotion Hexagon (HEX) scores (TOTAL, ANGER, DISGUST, FEAR, HAPPY, SAD AND SURPRISE) were compared among patients with euthymia, mania, or depression, and controls using the ANOVA test and subsequently by applying Turkey's multiple variables correction test. Pearson's correlation test was employed to investigate the impact of EF on FER scores. The PASW statistics version 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois) was used for all analyses and a level of significance of < 0.05 was adopted for all comparisons.

3. Results

A total of 110 patients with BD I (18–40 years old, 75 females) were included, of whom 41 were in manic episode; 31 depressive episode and 38 euthymic. Mean age of the sample was 29.3 (± 5.3) years old; 26.9 (± 5.2) years and 32.9 (± 10.9) years, respectively. Average schooling was 12.2 years (± 3.5) in mania, 12.6 years (± 2.4) in depression, 12.6 years (± 3.1) in euthymic state (Table 1).

Table 1
Sociodemographic characteristics of controls, euthymia, mania and depression groups.

	Gender (female/male)	Age	Education
Controls (N=96)	51/45		
Mean		24.3	13.9
Std. deviation		4.7	2.4
Euthymia (N=38)	25/13		
Mean		32.9	12.6
Std. deviation		10.9	3.1
Mania (N=41)	32/9		
Mean		29.3	12.2
Std. deviation		5.3	3.5
Depression (N=31)	18/13		
Mean		26.9	12.6
Std. deviation		5.2	2.4

Table 2
Comparison of EF and FER scores among mania, depression, euthymia and control groups.

Test	F	ANOVA Sig.	Tukey's post hoc test ^a
WCST-CONC	5.74	0.001	M < C
WCST-PR	4.04	0.008	M > C
WCST-FMS	0.77	0.511	-
WCST-CC	4.90	0.003	M < C
WCST-E	5.78	0.001	M > C
WCST-P	6.59	< 0.001	M > C, D, E
WCST-NP	3.48	0.017	M > C
HEX	6.59	< 0.001	M < C > E
HEX ANGER	1.48	0.222	-
HEX DISGUST	0.55	0.646	-
HEX FEAR	8.21	< 0.001	M < C > E
HEX HAPPY	2.83	0.039	C > M
HEX SAD	1.04	0.374	-
HEX SURP	5.42	0.001	C > M, D, E

Caption: WCST (Wisconsin Card Sorting Test)-Conceptual level responses (WCST-CONC), Perseverative Responses (WCST-PR), Failure to Maintain Set (WCST-FMS), Corrected Categories (WCST-CC), Errors (WCST-E), Non-Perseverative Errors (WCST-NP), Perseverative Errors (WCST-P); C=controls; M=mania; D=depression, E=euthymia.

^a Significance level < 0.05.

3.1. BD I patients performed worse than healthy controls on FER and EF tests

Comparison of measures of FER among the groups showed that the group of manic patients underperformed the control group on HEX total ($p=0.0001$), HEX fear subtests ($p=0.0001$), HEX happiness ($p=0.039$) and HEX surprise ($p=0.001$). Moreover, the group of euthymic patients showed significantly lower performance on HEX total ($p=0.0001$) and HEX fear ($p=0.0001$) compared to controls. The depression group did not differ to the control group for facial emotion recognition scores.

Comparing EF between the groups, the manic group had the poorest performance on almost all measures of the WCST. The manic group had a higher number of WCST-PR ($p=0.008$), WCST-E ($p=0.001$), WCST-P ($p=0.001$) and WCST-NP ($p=0.017$) and fewer WCST-CC ($p=0.003$) and WCST-CONC ($p=0.001$) (Table 2).

3.2. EF correlated with FER in euthymic BD subjects and in healthy controls

A correlation between EF and facial emotion recognition was observed in healthy controls and BD subjects during euthymia. However, no correlation between FER and EF tests was observed in the mania or depression groups.

In the euthymic BD group, HEX total score positively correlated with WCST-CONC ($p=0.0004$, $r=0.54$) and WCST-CC ($p=0.004$, $r=0.45$) but negatively correlated with WCST-PR ($p=0.0001$, $r=-0.58$), WCST-E ($p=0.0005$, $r=-0.53$), WCST-P ($p<0.001$, $r=-0.62$) and WCST-NP ($p=0.03$, $r=-0.35$). HEX-ANGER and HEX-DISGUST negatively correlated with WCST-P ($p=0.0007$, $r=-0.52$) ($p=0.04$, $r=-0.32$), respectively. HEX-FEAR positively correlated with WCST-CONC ($p=0.004$, $r=0.44$) and WCST-CC ($p=0.004$, $r=0.44$) but negatively correlated with WCST-PR ($p=0.0005$, $r=-0.53$), WCST-E ($p=0.001$, $r=-0.50$), WCST-P ($p<0.001$, $r=-0.51$) and WCST-NP ($p=0.02$, $r=-0.37$). HEX-HAPPY followed the same pattern of correlation as HEX-FEAR, i.e. positively correlated with WCST-CONC ($p=0.001$, $r=0.49$) and WCST-CC ($p=0.006$, $r=0.43$) but negatively correlated with WCST-PR ($p=0.003$, $r=-0.46$), WCST-E ($p=0.0015$, $r=-0.49$), WCST-P ($p<0.001$, $r=-0.49$) and WCST-NP ($p=0.01$, $r=-0.40$). HEX-SAD positively correlated with WCST-CONC ($p=0.002$, $r=0.47$) and WCST-CC ($p=0.01$, $r=0.38$) but negatively correlated with WCST-PR ($p<0.001$, $r=-0.55$), WCST-E ($p=0.002$, $r=-0.47$) and WCST-P ($p<0.001$, $r=-0.56$). HEX-SURPRISE negatively correlated with WCST-PR ($p=0.04$, $r=-0.33$) and WCST-P ($p=0.01$, $r=-0.39$) (Table 3).

Pearson's correlation test revealed that, in the healthy control group (Table 4), HEX total score positively correlated with WCST-CONC ($p=0.01$, $r=0.26$) but negatively correlated with WCST-PR ($p=0.02$, $r=-0.22$), WCST-E ($p=0.01$, $r=-0.25$) and WCST-P ($p=0.005$, $r=-0.28$). For the HEX subtests, HEX-FEAR positively correlated with WCST-CONC ($p<0.001$, $r=0.38$) and WCST-CC ($p<0.001$, $r=0.33$) but negatively correlated with WCST-PR ($p<0.001$, $r=-0.36$), WCST-E ($p<0.001$, $r=-0.38$), WCST-P ($p<0.001$, $r=-0.39$) and WCST-NP ($p=0.005$, $r=-0.28$). HEX-SURPRISE positively correlated with WCST-CONC ($p=0.006$, $r=0.27$) and negatively correlated with WCST-E ($p=0.006$, $r=-0.27$) and WCST-NP ($p=0.007$, $r=-0.27$) (Table 4).

4. Discussion

Our findings are in agreement with the literature, showing that BD I patients in euthymia and manic episodes performed worse than healthy controls on FER (Rocca et al., 2009; Schaefer et al., 2010). Comparison of measures of the FER among the groups showed that the group of manic patients underperformed the control group on fear subtests, happiness and surprise. The group of euthymic patients showed significantly lower performance on fear compared to controls. The depression group did not differ to the control group for facial emotion recognition scores. The data in the related literature are conflicting, where some studies found no differences between BD euthymic and control groups (Venn et al., 2004; Vaskinn et al., 2007). By contrast, Rocca et al. (2009), in a systematic review, concluded that euthymic BD patients present impaired recognition of disgust and fear, whereas manic BD patients have difficulties recognizing fear and sad faces. Schaefer et al. (2010) found that participants with BD in a depressive episode appeared to require a more intensive facial expression before they could correctly identify emotions, yet when labeling emotions tended to be relatively accurate, particularly with disgust. However, previous studies have suggested a possible reduction in sensitivity for happy faces (Gray et al., 2006; Rich et al., 2008; Summers et al., 2006).

We report a correlation between FER and EF, suggesting that the more preserved the EF, the better the ability to recognize facial emotions globally and for their subtypes. On the other hand, this correlation was disrupted during mania and depression episodes.

To the best of our knowledge, no previous studies have compared FER and executive function in bipolar disorder and

Table 3

Correlation between facial emotion recognition scores and executive function in bipolar patients.

MOOD STATE		HEX TOTAL	HEX ANGER	HEX DISGUST	HEX FEAR	HEX HAPPY	HEX SAD	HEX SURP
EUTHYMIA <i>n</i> =38								
WCST-CONC	Pearson's correlation	54.33%	42.72%	24.17%	50.37%	49.09%	47.56%	31.91%
	Sig. (2-tailed)	0.0004	0.0075	0.1438	0.0013	0.0018	0.0025	0.0509
WCST-PR	Pearson's correlation	-58.26%	-47.43%	-23.20%	-53.98%	-46.57%	-55.63%	-33.20%
	Sig. (2-tailed)	0.0001	0.0026	0.1610	0.0005	0.0032	0.0003	0.0417
WCST-FMS	Pearson's correlation	2.31%	8.76%	1.43%	-5.73%	-1.50%	-2.51%	8.30%
	Sig. (2-tailed)	0.8907	0.6012	0.9322	0.7327	0.9241	0.8813	0.6204
WCST-CC	Pearson's correlation	45.01%	32.89%	20.92%	44.83%	43.52%	38.51%	24.84%
	Sig. (2-tailed)	0.0046	0.0437	0.2075	0.0048	0.0063	0.0170	0.1327
WCST-E	Pearson's correlation	-53.92%	-42.80%	-20.84%	-50.77%	-49.73%	-47.20%	-31.62%
	Sig. (2-tailed)	0.0005	0.0073	0.2093	0.0011	0.0015	0.0028	0.0531
WCST-P	Pearson's correlation	-62.60%	-52.33%	-32.86%	-51.82%	-49.99%	-56.02%	-39.71%
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0007	0.0440	0.0009	0.0014	0.0003	0.0135
WCST-NP	Pearson's correlation	-35.07%	-24.49%	-12.77%	-37.01%	-40.92%	-29.87%	-15.93%
	Sig. (2-tailed)	0.0309	0.1183	0.4449	0.0222	0.0107	0.0685	0.3393
MANIA <i>n</i> =41								
WCST-CONC	Pearson's correlation	13.66%	27.70%	-5.98%	21.21%	-6.02%	14.10%	9.29%
	Sig. (2-tailed)	0.4006	0.0835	0.7138	0.1885	0.7119	0.3854	0.5684
WCST-PR	Pearson's correlation	18.33%	20.87%	3.49%	11.77%	2.67%	1.89%	15.30%
	Sig. (2-tailed)	0.2639	0.2023	0.6073	0.4756	0.8718	0.9093	0.3525
WCST-FMS	Pearson's correlation	13.42%	2.52%	19.91%	8.39%	14.45%	-8.10%	10.90%
	Sig. (2-tailed)	0.4153	0.8792	0.2243	0.6118	0.3800	0.6241	0.5091
WCST-CC	Pearson's correlation	14.72%	29.64%	-1.96%	20.01%	-9.25%	19.13%	11.01%
	Sig. (2-tailed)	0.3711	0.0670	0.9056	0.2220	0.5755	0.2432	0.5047
WCST-E	Pearson's correlation	-13.66%	-27.70%	5.98%	-21.21%	6.02%	-14.10%	-9.29%
	Sig. (2-tailed)	0.4006	0.0835	0.7138	0.1888	0.7119	0.3854	0.5684
WCST-P	Pearson's correlation	-19.22%	-25.77%	-4.03%	-17.70%	-3.84%	-7.59%	-12.76%
	Sig. (2-tailed)	0.2411	0.1133	0.8076	0.2812	0.8166	0.6459	0.4387
WCST-NP	Pearson's correlation	0.28%	13.67%	12.06%	10.40%	10.06%	10.30%	1.19%
	Sig. (2-tailed)	0.9865	0.4067	0.4647	0.5288	0.5422	0.5327	0.9428
DEPRESSION <i>n</i> =31								
WCST-CONC	Pearson's correlation	-6.34%	-15.13%	-16.81%	-2.80%	4.73%	-22.01%	25.00%
	Sig. (2-tailed)	0.7439	0.4332	0.3834	0.8852	0.8075	0.2512	0.1908
WCST-PR	Pearson's correlation	-3.03%	-3.11%	6.71%	-6.97%	-27.13%	5.50%	0.34%
	Sig. (2-tailed)	0.8516	0.8726	0.7295	0.7193	0.1546	0.7769	0.9862
WCST-FMS	Pearson's correlation	-25.68%	-30.56%	6.88%	-22.66%	-32.75%	-5.47%	0.48%
	Sig. (2-tailed)	0.1787	0.1069	0.7730	0.2772	0.06	0.7791	0.9901
WCST-CC	Pearson's correlation	8.82%	2.70%	-13.40%	18.48%	35.71%	-16.08%	8.41%
	Sig. (2-tailed)	0.6492	0.8893	0.4883	0.3372	0.052	0.4046	0.5644
WCST-E	Pearson's correlation	1.72%	18.40%	8.91%	2.28%	-22.34%	15.96%	-27.12%
	Sig. (2-tailed)	0.9295	0.3394	0.6457	0.9067	0.2439	0.4082	0.1547
WCST-P	Pearson's correlation	-3.51%	-0.37%	7.54%	-10.37%	-21.59%	4.06%	0.05%
	Sig. (2-tailed)	0.8564	0.9848	0.6975	0.5926	0.2606	0.8343	0.9981
WCST-NP	Pearson's correlation	4.24%	22.29%	3.25%	10.19%	-13.92%	14.66%	-30.43%
	Sig. (2-tailed)	0.8273	0.2451	0.8671	0.5987	0.4714	0.4479	0.1885

Caption: Hex – Emotion Hexagon Test; Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Conceptual level responses (WCST-CONC), Perseverative Responses (WCST-PR), Failure to Maintain Set (WCST-FMS), Corrected Categories (WCST-CC), Errors (WCST-E), Non-Perseverative Errors (WCST-NP), Perseverative Errors (WCST-P); C=controls; M=mania; D=depression; E=euthymia. Significance level < 0.05.

Table 4

Correlation between facial emotion recognition scores and executive function in healthy controls.

MOOD STATE		HEX TOTAL	HEX ANGER	HEX DISGUST	HEX FEAR	HEX HAPPY	HEX SAD	HEX SURP
Healthy Controls <i>n</i> =96								
WCST-CONC	Pearson's correlation	0.26	0.15	-9.42%	0.38	18.25%	1.97%	27.85%
	Sig. (2-tailed)	0.010	0.128	0.364	< 0.001	0.076	0.840	0.006
WCST-PR	Pearson's correlation	-22.43%	-16.01%	5.63%	-36.99%	-1.58%	-4.56%	-10.32%
	Sig. (2-tailed)	0.028	0.121	0.587	< 0.001	0.879	0.660	0.319
WCST-FMS	Pearson's correlation	13.87%	13.86%	12.86%	1.21%	9.37%	5.47%	9.53%
	Sig. (2-tailed)	0.180	0.180	0.214	0.907	0.366	0.598	0.358
WCST-CC	Pearson's correlation	18.95%	11.33%	-15.72%	33.93%	7.22%	3.27%	20.22%
	Sig. (2-tailed)	0.065	0.274	0.128	< 0.001	0.486	0.753	0.05
WCST-E	Pearson's correlation	-25.85%	-15.14%	9.76%	-38.62%	-18.67%	-1.87%	-27.94%
	Sig. (2-tailed)	0.011	0.143	0.346	< 0.001	0.070	0.877	0.006
WCST-P	Pearson's correlation	-28.49%	-20.73%	5.02%	-39.87%	-9.20%	-9.78%	-18.22%
	Sig. (2-tailed)	0.005	0.05	0.628	< 0.001	0.375	0.345	0.077
WCST-NP	Pearson's correlation	-17.92%	-7.60%	9.92%	-28.26%	-20.01%	3.16%	-27.37%
	Sig. (2-tailed)	0.082	0.464	0.338	0.005	0.051	0.761	0.007

Caption: Hex – Emotion Hexagon Test; Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Conceptual level responses (WCST-CONC), Perseverative Responses (WCST-PR), Failure to Maintain Set (WCST-FMS), Corrected Categories (WCST-CC), Errors (WCST-E), Non-Perseverative Errors (WCST-NP), Perseverative Errors (WCST-P); Significance level < 0.05.

healthy controls with a sample of this size. However, some investigations have found impaired recognition of facial affect and correlated the deficit with executive function in schizophrenia. Kohler et al. (2000), studying 35 patients with schizophrenia and 45 healthy subjects, reported that better emotion recognition performance was correlated with better performance on the WCST and that patients with schizophrenia performed worse than control subjects on emotion. Bryson et al. (1997) investigated 63 patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder and found a moderate relationship between emotion recognition and WCST. Sachs et al. (2004), in a study involving 40 patients with schizophrenia and 43 healthy volunteers, also reported that patients with schizophrenia performed worse than control subjects on all emotions and found that happy facial emotion recognition correlated with WCST score.

Some studies in BD have shown a correlation of EF with some aspects of emotion regulation. Gopin et al. (2011) demonstrated impairment in BD I patients' ability to discriminate and respond

accurately to positive and negative emotional stimuli on an executive task requiring the inhibition of a proponent response. Brand et al. (2012) found similar results in a group of unaffected bipolar siblings, where a response bias to negative emotional cues was observed. Similarly, Bora et al. (2005) reported that the ability to conceptualize another's mental/emotional state was positively correlated with measures of flexibility in a euthymic BD sample.

In addition, a number of studies have correlated the cognitive and emotional processing changes found in BD patients. For example, the observed changes in the dorsolateral PFC and anterior cingulate of BD patients have been implicated in impaired cognitive control and self-monitoring, leading to intrusions of affective material (Kerr et al., 2005; Lawrence et al., 2004; Malhi et al., 2004a, 2004b; Murphy et al., 1999; Yurgelun-Todd et al., 2000). Additionally, impairment of the dorsolateral PFC has been implicated in impaired working memory and executive control, resulting in poor modulation of attention to emotionally salient stimuli (Kerr et al., 2005; Murphy et al., 1999). Thus, our results are

Fig. 1. Correlation between HEX-TOTAL score and WCST-CC, WCST-CONC, WCST-PR, and WCST-P.

in line with the literature which, in light of the reciprocal connections between cognitive and emotion neural systems, proposed neurobiological theories of BD that include functional and structural abnormalities in fronto-limbic circuits (Strakowski et al., 2004a, 2004b, 2005; Ochsner and Gross, 2005; Ochsner, 2007; Ochsner et al., 2004; Phillips et al., 2003, 2008).

Given that deficits in executive functioning are predictors of impaired occupational and skills in daily activities (Addington and Addington, 2000) as well as of poor social functioning and possibly poorer quality of life (Brissos et al., 2008), EF seems to be implicated in the regulation of social cognition. Recognizing briefly displayed emotional expressions requires attention to be focused on the relevant features as well as mental speed in order to process all relevant information in a timely manner. Therefore, Theory of Mind (ToM) tasks may require executive processes, such as cognitive flexibility, in order to generate a different perspective on the situation as well as inhibitory control in order to suppress one's own perspective. Because general cognitive deficits in mental speed, attention, memory, or EF are commonly found in BD I, an important question is the extent to which such deficits can explain impaired performance on social cognition tests, and the extent that these tests can specifically measure deficits in social cognition. It is unclear whether the impairment observed represents a generalized performance deficit, a problem in processing emotional stimuli, or a specific deficit in FER (Bryson et al., 1997; Mandal et al., 1998; Marwick and Hall, 2008; Kohler et al., 2009).

Limitations of this study include its small sample size and a control group comprising predominantly medical students. Another potential limitation of the present study was that the same patients were not compared in mood phases and euthymia. Future studies assessing the same patients during these phases should be conducted.

The strength of the present study is that it evaluated differences in FER scores among bipolar patients during manic episode, depressive episode or euthymia, and healthy controls, and correlated FER scores with EF scores. To the best of our knowledge, this is the first study to report the association between EF and FER scores in bipolar patients and healthy controls. Future studies should be directed towards the continued validation of social functioning and social cognitive measures and their adaptation for use in at-risk and early bipolar populations. However, to gain a comprehensive understanding of patient strengths and weaknesses, assessment of social cognition should always be combined with assessments of general cognition and psychiatric symptoms. Fig. 1.

Role of funding source

The São Paulo Research Foundation (FAPESP) sponsored this project. Dr. RAM is the recipient of the grant (Process 2010/16934-4). The São Paulo Research Foundation (FAPESP) is an independent public foundation with the mission of fostering research and scientific and technological development of the State of São Paulo.

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interest to report.

Acknowledgments

We would like to thank the Institute of Psychiatry at the University of São Paulo, specially the members of Mood Disorders Unit (GRUDA) for their dedication and hard work, and the volunteers for their collaboration.

References

Addington, J., Addington, D., 2000. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 years follow-up study. *Schizophr. Res.* 44, 47–56.

- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., 2011. Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 70, 357–365.
- Amodio, D.M., Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 268–277.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., Van, O.S., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38 (6), 771–785.
- Balanza-Martinez, V., Selva, G., Martínez-Arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-Pinto, A., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., 2010. Neurocognition in bipolar disorders – a closer look at comorbidities and medications. *Eur. J. Pharmacol.* 10 de janeiro 626 (1), 87–96.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A.S., 2005. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2, 110–116.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Tonia, T., Andreou, C., Focas, K., Karavatos, A., 2007. Impaired perception of affective prosody in remitted patients with bipolar disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 19, 436–440.
- Brand, J.G., Goldberg, T.E., Gunawardane, N., Gopin, C.B., Powers, R.L., Malhotra, A.K., Burdick, K.E., 2012. Emotional bias in unaffected siblings of patients with bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* (Feb;136(3):1053–8. Epub 2011 Dec 29).
- Brissos, S., Dias, V.V., Carita, A.I., Martínez-Arán, A., 2008. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res.* 33, 1213–1220.
- Bryson, G., Bell, M., Iysaker, P., 1997. Affect recognition in schizophrenia – a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Res.* 71 (2), 105–113.
- Campos, R.N., Costa, L.F., Bio, D.S., de Souza, M.G., Garcia, C.R., Demétrio, F.N., Moreno, D.H., Moreno, R.A., 2010. LICAVAL: combination therapy in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Trials* 11, 72.
- Clark, L., Iversen, S., Goodwin, G., 2002. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 180, 313–319.
- DSM-IV, PAT.F.O., 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Publishing Inc.
- Ekman, P., Friesen, W.V., 1976. Pictures of Facial Affect. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Williams, J.B., 1996. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Scd-I. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Fuster, J.M., 2001. The prefrontal cortex – an update: time is of the essence. *Neuron* 30, 319–333.
- Gopin, C., Burdick, K., DeRosier, P., Goldberg, T., Malhotra, A., 2011. Emotional modulation of response inhibition in stable patients with bipolar I disorder: a comparison with healthy and schizophrenia subjects. *Bipolar Disord.* 13, 164–172.
- Gray, J., Venn, H., Montagne, B., Murray, L., Burt, M., Frigerio, E., 2006. Bipolar patients show mood-congruent biases in sensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms. *Cognitive Neuropsychiatry* 11, 505–520.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Huxley, N., Baldessarini, R.J., 2007. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 9, 183–196.
- Harmer, C., Grayson, M., Goodwin, G., 2002. Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biol. Psychiatry* 51, 298–304.
- Keightley, M., Winocur, G., Graham, S., Mayberg, H., Hevenor, S., Grady, C., 2003. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia* 41, 585–596.
- Kerr, N., Dunbar, R.I.M., Bentall, R.P., 2005. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.* 73, 253–259.
- Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC Emotion recognition deficit in Schizophrenia: association with symptomatology and cognition. Schizophrenia Research Center, 2000, Neuropsychiatry Section, Department of Psychiatry, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., Moberg, P.J., 2009. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbn192>. (Published online: 27 March).
- Kohler, C.G., Hoffman, L.J., Eastman, L.B., Healey, K., Moberg, P.J., 2011. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res.* 188 (3), 303–309.
- Kurtz, M.M., Gerraty, M.T., 2009. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 23 (5), 551–562.
- Lahera, G., Montes, J.M., Benito, A., 2008. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res.* 161, 309–317.
- Lagopoulos, J., Malhi, G., 2011. Impairments in “top-down” processing in bipolar disorder: a simultaneous fMRI-GSR study. *Psychiatry Res.* 192 (2), 100–108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.011>. (Epub 2011 Apr 14).
- Lawrence, N., Williams, A., Surguladze, S., Giampetro, V., Brammer, M., Kohler, C., Turner, T., Bilker, W., Breisinger, C., Siegel, S., Kanes, S., Gur, R., Phillips, M.L., Young, A.W., Scott, S.K., Calder, A.J., Andrew, C., Giampetro, V., Williams, S.C., Bullmore, E.T., Brammer, M., Gray, J.A., 2004. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc. Biol. Sci.* 265 (1408), 1809–1817.
- Lembke, A., Ketter, T.A., 2002. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am. J. Psychiatry* 159, 302–304.
- Lezak, M.D., 1995. Neuropsychological Assessment, 3rd ed. Oxford University Press, New York.

- Luria, A.R., 1981. Fundamentos de Neuropsicologia. Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Owen, A.M., Yatham, L.N., 2004a. Bipolaroids: functional imaging in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 422, 46–54. (Review).
- Malhi, G.S., Ivanovski, B., Szekeres, V., Olley, A., 2004b. Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can. J. Psychiatry* 49 (12), 813–819. (Review).
- Malhi, G.S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P.B., Vieta, E., Sachdev, P., 2007. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 9 (1–2), 114–125.
- Malloy-Diniz, L.F., Fuentes, D., Mattos, P., Abreu, N., 2010. Avaliação Neuropsicológica. Artmed, Porto Alegre, pp. 46–197.
- Mandal, M., Pandey, R., Prasad, A., 1998. Facial expressions of emotion and schizophrenia – a review. *Schizophr. Bull.* 24 (3), 399–412.
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Fassi, G., 2011. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res.* 189, 379–384.
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Scapola, M., et al., 2008. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 109, 149–156.
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Torralva, T., Manes, F., 2010. Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychol. Med.* 22, 1–9.
- Marwick, K., Hall, J., 2008. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br. Med. Bull.* 88, 43–58.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., 2010. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 123, 464–469.
- Murphy, F.C., Sahakian, B.J., Rubinsztein, J.S., Michael, A., Rogers, R.D., Robbins, T.W., Paykel, E.S., 1999. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol. Med.* 29 (6), 1307–1321.
- Ochsner, K., 2007. Learning to fear what others have feared before. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2, 1–2.
- Ochsner, K., Gross, J., 2005. The cognitive control of emotion. *Trends Cognit. Sci.* 9, 242–249.
- Ochsner, K., Knierim, K., Ludlow, D., Hanelin, J., Ramchandran, T., Glover, G., 2004. Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J. Cognit. Neurosci.* 16, 1746–1772.
- Olley, A.L., Malhi, G.S., Bachelor, J., Cahill, C.M., Mitchell, P.B., Berk, M., 2005. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 7, 43–52.
- Phillips, M., Drevets, W., Rauch, S., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 54, 515–528.
- Phillips, M., Ladouceur, C., Drevets, W., 2008. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 13, 833–857.
- Rich, B.A., Grimley, M.E., Schmajuk, M., Blair, K.S., Blair, R.J., Leibenluft, E., 2008. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev. Psychopathol.* 20, 529–546.
- Rocca, C.C., Heuvel, E., Caetano, S.C., Lafer, B., 2009. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 31 (2), 171–180.
- Rubinsztein, J., Paykel, M., Sahakian, B., 2000. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol. Med.* 30, 1025–1036.
- Sachs, G., Chengappa, K.N., Suppes, T., Mullen, J.A., Brecher, M., Devine, N.A., Sweitzer, D.E., 2004. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 6 (3), 213–223.
- Schaefer, K.L., Baumann, J., Rich, B.A., Luckenbaugh, D.A., Zarate Jr., C.A., 2010. Perception of facial emotion in adults with bipolar or unipolar depression and controls. *J. Psychiatr. Res.* 44 (16), 1229–1235.
- Strakowski, S., Adler, C., Holland, S., Mills, N., DelBello, M., 2004a. A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29, 1734–1740.
- Strakowski, S., Adler, C., Holland, S., Mills, N., DelBello, M., Eliassen, J., 2004b. Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am. J. Psychiatry* 162, 1697–1705.
- Strakowski, S., DelBello, M., Adler, C., 2005. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol. Psychiatry* 10, 105–116.
- Summers, M., Papadopoulou, K., Bruno, S., Cipolletti, L., Ron, M.A., 2006. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol. Med.* 36, 1799–1809.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 116 (s434), 17–26.
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., 2007. The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 263–270.
- Venn, H.R., Gray, J.M., Montagne, B., 2004. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 6, 286–293.
- Wingo, A.P., Baldessarini, R.J., Holtzheimer, P.E., Harvey, P.D., 2010. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 12, 319–326.
- Wolf, F., Brüne, M., Assion, H., 2010. Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 12, 657–666.
- Young, R.C., Murphy, C.F., Heo, M., Schulberg, H.C., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Yurgelun-Todd, D.A., Gruber, S.A., Kanayama, G., Killgore, W.D., Baird, A.A., Young, A.D., 2000. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 2 (3 Pt 2), 237–248.

Anexo B - Parecer Consubstanciado do CEP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES EM FACES DE PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR DO TIPO I: CORRELAÇÃO COM DÉFICITS NA FUNÇÃO EXECUTIVA E NA ADEQUAÇÃO SOCIAL

Pesquisador Responsável: RICARDO ALBERTO MORENO

Versão: 3

Pesquisador Executante: DENISE PETRESCO DAVID

CAAE: 20108913.5.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: RICARDO ALBERTO MORENO

Instituição: HCFMUSP – Instituto de Psiquiatria

Departamento: PSIQUIATRIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11148

Número do Parecer: 484.750

Data da Relatoria: 11/12/13

Apresentação do Projeto: Relatado

Objetivo da Pesquisa: Relatado

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Relatado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Relatado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Relatado

Recomendações: Relatado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Na entrevista realizada com a pesquisadora executante Denise Petresco David no dia 09.12.2013 às 14:30hs foi esclarecido pela mesma que o estudo em questão é retrospectivo e irá utilizar dados já colhidos anteriormente nos projetos 0820/08 e 1047/09. A pesquisadora se comprometeu anexar carta junto a Plataforma Brasil informando que o estudo é retrospectivo não envolvendo novas entrevistas. Desta forma sugiro aprovação

Situação do Parecer: APROVADO

Necessita Apreciação da CONEP: NÃO

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 11 de Dezembro de 2013

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Reconhecimento de emoções em faces de pacientes com Transtorno Bipolar do Tipo I: correlação com déficits na função executiva e na adequação social

Pesquisador: Ricardo Alberto Moreno

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 20108913.5.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 484.750

Data da Relatoria: 27/11/2013

Apresentação do Projeto:

Relatado

Objetivo da Pesquisa:

Relatado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Relatado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relatado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Relatado

Recomendações:

Relatado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na entrevista realizada com o Pesquisador Executante Denise Petresco David no dia 09/12/2013 as 14:30 horas foi esclarecido pela mesma, que o estudo em questão é retrospectivo e irá utilizar dados já colhidos anteriormente nos projetos 820/08 e 1047/09 . A pesquisadora comprometeu

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 484.750

se em anexar carta junto a Plataforma Brasil informando que o estudo é retrospectivo não envolvendo novas entrevistas. Desta forma sugiro aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 09 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

DEPARTAMENTO & INSTITUTO DE PSIQUIATRIA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Programa Transtornos Afetivos (GRUDA)

Coordenador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
09 de Dezembro de 2013

Ilmo.
PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Vice Coordenador da CAPESQ HC FMUSP

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Coordenador da CAPESQ HC FMUSP

Ref: RESPOSTA AO PARECER

DECLARAÇÃO

Registro online nº: 11148

"Reconhecimento de emoções em faces de pacientes com Transtorno Bipolar do Tipo I:
Correlação com déficits na função executiva e na adequação social."

Prezados Professores,

Declaro para todas e qualquer finalidade que este é um estudo retrospectivo e que todos os dados obtidos no projeto Licavalgene (Protocolo de pesquisa número 1047/09 – Estudo genético de bipolar tipo I jovens e projeto Licaval (Protocolo de pesquisa número: 0820-08 – Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valproico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de paciente bipolar tipo I jovens) serão mantidos em confidencialidade.

Os dados destes projetos fazem parte do banco de dados do Programa Transtornos Afetivos – PROGRUDA do qual a pesquisadora executante faz parte como mestranda e psicóloga.

Este projeto de mestrado utiliza parte dos dados da Avaliação Neuropsicológica já realizada anteriormente pela própria psicóloga como pesquisadora e colaboradora e estes dados não foram utilizados no projeto Licavalgene nº 1047/09 e no projeto Licaval nº 0820/08.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
Investigador Principal do Estudo
Coordenador do GRUDA IPQ HC FMUSP

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos 785
3º andar, norte, S12 - Ceapesq
Cep: 05403-010 São Paulo - SP - Brasil
Telefone: (+11) 2661-6648
Fax: (+11) 2661-7894

Email: gruda@hcnet.usp.br
www.progruda.com

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Reconhecimento de emoções em faces de pacientes com Transtorno Bipolar do Tipo I: correlação com déficits na função executiva e na adequação social

Pesquisador: Ricardo Alberto Moreno

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20108913.5.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 414.437

Data da Relatoria: 02/10/2013

Apresentação do Projeto:

Estudos científicos que comparam pacientes bipolares e unipolares mostram que bipolares apresentam dificuldades cognitivas mais acentuadas do que os unipolares, apontando para um possível envolvimento de áreas cerebrais diferentes, principalmente fronto-temporais, subcorticais e parietais. Desta forma, pode-se afirmar que mesmo nos estados eutímicos, os pacientes com transtornos do humor não estão livres de certos déficits cognitivos que interferem nas adaptações na vida familiar, social e ocupacional, informação que pode ajudar a explicar o comprometimento em relação ao funcionamento diário mesmo durante a remissão, o que demonstra a importância de se estudar cada vez mais o TB e suas implicações na cognição. Desta forma o projeto de pesquisa para mestrado de Denise Petresco David sob orientação do Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno será desenvolvido junto ao Grupo de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Ipq-HC-FMUSP).

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a capacidade de reconhecimento de emoções em faces de pacientes TBI em fase e

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 414.437

eutímicos e a correlação com déficits na função executiva e na adequação social quando comparados a sujeitos controles sem transtorno mental.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não são esperados riscos ao paciente, pois continuarão a ser tratados no ambulatório do IPq do HCFMUSP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto encontra-se adequadamente formulado e fundamentado, porém estão previstas novas entrevistas aos 80 sujeitos de pesquisa, como também será utilizado como controle um grupo de 80 sujeitos voluntários sadios do ponto de vista físico e mental, estudantes ou funcionários da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Desta forma é necessário novo TCLE, pois os projetos anteriores apresentados a este CEP 820/08, 1047/09 não contemplam a atual pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentar TCLE

Recomendações:

Apresentar TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendente, aguarda apresentação do TCLE

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 03 de Outubro de 2013

Assinador por:

Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo C - Resposta ao Parecer: Declaração

DEPARTAMENTO & INSTITUTO DE PSIQUIATRIA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Programa Transtornos Afetivos (GRUDA)
Coordenador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
30 de outubro de 2013

Il.mo
PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador da CAPPESQ HC FMUSP

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador da CAPPESQ HC FMUSP

Ref.: **RESPOSTA AO PARECER Nº 414.437 - 02/10/2013**

Registro online nº: **11148**

"Reconhecimento de emoções em faces de pacientes com Transtorno Bipolar do Tipo I:
correlação com déficits na função executiva e na adequação social."

Prezado Professor,

Este projeto de mestrado utilizará parte dos dados da Avaliação Neuropsicológica já realizada anteriormente pela própria psicóloga como pesquisadora colaboradora, estes dados não foram utilizados no projeto Licaval (Protocolo de pesquisa número: 0820/08 Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valproico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes bipolares tipo I jovens) e no projeto Licavalgene (Protocolo de pesquisa número: 1047/09 - Estudo genético de associação entre polimorfismos de nucleotídeo único e desempenho cognitivo em pacientes bipolares tipo I jovens). Os dados destes projetos fazem parte do banco de dados do Programa Transtornos Afetivos - PROGRUDA do qual a pesquisadora executante faz parte como mestrande e psicóloga. Os sujeitos na ocasião foram informados pelo pesquisador responsável sobre os objetivos do estudo, e a partir destes esclarecimentos foi questionado para o paciente sobre a concordância na participação da pesquisa.

Os pacientes que participaram do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, seguindo o modelo solicitado pela Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas para os estudos acima citados (conforme anexos de aprovações). Desta forma não será necessário solicitar novamente um termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que esta etapa já foi atendida nos referidos projetos, dos quais já fazia parte a avaliação neuropsicológica.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
Investigador Principal do Estudo
Coordenador do Gruda IPQ HC FMUSP

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos 785
3º andar, norte, 512 - Ceapesq
Cep: 05403-010 São Paulo - SP - Brasil
Telefone: (+11) 2661-6648
Fax: (+11) 2661-7894

Email: gruda@hcnet.usp.br
www.progruda.com

Anexo D - Protocolo de Entrega de Nova Pesquisa: Secretaria do Conselho do Departamento de Psiquiatria da FMUSP

PROTOCOLO DE ENTREGA DE NOVA PESQUISA SECRETARIA DO CONSELHO DO DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA DA FMUSP

DATA: 24/07/13

Nº Formulário on line	Título da Pesquisa	Pesquisador responsável	Pesquisador executante
11148	Reconhecimento de emoções em faces de pacientes com Transtorno Bipolar do Tipo I: correlação com déficits na função executiva e na adequação social	Ricardo Alberto Moreno	Denise Petresco David

Pesquisador Principal: Ricardo Alberto Moreno

Especialidade: Psiquiatria
Grupo: Gruda IPQ HC FMUSP

Fone resid: 2661-6648
celular: 964925749
fax: 2661-7894

email:
ricardoalbertomoreno@gmail.com

Pesquisador Executante: Denise Petresco David

Especialidade: Psicologia
Grupo: Gruda IPQ HC FMUSP

Fone resid: 2661-6648
celular: 995006278

Fax: 2661-7894
email: depetresco@gmail.com

Informações obrigatórias:

- Pesquisa é de Iniciação a Pesquisa:
- Pesquisa de Pós-Graduação: Doutorado
- Terá verba de fomento:
- É pesquisador de instituição externa:
- Tempo de finalização do projeto:

Qual:
De qual:

Documentos apresentados:

- ☒ Pesquisa + CD (em PDF)
- ☐ Anexo I (tirado do site do CAPPesq)
- ☒ Formulário "on line"
- ☒ Parecer Consubstanciado
- ☒ Folha de rosto retirar da Plataforma Brasil (apresentar somente quando solicitada pela Secretaria do ConDep)
- ☐ Carta de anuência (quando o projeto tiver parcerias com outros serviços ou instituições)
- Outros: (especificar)

Projetos que não envolvam pacientes deverá ser apresentado sem a folha de rosto e enviado ao CEP/FMUSP, como antes, impresso todos os anexos. Não inserir na Plataforma Brasil.

Res
24/07/13

Departamento de Psiquiatria da FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Descrição do projeto de pesquisa

I. Descrição do projeto de pesquisa

De modo geral, os estudos que comparam pacientes bipolares e unipolares mostram que bipolares apresentam dificuldades cognitivas mais acentuadas do que os unipolares, apontando para um possível envolvimento de áreas cerebrais diferentes, principalmente fronto-temporais, subcorticais e parietais. Alguns autores sugerem ainda que os pacientes em estados mistos seriam mais comprometidos cognitivamente que nas outras formas do transtorno (Basso et al., 2002).

De acordo com os achados há indícios que mesmo na fase eutímica da doença existem déficits neuropsicológicos e de que estes se relacionam com o curso da doença. Uma das hipóteses mais prováveis é que quanto maior o tempo da doença, o número de hospitalizações, ou, a utilização de polimedicamentos, piores serão os prejuízos cognitivos. Desta forma, pode-se afirmar que mesmo nos estados eutímicos, os pacientes com transtornos do humor não estão livres de certos déficits cognitivos que interferem nas adaptações na vida familiar, social e ocupacional, informação que pode ajudar a explicar o comprometimento em relação ao funcionamento diário mesmo durante a remissão, o que demonstra a importância de se estudar cada vez mais o TB e suas implicações na cognição.

II. Título do projeto:

Reconhecimento de emoções em faces de pacientes com Transtorno Bipolar do Tipo I: correlação com déficits na função executiva e na adequação social

Instituição responsável: Instituto de Psiquiatria (HC FMUSP)

CEP de origem: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Área Temática: Avaliação Psicológica

Investigador principal: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

Pesquisador Executante: Denise Petresco David

Grupo de pesquisa: Grupo de Estudos de Doenças Afetivas- GRUDA

III. Objetivos:

Verificar a capacidade de reconhecimento de emoções em faces de pacientes TBI em fase e eutímicos e a correlação com déficits na função executiva e na adequação social quando comparados a sujeitos controles sem transtorno mental.

Métodos:

A pesquisa será desenvolvida junto ao Grupo de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Ipq-HC-FMUSP) e será submetida à aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC – FMUSP, apresentada pelo Departamento de Psiquiatria.

As avaliações neuropsicológicas serão realizadas por psicólogos treinados e as escalas de avaliação clínica e critérios diagnósticos serão aplicadas por médicos psiquiatras devidamente treinados após a realização da anamnese do sujeito.

Tipo de estudo: Observacional

Amostragem**Tamanho da amostra e características demográficas dos sujeitos:***Grupo Experimental*

O grupo será formado por 80 pacientes com TBI, encaminhados ao GRUDA a partir de APPA. Os pacientes serão avaliados nos episódios (mania / hipomania e depressão) e eutímicos (score total na escala de mania de Young (YMRS) < 12; b) score total na Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAMD) < 7).

Grupo Controle

Será utilizado como controle um grupo de 80 sujeitos voluntários sadios do ponto de vista físico e mental, estudantes ou funcionários da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os sujeitos do grupo controle serão pareados em idade, sexo, escolaridade e nível sócio-econômico com os sujeitos do grupo experimental. Deverão apresentar ausência de diagnóstico psiquiátrico segundo o DSM-IV (APA, 1994), idade entre 18 e 40 anos, escolaridade mínima de ensino fundamental completo. Serão excluídos os sujeitos com presença de condições clínicas agudas, histórico de dependência ou, abuso de álcool e drogas psicoativas, histórico de crises convulsivas ou, problemas neurológicos, Quociente Intelectual Total inferior a 80, história de tentativa de suicídio, história familiar de doenças psiquiátricas e história de tratamento com medicamentos psicoativos nos seis meses anteriores à avaliação.

Crítérios de recrutamento e fontes de pacientes**Crítérios de inclusão:**

Diagnóstico de Transtorno Bipolar I, segundo o DSM-IV-TR;

Idade entre 18 e 40 anos;

Escolaridade mínima de ensino fundamental completo;

Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de exclusão:

Esquizofrenia, Transtorno Esquizoafetivo ou Retardo Mental;

Dependência ou abuso de álcool e drogas nos últimos seis meses;

Histórico de crises convulsivas ou problemas neurológicos;

Doença renal, hepática, cardiovascular, respiratória, cerebrovascular clinicamente significantes ou patologia física progressiva;

Procedimentos:

Este projeto de mestrado utilizará parte dos dados da Avaliação Neuropsicológica já realizada anteriormente pela própria psicóloga como pesquisadora colaboradora, que não foram utilizados no projeto Licaval- protocolo de pesquisa número: 0820/08 – “Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valproico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes bipolares tipo I jovens” e no projeto Licavalgene- protocolo de pesquisa número: 1047/09 - “Estudo genético de associação entre polimorfismos de nucleotídeo único e desempenho cognitivo em pacientes bipolares tipo I jovens”. Os dados destes projetos fazem parte do banco de dados do Programa Transtornos Afetivos – PROGRUDA do qual faço parte como mestrande e psicóloga.

Os sujeitos na ocasião foram informados pelo pesquisador responsável sobre os objetivos do estudo, e a partir destes esclarecimentos foi questionado para o paciente sobre a concordância na participação da pesquisa. Os pacientes que participaram do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, seguindo o modelo solicitado pela Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas. Desta forma não será necessário solicitar novamente um termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que esta etapa já foi atendida nos referidos projetos, dos quais já fazia parte a avaliação neuropsicológica.

Instrumentos de avaliação:

Entrevista Clínica: Entrevista padronizada, utilizada pela ABTB, e realizada por médico psiquiatra para coleta de informações sobre a identificação do paciente, dados demográficos, história médica geral e hábitos de vida, história pessoal de tratamento psiquiátrico prévio e história familiar de transtorno psiquiátrico.

Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV (SCID-I/P): A “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV” tem sido largamente utilizada por apresentar um potencial de facilitar o diagnóstico e planejamento terapêutico e por isso apresentou grande impacto na pesquisa psiquiátrica. É um instrumento útil para o aprimoramento da confiabilidade do diagnóstico psiquiátrico e, apesar de ser estruturada, permite ao entrevistador avaliar dimensões de sintomas específicos.

Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D, Hamilton, 1960): Esta é a escala de avaliação de depressão mais usada no mundo e considerada padrão ouro para validação de outras escalas. Inicialmente composta de 17 itens foi posteriormente reformulada com 21 itens na tentativa de discriminar os subtipos de depressão. Deve ser aplicada por um clínico treinado apesar de entrevistas semi-estruturadas estarem

disponíveis para utilização (Willians, 1988). Avalia os sintomas depressivos que ocorreram na última semana e pretende mensurar a gravidade dos sintomas (Zimmerman et al, 2004).

Escala de Young para Avaliação da Mania – YMRS (Young et al, 1978): Composta de 11 itens e aplicada por um clínico, avalia a presença de sintomas maníacos utilizando informações fornecidas pelo paciente de sintomas presentes nas últimas 48 horas e observados no momento da entrevista. É apropriada para averiguar tanto a gravidade dos sintomas como a sua modificação ao longo do tempo, porém não acessa a presença de sintomas depressivos concomitantemente, sendo necessária a utilização de outra escala para esse fim. Uma pontuação menor ou igual a 12 indica remissão dos sintomas.

Provas Neuropsicológicas

- **Dígitos** (Wechsler, 1981; 1991): Este subteste da Escala de Inteligência é utilizado para avaliar a capacidade de amplitude atencional e a memória operativa. A amplitude atencional corresponde a uma medida de quanto os estímulos auditivos podem ser apreendidos pelo indivíduo em um dado momento. A memória operativa refere-se à manipulação de dados auditivos na memória imediata.
- **Wisconsin Card Sorting Test**- 64 cartões (Spreen e Strauss, 1998): Avalia a flexibilidade mental, a habilidade para formar conceitos abstratos em situações que recrutam mudança rápida de opinião e flexibilidade mental para adaptar-se à feedbacks positivos ou negativos.
- **Stroop Color Word Test** (Regard, 1981, in Spreen e Strauss, 1998): Analisa a manutenção do controle inibitório, a partir da supressão de resposta usual em favor de uma resposta não usual.
- **WASI - Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence** (Wechsler, 1999). O QI é obtido através da soma dos resultados brutos dos sub-testes Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Matrizes de Raciocínio convertidos para resultados ponderados de acordo com a idade do indivíduo, sendo que esses são finalmente convertidos em índice de quociente intelectual estimado para idade. O sub-teste Vocabulário, avalia a capacidade para definir palavras, o que requer o conhecimento do significado da palavra ouvida (memória semântica), como também abstração verbal (Cunha, 1993). O sub-teste Matrizes de Raciocínio, avalia o raciocínio abstrato e a capacidade de retenção e evocação imediata de elementos na esfera visuo-espacial (memória de trabalho). O subteste Cubos avalia organização, percepção, análise e síntese, inteligência não verbal e coordenação visomotora. O subteste Semelhanças avalia o pensamento lógico-associativo, a partir do estabelecimento de relações entre conceitos.
- **Teste de Fluência Verbal - F.A.S.** (Spreen, 1998). A proposta deste teste é avaliar a capacidade de produção espontânea de palavras sob restrição semântica e o controle mental.
- **Figura Complexa de Rey** (Rey, 1999). Esta prova avalia a habilidade viso-construtiva, a capacidade de planejamento e de estratégias para solução de problemas. Nesta prova, o sujeito copia uma figura gráfica bidimensional complexa. A pontuação é feita a partir da exatidão da reprodução das partes que compõem a figura e, o escore máximo é de 36 pontos.
- **Trail Making Test** (Spreen e Strauss, 1998). O objetivo desta prova é avaliar a atenção alternada, ou seja, a capacidade do sujeito de alternar o foco atencional entre dois estímulos concorrentes. A prova é composta de duas partes, sendo que ambas possuem um treino anterior à execução.

Reconhecimento de Emoções em Faces

Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests – FEEST- (Young et al., 2002). É um teste computadorizado no qual aparecem estímulos visuais dos seis principais tipos básicos de emoções da série de Ekman e Friesen (1976): alegria, surpresa, medo, tristeza, nojo, raiva assim, como outras faces neutras. As faces são apresentadas uma de cada vez por 5 segundos cada uma, seguidas por uma tela em branco. O participante é solicitado a decidir qual das emoções nomeia melhor, ou, descreve a expressão facial mostrada (felicidade, tristeza, surpresa, aversão, raiva, e medo). Os nomes destas seis emoções são visíveis na tela do computador durante todo o teste, a ordem em que os nomes das emoções são mostrados na tela são distribuídos aleatoriamente a cada vez que o teste é aplicado. Antes de começar o teste, o aplicador deve se certificar que seu participante compreendeu os significados das palavras que nomeiam as emoções com suficiente exatidão para que os resultados sejam significativos. O teste não é cronometrado - os participantes podem utilizar o tempo que desejarem após os 5 segundos em que a face aparece para decidir a emoção. O teste envolve um bloco de prática de 30 experimentações, seguido por 5 blocos de teste de 30 experimentações cada um. Em cada bloco das experimentações as 30 imagens são apresentadas uma vez cada uma, em ordem aleatória. Os dados do bloco de prática das experimentações não são analisados. Os dados dos 5 blocos de 30 experimentações são analisados pelo software e podem ser representados na forma de gráfico ou numericamente.

Adequação Social

Escala de Auto-Avaliação de Adequação Social – EAS (Gorenstein et al., 2000). Essa escala avalia o desempenho instrumental e afetivo em várias áreas, incluindo aspectos mais finos das relações interpessoais, atritos com os outros, sentimentos íntimos e insatisfação nos vários papéis que desempenhamos na sociedade.

Constam da escala 54 questões, das quais 42 são avaliadas, permitindo uma avaliação individual de sete áreas específicas: trabalho, vida social e lazer, relação com a família, relação marital, relação com os filhos, vida doméstica e situação financeira. Os itens avaliam aspectos do desempenho, a qualidade das relações interpessoais e os sentimentos e satisfações pessoais, em relação às duas semanas anteriores à aplicação da escala.

Armazenamento e análise de dados:

A análise estatística será processada utilizando o software SPSS, versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) e os sujeitos serão divididos em quatro grupos: mania, depressão, eutímicos e controles. A análise dos quatro grupos será feita usando o teste ANOVA e depois será testada a correção Turkey's para múltiplas variáveis.

A análise MANCOVA será utilizada para os testes neuropsicológicos como variáveis dependentes e idade, gênero, educação e episódio de humor como cofatores. Sempre será utilizado um nível de significância de $p < 0.05$ para todas as comparações.

Riscos e possíveis benefícios aos sujeitos aos sujeitos da pesquisa:

A presente pesquisa não acarreta em nenhum tipo de dano aos participantes da pesquisa.

VI. Custos e Financiamento:

Não há financiamento no momento.

VII. Ética

Garantia dos direitos fundamentais do sujeito de pesquisa como informação, privacidade, recusa inócua, desistência, indenização, ressarcimento e continuidade do atendimento:

Submissão ao Comitê de Ética: sim () não ()

Data submissão __/__/____

VIII. Garantia de publicação de resultados negativos:

Conforme estipulado na Resolução 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde/MS, no comprometemos a publicar completamente a pesquisa clínica assegurando que os dados e resultados serão reportados de maneira ética, responsável e coerente, sejam favoráveis ou não.

IX. Resumo dos aspectos a serem julgados pelo parecerista:

Pertinência e valor científico do estudo proposto:

Adequação da metodologia aos objetivos perseguidos:

Grau de vulnerabilidade dos sujeitos e medidas protetoras propostas:

Avaliação do binômio riscos-benefícios:

X. Aprovação pelo Conselho Departamento: sim () não ()

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Anexo E - - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : *"Estudo genético de associação entre polimorfismos nucleotídicos únicos e desempenho cognitivo em pacientes bipolares tipo I jovens: LICAVALGENE"*
- PESQUISADOR : Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
- CARGO/FUNÇÃO: Professor / Coordenador Psiquiatria INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 48154..
- UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto e Departamento de Psiquiatria, HC-FMUSP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa** – O objetivo deste estudo é avaliar a existência de características genéticas comuns em pacientes com transtorno bipolar relacionadas a inteligência e raciocínio. Este estudo consiste na avaliação neuropsicológica feita por psicólogas, aplicação de escalas de sintomas feita por médicos e coleta de material genético (sangue), envolvendo avaliação clínica coordenada pelo Dr. Ricardo Alberto Moreno e avaliação de polimorfismos de DNA e expressão gênica, coordenados pela Dra. Elida Benquique Ojopi.
2. **Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais** – Se você decidir participar, será preenchida uma ficha de histórico e avaliação clínica e faremos uma coleta de 10mL de sangue (equivalente a 3 colheres de sopa) de sangue por punção periférica da veia do antebraço. As amostras serão utilizadas para as determinações genéticas. Todo o material será codificado de modo que a identidade dos participantes não seja revelada.
3. **Desconfortos e riscos esperados** – Os desconfortos e riscos esperados são mínimos e decorrentes apenas do processo da coleta de sangue. Você poderá apresentar dor, desconforto ou hematoma (mancha vermelha na pele) quando o sangue for retirado. Se isso acontecer em no máximo uma semana os sintomas melhoram.
4. **Benefícios que poderão ser obtidos** – Não há benefício direto para o participante. Trata-se de um estudo experimental testando a existência de variantes genéticas associadas ao Transtorno Bipolar. As informações coletadas poderão trazer benefício indireto para todos os pacientes com essa doença por poderem possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos.
5. **Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo** – É possível, mas não garantido, que os pacientes com Transtorno Bipolar possam beneficiar-se dos resultados desse estudo no futuro, bem como seus familiares. Através dessa caracterização genética pretendemos contribuir para a melhor compreensão do Transtorno Bipolar, bem como para o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO

1. **Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas** – Você pode perguntar sobre qualquer dúvida que tenha agora ou em qualquer momento durante o estudo e poderá ter acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.
2. **Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência** – Você pode recusar-se a participar e pode retirar o consentimento e descontinuar sua participação a qualquer momento, sem que haja qualquer punição ou perda de benefício aos quais tinha direito. O médico responsável pelo seu tratamento pode não pertencer à equipe que executa esta pesquisa. Portanto, ele pode, sempre que julgar necessário e a qualquer momento, retirá-lo do estudo sem que isso venha a prejudicar o seu tratamento e a assistência que você vem recebendo.
3. **Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade** – Os registros que identificarem você pelo seu nome serão mantidos em confidencialidade e nenhum documento que o identifique sairá do hospital. Se os resultados deste estudo forem publicados, sua identidade não será revelada.
4. **Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa** – Como esclarecido acima, os riscos relacionados a esta pesquisa são mínimos. Envolvem apenas a coleta de sangue. O paciente não será submetido à cirurgia em função dessa pesquisa. Todavia, garantimos a disponibilidade de assistência no HCFMUSP para cobrir qualquer dano à saúde, por menor que seja, diretamente decorrente dessa pesquisa.
5. **Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa** – vide item 4.

3

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA
PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS.**

Dr. Ricardo Moreno – Instituto de Psiquiatria, HCFMUSP. Diretor do programa de Transtornos de Humor, 3º andar, tel: 3069-4698 ou 8511-2277. email: rmoreno@hcnet.usp.br

Dra. Elida Paula Benquique Ojopi – Instituto de Psiquiatria, HCFMUSP, Laboratório de Neurociências (LIM27), 3º andar, tel: 3069-7267 ou 9595-3260. email: elida@usp.br

Comitê de ética em pesquisa (CEP): Rua Ovídeo Pires de campos, 225 – 5 andar – tel 30696442 ramais 16, 17 ou 18. FAX 30696442 ramal 26. email: cappesq@hcnet.usp.br

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / 20__

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / 20__

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

DR. RICARDO ALBERTO MORENO
Médico Supervisor
Matr. 22.743/6
CRM 48.154
Instituto de Psiquiatria

Marcelo Gerhardt S. Souza
Psiquiatra
CRM: 121882

Assinatura do responsável pelo estudo

data ____ / ____ / 20__

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Eficácia da associação de lítio e ácido valpróico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes bipolares jovens (PROJETO LICAVAL)"
2. PESQUISADOR : Prof Dr Ricardo Alberto Moreno.
CARGO/FUNÇÃO: Coordenador do GRUDA Ipq do HC FMUSP. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 48154.
UNIDADE DO HCFMUSP: GRUDA.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒	RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

O objetivo deste estudo é comparar a eficácia da associação de lítio e ácido valpróico e lítio e carbamazepina no tratamento de bipolares jovens atendidos no ambulatório do Grupo de Estudo de Doenças Afetivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP com diagnóstico de Transtorno Bipolar do Humor. Os pacientes selecionados serão avaliados por uma equipe de psiquiatras e psicólogos através de entrevista clínica, aplicação de testes e escalas para avaliação de sintomas de humor (depressão ou mania), efeitos colaterais de medicamentos, qualidade de vida, ajustamento social e **provas neuropsicológicas**.

De acordo com esta avaliação inicial os pacientes bipolares tipos I, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 35 anos, ambulatoriais ou internados, em qualquer fase da doença, que procuram tratamento no Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) - Ipq – HC – FMUSP serão alocados para cada um dos tratamentos de forma seqüencial, conforme recrutamento. Seguirão em acompanhamento regular no ambulatório, com fácil acesso ao profissional responsável de cada caso. Como o tratamento envolve o uso de medicações e a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais, cada paciente será orientado sobre as medicações a serem usadas e as dúvidas serão esclarecidas. Os participantes receberão o benefício direto do acesso ao tratamento médico apropriado de uma doença que muitas vezes leva um longo período para ser corretamente diagnosticada e tratada e pode ocasionar importantes prejuízos para o indivíduo em seu trabalho e relações sociais em geral.

O principal investigador é o Dr Ricardo Alberto Moreno, que pode ser encontrado no endereço a seguir: Rua dr Ovídio Pires de Campos, 785, prédio da psiquiatria, 3º andar, ala norte, sala 12. Telefone(s) 3069 6648/ 3069 7894. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br. Poderá ser feito contato telefônico através do telefone (11) 8511 2277, disponível 24 horas por dia, que permitirá comunicar-se com psiquiatra participante da pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvida e recebimento das orientações pertinentes.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com dados de outros pacientes, sem identificar nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Após o término da pesquisa, os pacientes serão individualmente reavaliados sobre a continuidade de tratamento no ambulatório do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, e poderão ser encaminhados para outros serviços da rede pública de atenção à saúde.

Eu discuti com o meu médico sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da testemunha _____ Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo _____ Data ____ / ____ / ____

Protocolo de Registro - WCST

Observações Comportamentais _____

SITUAÇÃO DO TESTE		
Rapport	Cooperação	Esforço no Teste
☐ Excelente	☐ Excelente	☐ Excelente
☐ Bom	☐ Adequada	☐ Adequado
☐ Regular	☐ Variável	☐ Regular
☐ Ruim	☐ Resistente	☐ Variável
	☐ Não-cooperante	☐ Ruim

Sequência de Categorias: C F N C F N

1.C F N O	33.C F N O	1.C F N O	33.C F N O
2.C F N O	34.C F N O	2.C F N O	34.C F N O
3.C F N O	35.C F N O	3.C F N O	35.C F N O
4.C F N O	36.C F N O	4.C F N O	36.C F N O
5.C F N O	37.C F N O	5.C F N O	37.C F N O
6.C F N O	38.C F N O	6.C F N O	38.C F N O
7.C F N O	39.C F N O	7.C F N O	39.C F N O
8.C F N O	40.C F N O	8.C F N O	40.C F N O
9.C F N O	41.C F N O	9.C F N O	41.C F N O
10.C F N O	42.C F N O	10.C F N O	42.C F N O
11.C F N O	43.C F N O	11.C F N O	43.C F N O
12.C F N O	44.C F N O	12.C F N O	44.C F N O
13.C F N O	45.C F N O	13.C F N O	45.C F N O
14.C F N O	46.C F N O	14.C F N O	46.C F N O
15.C F N O	47.C F N O	15.C F N O	47.C F N O
16.C F N O	48.C F N O	16.C F N O	48.C F N O
17.C F N O	49.C F N O	17.C F N O	49.C F N O
18.C F N O	50.C F N O	18.C F N O	50.C F N O
19.C F N O	51.C F N O	19.C F N O	51.C F N O
20.C F N O	52.C F N O	20.C F N O	52.C F N O
21.C F N O	53.C F N O	21.C F N O	53.C F N O
22.C F N O	54.C F N O	22.C F N O	54.C F N O
23.C F N O	55.C F N O	23.C F N O	55.C F N O
24.C F N O	56.C F N O	24.C F N O	56.C F N O
25.C F N O	57.C F N O	25.C F N O	57.C F N O
26.C F N O	58.C F N O	26.C F N O	58.C F N O
27.C F N O	59.C F N O	27.C F N O	59.C F N O
28.C F N O	60.C F N O	28.C F N O	60.C F N O
29.C F N O	61.C F N O	29.C F N O	61.C F N O
30.C F N O	62.C F N O	30.C F N O	62.C F N O
31.C F N O	63.C F N O	31.C F N O	63.C F N O
32.C F N O	64.C F N O	32.C F N O	64.C F N O

Área de Escore

	Escore Bruto	Escore Padrão	Escore <i>T</i>	Percentil
Número de Ensaios Administrados				
Número Total Correto				
Número Total de Erros				
Percentual de Erros				
Respostas Perseverativas				
Percentual de Respostas Perseverativas				
Erros Perseverativos				
Percentual de Erros Perseverativos				
Erros Não-perseverativos				
Percentual de Erros Não-perseverativos				
Respostas de Nível Conceitual				
Percentual de Respostas de Nível Conceitual				

	Escore Bruto	Percentil
Número de Categorias Completadas		
Ensaio para Completar a Primeira Categoria		
Fracasso em Manter o Contexto		
Aprendendo a Aprender		

Tabela normativa

Folha de Trabalho de Aprendendo a Aprender				
Número da Categoria	Número de Ensaio	Erros	Percentagem de Erros	Escore da Diferença Percentual de Erros
1				
2				
3				
4				
5				
6				
Diferença Média				

Anexo G - Escala de Adequação Social - EAS

24

ESCALA DE ADEQUAÇÃO SOCIAL - EAS

Gostaríamos de saber como você se sentiu no seu trabalho, lazer e vida familiar nas **DUAS ÚLTIMAS SEMANAS**. Não existem respostas certas ou erradas neste questionário.

Escolha as respostas que melhor descrevam como você esteve nas duas últimas semanas.

TRABALHO FORA DE CASA

Assinale a resposta que melhor se adapte à sua condição.

Eu:

- 1- sou um trabalhador assalariado e/ou autônomo
 2- trabalho em casa sem remuneração (rendas domésticas) 3- sou estudante
 4- sou aposentado
 5- estou desempregado

Você geralmente trabalha mais de 15 horas por semana com remuneração?

1. sim 2. não

Você trabalhou nestas duas últimas semanas com remuneração?

1. sim 2. não

Assinale a resposta que melhor descreve sua situação nas **DUAS ÚLTIMAS SEMANAS**

- 1) Quantos dias de trabalho remunerado você perdeu nas duas últimas semanas?
 1. não perdi nenhum dia
 2. perdi um dia
 3. perdi cerca de metade do tempo de trabalho
 4. perdi mais da metade do tempo de trabalho, mas trabalhei pelo menos um dia
 5. não trabalhei nenhum dia
 8. estive em férias nesse período

Se você não trabalhou com remuneração em nenhum dia das duas últimas semanas, pule para a questão 7.

- 2) Você foi capaz de realizar seu trabalho nas duas últimas semanas?
 1. fiz meu trabalho muito bem
 2. fiz meu trabalho bem, porém tive algumas pequenas dificuldades
 3. necessitei de auxílio no trabalho e cerca de metade do tempo não o fiz adequadamente
 4. fiz meu trabalho de maneira inadequada na maior parte do tempo
 5. fiz meu trabalho de maneira inadequada durante o tempo todo

- 3) Você se sentiu envergonhado de seu desempenho no trabalho nas duas últimas semanas?
 1. sim 2. não

1. em nenhum momento me senti envergonhado
 2. uma ou duas vezes me senti um pouco envergonhado
 3. cerca de metade do tempo me senti envergonhado
 4. senti-me envergonhado a maior parte do tempo
 5. senti-me envergonhado o tempo todo

- 4) Você teve algum tipo de discussão com as pessoas com quem você trabalha nas duas últimas semanas?
 1. não tive nenhuma discussão e relacionei-me muito bem
 2. no geral me relacionei bem, mas tive pequenas discussões
 3. tive mais de uma discussão
 4. tive várias discussões
 5. tive discussões constantemente

- 5) Você se sentiu chateado, preocupado ou desconfortável enquanto realizava seu trabalho nas duas últimas semanas?
 1. em nenhum momento me senti assim
 2. senti-me assim uma ou duas vezes
 3. senti-me assim cerca de metade do tempo
 4. senti-me assim a maior parte do tempo
 5. senti-me assim o tempo todo

- 6) Você achou seu trabalho interessante nas duas últimas semanas?
 1. meu trabalho foi interessante praticamente o tempo todo
 2. uma ou duas vezes meu trabalho não foi interessante
 3. cerca de metade do tempo meu trabalho não foi interessante
 4. meu trabalho não foi interessante a maior parte do tempo
 5. meu trabalho não foi interessante o tempo todo

TRABALHO EM CASA

As donas de casa devem responder às questões de 7 a 12 - os demais sigam para a questão 13.

- 7) Quantos dias você realizou tarefas domésticas nas duas últimas semanas?
 1. diariamente
 2. realizei tarefas domésticas quase todos os dias
 3. realizei tarefas domésticas cerca de metade do tempo
 4. no geral não realizei tarefas domésticas
 5. fui totalmente incapaz de realizar tarefas domésticas
 8. estive ausente de casa nas duas últimas semanas

- 8) Nas duas últimas semanas, você foi capaz de realizar suas tarefas domésticas, tais como cozinhar, limpar, lavar, fazer compras, consertos caseiros, etc.?
 1. realizei as tarefas muito bem
 2. realizei as tarefas bem, porém tive pequenas dificuldades
 3. necessitei de auxílio nas tarefas e cerca de metade do tempo não as fiz adequadamente
 4. fiz minhas tarefas de maneira inadequada na maior parte do tempo
 5. fiz minhas tarefas de maneira inadequada o tempo todo

- 9) Você se sentiu envergonhado(a) de seu desempenho nas tarefas domésticas, nas duas últimas semanas?
 1. em nenhum momento me senti envergonhado(a)
 2. uma ou duas vezes me senti um pouco envergonhado(a)
 3. cerca de metade do tempo me senti envergonhado(a)
 4. senti-me envergonhado(a) a maior parte do tempo
 5. senti-me envergonhado(a) o tempo todo

- 10) Você teve algum tipo de discussão com vendedores, comerciantes ou vizinhos, nas duas últimas semanas?
 1. não tive nenhuma discussão e relacionei-me muito bem
 2. no geral me relacionei bem, mas tive pequenas discussões
 3. tive mais de uma discussão
 4. tive várias discussões
 5. tive discussões constantemente

- 11) Você se sentiu incomodado(a) com o seu trabalho doméstico, nas duas últimas semanas?
 1. em nenhum momento me senti incomodado(a)
 2. senti-me incomodado(a) uma ou duas vezes
 3. senti-me incomodado(a) cerca de metade do tempo
 4. senti-me incomodado(a) a maior parte do tempo
 5. senti-me incomodado(a) o tempo todo

- 12) Você achou seu trabalho doméstico interessante, nas duas últimas semanas?
 1. meu trabalho foi interessante na maior parte do tempo
 2. uma ou duas vezes meu trabalho não foi interessante
 3. cerca de metade do tempo meu trabalho não foi interessante
 4. meu trabalho não foi interessante a maior parte do tempo
 5. meu trabalho não foi interessante o tempo todo

ESTUDANTES

Responda às questões de 13 a 18 se você frequenta escola por meio período ou mais. Caso contrário, pule para a questão 19.

Quanto tempo você permanece na escola?

1. período integral
2. mais que meio período
3. meio período

Assinale a resposta que melhor descreve sua situação nas últimas duas semanas.

13) Quantos dias de aula você perdeu nas duas últimas semanas?

1. não perdi nenhum dia
2. perdi poucos dias de aula
3. perdi cerca de metade do tempo de aula
4. perdi mais da metade do tempo de aula
5. não fui à escola nenhum dia
8. estive de férias nesse período

14) Você foi capaz de realizar suas tarefas escolares nas duas últimas semanas?

1. fiz minhas tarefas muito bem
2. fiz minhas tarefas, porém tive pequenas dificuldades
3. necessitei de ajuda nas minhas tarefas e cerca de metade do tempo não as fiz adequadamente
4. fiz minhas tarefas de maneira inadequada a maior parte do tempo
5. fiz minhas tarefas de maneira inadequada o tempo todo

15. Você se sentiu envergonhado(a) de seu desempenho escolar nas duas últimas semanas?

1. em nenhum momento me senti envergonhado(a)
2. uma ou duas vezes me senti envergonhado(a)
3. cerca de metade do tempo me senti envergonhado(a)
4. senti-me envergonhado(a) a maior parte do tempo
5. senti-me envergonhado(a) o tempo todo

16. Você teve algum tipo de discussão com pessoas ligadas à escola nas duas últimas semanas?

1. não tive nenhuma discussão e relacionei-me muito bem
2. no geral me relacionei bem, mas tive pequenas discussões
3. tive mais de uma discussão
4. tive várias discussões
5. tive discussões constantemente
8. não se aplica, não frequentei a escola nesse período

17. Você teve algum aborrecimento na escola nas duas últimas semanas?

1. em nenhum momento senti-me aborrecido(a)
2. senti-me aborrecido(a) uma ou duas vezes
3. senti-me aborrecido(a) cerca de metade do tempo
4. senti-me aborrecido(a) a maior parte do tempo
5. senti-me aborrecido(a) o tempo todo
8. não se aplica, não frequentei a escola nesse período

18. Você achou suas tarefas escolares interessantes nas duas últimas semanas?

1. minhas tarefas escolares foram interessantes o tempo todo
2. uma ou duas vezes minhas tarefas escolares não foram interessantes
3. cerca de metade do tempo minhas tarefas escolares não foram interessantes
4. no geral, minhas tarefas escolares não foram interessantes a maior parte do tempo
5. minhas tarefas escolares não foram interessantes o tempo todo

LAZER

Todos devem responder às questões de 19 a 27

Assinale a resposta que melhor descreve sua situação nas últimas duas semanas.

19) Quantos amigos você viu ou conversou ao telefone nas duas últimas semanas?

1. nove ou mais amigos
2. cinco a oito amigos
3. dois a quatro amigos
4. um amigo
5. nenhum amigo

20) Você foi capaz de conversar sobre seus sentimentos e problemas com pelo menos um amigo nas duas últimas semanas?

1. posso sempre falar sobre meus sentimentos
2. no geral, posso falar sobre meus sentimentos
3. consegui falar sobre meus sentimentos cerca de metade do tempo
4. O com frequência não consegui falar sobre meus sentimentos
5. em nenhum momento consegui falar sobre meus sentimentos
8. não se aplica, não tenho amigos

21) Nas duas últimas semanas, quantas vezes você saiu socialmente com outras pessoas? Por exemplo, visitou amigos, foi ao cinema, a restaurantes, à igreja, convidou amigos para sua casa?

1. mais de três vezes
2. três vezes
3. duas vezes
4. uma vez
5. nenhuma vez

22) Quanto tempo você dedicou a suas atividades de lazer, nas duas últimas semanas? Por exemplo, esportes, leitura, ouvir música, etc.

1. dediquei a maior parte do tempo livre ao lazer praticamente todos os dias
2. dediquei parte do tempo livre ao lazer em alguns dias
3. dediquei pouco tempo livre ao lazer
4. no geral, não dediquei nenhum tempo ao lazer, mas assisti à televisão
5. não dediquei nenhum tempo ao lazer, nem assisti à televisão

23) Você teve algum tipo de discussão com seus amigos nas duas últimas semanas?

1. não tive nenhuma discussão e relacionei-me muito bem
2. no geral me relacionei bem, mas tive pequenas discussões
3. tive mais de uma discussão
4. tive várias discussões
5. tive discussões constantes
8. não se aplica, não tenho amigos

24) Se seus sentimentos foram feridos ou se você foi ofendido por um amigo durante as duas últimas semanas, quanto isso o afetou?

1. isso não me afetou ou não aconteceu
2. superei em poucas horas
3. superei em poucos dias
4. superei em uma semana
5. vai levar meses até que eu me recupere
8. não se aplica, não tenho amigos

25. Você se sentiu tímido(a) ou desconfortável quando em companhia de outras pessoas nas duas últimas semanas?

1. sempre me senti confortável
2. algumas vezes me senti desconfortável, mas relaxei depois de pouco tempo
3. senti-me desconfortável cerca de metade do tempo
4. no geral me senti desconfortável
5. senti-me desconfortável o tempo todo
8. não se aplica, não estive com outras pessoas

26. Você se sentiu solitário(a) e desejando ter mais amigos durante as duas últimas semanas?

1. não me senti solitário(a)
2. senti-me solitário(a) algumas vezes
3. senti-me solitário(a) cerca de metade do tempo
4. no geral me senti solitário(a)
5. o tempo todo me senti solitário(a) e desejando ter mais amigos

27. Você se sentiu aborrecido (a) em seu tempo livre durante as duas últimas semanas?
1. nunca me senti aborrecido(a)
 2. no geral não me senti aborrecido(a)
 3. senti-me aborrecido(a) cerca de metade do tempo
 4. no geral me senti aborrecido(a)
 5. senti-me aborrecido(a) o tempo todo

Você é solteiro, separado ou divorciado e não mora com um parceiro sexual?

1. SIM, responda às questões 28 e 29
2. NÃO, pule para a questão 30

28. Quantas vezes você teve um encontro com intenções amorosas nas duas últimas semanas?
1. mais de três vezes
 2. três vezes
 3. duas vezes
 4. uma vez
 5. nenhuma vez

- 29) Você se interessou por ter encontros amorosos nas duas últimas semanas? Se você não os teve, gostaria de tê-los tido?
1. interessei-me por encontros o tempo todo
 2. a maior parte do tempo me interessei por encontros
 3. cerca de metade do tempo me interessei por encontros
 4. não me interessei por encontros a maior parte do tempo
 5. estive totalmente desinteressado por encontros

FAMÍLIA

Responda às questões de 30 a 37 sobre seus pais, irmãos, irmãs, cunhados, sogros e crianças que não moram em sua casa.

Você teve em

contato com algum deles nas duas últimas semanas?

1. SIM, responda às questões de 30 a 37
2. NÃO, pule para a questão 36

30. Você teve algum tipo de discussão com seus parentes nas duas últimas semanas?
1. relacionamo-nos bem o tempo todo
 2. no geral nos relacionamos bem, mas tive pequenas discussões
 3. tive mais de uma discussão com pelo menos um parente
 4. tive várias discussões
 5. tive discussões constantemente

- 31) Você foi capaz de conversar sobre seus sentimentos e problemas com pelo menos um parente nas duas últimas semanas?
1. posso sempre falar sobre meus sentimentos com pelo menos um parente
 2. no geral posso falar sobre meus sentimentos
 3. consegui falar sobre meus sentimentos cerca de metade do tempo
 4. com frequência não consegui falar sobre meus sentimentos
 5. nunca consegui falar sobre meus sentimentos

- 32) Você evitou contato com seus familiares nas duas últimas semanas?
1. procurei meus familiares regularmente
 2. procurei algum familiar pelo menos uma vez
 3. esperei que meus familiares me procurassem
 4. evitei meus familiares, mas eles me procuraram
 5. não tenho contato com nenhum familiar

- 33) Você dependeu de seus familiares para obter ajuda, conselhos, dinheiro ou afeto nas duas últimas semanas?
1. em nenhum momento preciso ou dependo deles
 2. no geral não dependi deles
 3. dependi deles cerca de metade do tempo
 4. dependo deles a maior parte do tempo
 5. dependo completamente de meus familiares

- 34) Você quis contrariar seus familiares a fim de provocá-los nas duas últimas semanas?
1. não quis contrariá-los
 2. uma ou duas vezes quis contrariá-los
 3. quis contrariá-los cerca de metade do tempo
 4. quis contrariá-los a maior parte do tempo
 5. eu os contrariei o tempo todo

- 35) Você se preocupou, sem nenhuma razão, com coisas que pudessem acontecer a seus familiares nas duas últimas semanas?
1. não me preocupei sem razão
 2. preocupei-me uma ou duas vezes
 3. preocupei-me cerca de metade do tempo
 4. preocupei-me a maior parte do tempo
 5. preocupei-me o tempo todo
 8. não se aplica, não tenho familiares

TODOS respondem às questões 36 e 37, mesmo que não tenham familiares.

- 36) Nas últimas semanas, você achou que decepcionou ou foi injusto(a) com seus familiares?
1. não achei que os decepcei em nada
 2. no geral não achei que os decepcei
 3. cerca de metade do tempo achei que os decepcei
 4. a maior parte do tempo achei que os decepcei
 5. o tempo todo achei que os decepcei

- 37) Em algum momento nas últimas duas semanas você achou que seus familiares o decepcionaram ou foram injustos com você?
1. em nenhum momento achei que eles me decepcionaram
 2. no geral achei que eles não me decepcionaram
 3. cerca de metade do tempo achei que eles me decepcionaram
 4. a maior parte do tempo achei que eles me decepcionaram
 5. tenho muita mágoa porque eles me decepcionaram

Você mora com seu cônjuge ou está morando com um parceiro sexual?

1. SIM, responda às questões de 38 a 46
2. NÃO, pule para a questão 47

- 38) Você teve algum tipo de discussão com seu companheiro(a) nas duas últimas semanas?
1. não tivemos nenhuma discussão e relacionamo-nos muito bem
 2. no geral nos relacionamos bem, mas tivemos pequenas discussões
 3. tivemos mais de uma discussão
 4. tivemos várias discussões
 5. tivemos discussões constantemente

- 39) Você foi capaz de conversar sobre seus sentimentos e problemas com seu companheiro(a) nas duas últimas semanas?
1. pude sempre falar sobre meus sentimentos livremente
 2. no geral pude falar sobre meus sentimentos
 3. consegui falar sobre meus sentimentos cerca de metade do tempo
 4. com frequência não consegui falar sobre meus sentimentos
 5. em nenhum momento consegui falar sobre meus sentimentos

- 40) Você exigiu que as coisas em casa fossem feitas do seu jeito nas duas últimas semanas?
1. eu não insisti para que as coisas fossem feitas do meu jeito
 2. no geral eu não insisti para que as coisas fossem feitas do meu jeito
 3. cerca de metade do tempo eu insisti para que as coisas fossem feitas do meu jeito
 4. no geral eu insisti para que as coisas fossem feitas do meu jeito
 5. o tempo todo eu insisti para que as coisas fossem feitas do meu jeito

- 41) Você sentiu que seu companheiro(a) foi autoritário com você ou ficou "pegando no seu pé" nas duas últimas semanas?
1. quase nunca
 2. de vez em quando
 3. cerca de metade do tempo
 4. a maior parte do tempo
 5. o tempo todo

- 42) Você se sentiu dependente de seu companheiro(a) nas duas últimas semanas?
1. senti-me independente
 2. no geral me senti independente
 3. senti-me um tanto dependente
 4. no geral me senti dependente
 5. dependi de meu companheiro(a) para tudo

27

43) Como você se sentiu em relação a seu companheiro(a) nas duas últimas semanas?

- 1- senti afeto o tempo todo
- 2- no geral senti afeto
- 3- cerca de metade do tempo senti afeto e cerca de metade do tempo senti desagrado
- 4- no geral senti desagrado
- 5- senti desagrado o tempo todo

44) Quantas vezes você e seu companheiro(a) tiveram relações sexuais?

- 1- mais de duas vezes por semana
- 2- uma ou duas vezes por semana
- 3- uma vez a cada duas semanas
- 4- menos de uma vez a cada duas semanas, mas pelo menos uma vez no último mês
- 5- nenhuma vez no último mês ou mais

45) Você teve algum problema durante relações sexuais, tal como dor, nas duas últimas semanas?

- 1- nenhum
- 2- uma ou duas vezes
- 3- cerca de metade das vezes
- 4- a maior parte das vezes
- 5- todas as vezes
- 8- não se aplica, não tive relações sexuais nas duas últimas semanas

46) Como você se sentiu quanto às relações sexuais nas duas últimas semanas?

- 1- senti prazer todas as vezes
- 2- no geral senti prazer
- 3- senti prazer cerca de metade das vezes
- 4- no geral não senti prazer
- 5- não senti prazer nenhuma das vezes

FILHOS

Nas duas últimas semanas, estiveram morando com você filhos solteiros, adotivos ou enteados?

- 1- SIM, responda às questões de 47 a 50
- 2- NÃO, pule para a questão 51

47) Você tem se interessado(a) pelas atividades de seus filhos, escola, lazer, durante as duas últimas semanas?

- 1- interessei-me e estive ativamente envolvido(a) o tempo todo
- 2- no geral me interessei e estive envolvido(a)
- 3- cerca de metade do tempo interessei-me
- 4- no geral não me interessei
- 5- estive desinteressado(a) o tempo todo

48) Você foi capaz de conversar e ouvir seus filhos nas duas últimas Semanas? (crianças maiores de 2 anos)

- 1- sempre consegui comunicar-me com eles no geral consegui
- 2- comunicar-me comeles
- 3- cerca de metade das vezes consegui comunicar-me com eles
- 4- no geral não consegui comunicar-me com eles
- 5- não consegui comunicar-me com eles
- 8- não se aplica, não tenho filhos maiores de 2 anos

49) Como você se relacionou com seus filhos nas duas últimas semanas?

- 1- não tive nenhuma discussão e relacionei-me muito bem
- 2- no geral me relacionei bem, mas tive pequenas discussões
- 3- tive mais de uma discussão
- 4- tive várias discussões
- 5- tive discussões constantemente

50) Como você se sentiu em relação a seus filhos nas duas últimas semanas?

- 1- senti afeto o tempo todo
- 2- no geral senti afeto
- 3- cerca de metade do tempo senti afeto
- 4- no geral não senti afeto
- 5- em nenhum momento senti afeto

VIDA FAMILIAR

Você já foi casado, viveu com um parceiro sexual ou teve filhos?

- 1- SIM, responda às questões de 51 a 53
- 2- NÃO, pule para a questão 54

51) Você se preocupou com seu companheiro(a) ou com algum de seus filhos sem nenhuma razão nas duas últimas semanas, mesmo não estando morando juntos atualmente?

- 1- não me preocupei
- 2- preocupei-me uma ou duas vezes
- 3- preocupei-me cerca de metade do tempo
- 4- preocupei-me a maior parte do tempo
- 5- preocupei-me o tempo todo
- 8- não se aplica, não tenho companheiro ou filhos vivos

52) Em algum momento nas duas últimas semanas você achou que decepcionou o seu parceiro ou algum de seus filhos?

- 1- não achei que os decepceionei em nada
- 2- no geral não senti que os decepceionei
- 3- cerca de metade do tempo achei que os decepceionei
- 4- a maior parte do tempo achei que os decepceionei
- 5- eu os decepceionei completamente

53) Em algum momento nas duas últimas semanas você achou que seu companheiro ou algum de seus filhos o decepcionaram?

- 1- em nenhum momento achei que eles me decepcionaram
- 2- no geral achei que eles não me decepcionaram
- 3- cerca de metade do tempo achei que eles me decepcionaram
- 4- no geral achei que eles me decepcionaram
- 5- tenho muita mágoa porque eles me decepcionaram

SITUAÇÃO FINANCEIRA

Todos respondam à questão 54

54) Você teve dinheiro suficiente para suprir suas necessidades e as de sua família nas duas últimas semanas?

- 1- tive dinheiro suficiente para as necessidades básicas
- 2- no geral tive dinheiro suficiente, porém com pequenas dificuldades
- 3- cerca de metade do tempo tive dificuldades financeiras, porém não precisei pedir dinheiro emprestado
- 4- no geral não tive dinheiro suficiente e precisei pedir dinheiro emprestado
- 5- tive sérias dificuldades financeiras

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 1998;32(3):171-81.

Addington J, Saeedi H, Addington D. Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *Br J Psychiatry.* 2006;189:373-8

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature.* 1994;372(6507):669-72.

Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11(2):231-9.

Allain P, Havet-Thomassin V, Verny C, Gohier B, C Lancelot, Besnard J, L Fasotti, Le Gall D. Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology.* 2011;25(6):741-51.

Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van Gorp W, Mintz J. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res.* 2008;157(1-3):289-93.

Amini H, Sharifi V. Quality of life in bipolar type I disorder in a one year follow-up. *Depress Res Treat.* 2012; 2012:860745.

APA - American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

APA - American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38(6):771-85.

Atkinson AP, Adolphs R. The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1571):1726-38.

Balanza-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognition in bipolar disorders--a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(1):87-96.

Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*. 2002;16(1):84-91.

Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001;3(3):106-50.

Berg EA. A simple objective test for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*. 1948;39:15-22.

Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;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.* 2009;113(1-2):1-20.

Bourne C, Aydemir Ö, Balanza-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martinez-Arán A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(3):149-62.

Bozikas VP, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis MH. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;91(1):53-6.

Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, Lunsford JR, Horsey SE, Reising MM, Thomas LA, Fromm SJ, Towbin K, Pine DS, Leibenluft E. Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2010;167(1):61-9.

Bryson G, Bell M, Lysaker P. Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Res.* 1997;71(2):105-13.

Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(11):1499-504.

Campos RN, Costa LF, Bio DS, Soeiro de Souza MG, Garcia CR, Demétrio FN, Moreno DH, Moreno RA. LICAVAL: combination therapy in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Trials*. 2010;11:72.

Corden B, Critchley HD, Skuse D, Dolan RJ. Fear recognition ability predicts differences in social cognitive and neural functioning in men. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(6):889-97.

Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):720-7.

Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 2006;32 Suppl 1:S44-S63.

Damásio AR. O erro de Descartes. Emoção, razão e cérebro humano. São Paulo: Editora Schwarcz (Companhia das Letras); 1994. 330 p.

David DP, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Bio DS. Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls. *J Affect Disord*. 2014 Jan; 152-154:288-94.

Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci*. 1992;15:353-75.

Denicoff KD, Ali SO, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Duncan CC, Connell EG, Post RM. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1999 Nov;56(1):67-73.

Derntl B, Seidel EM, Kryspin-Exner I, Hasmann A, Dobmeier M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Br J Clin Psychol*. 2009;48(Pt 4):363-75.

Dias VV, Brissos S, Frey BN, Kapczinski F. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;110(1-2):75-83.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2004;55(1):54-8.

Di Marzo S, Giordano A, Pacchiarotti I, Colom F, Sanchez-Moreno J, Vieta E. The impact of the number of episodes on the outcome of bipolar disorder. *Eur J Psychiat.* 2006;20(1):21-8.

Duncan J, Johnson R, Swales M, Frees C. Frontal lobe deficits after head injury: unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsychology*, 1997;14(5):713-41.

Ekman P, Friesen WV. *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1976.

Erickson K, Schulkin J. Facial expressions of emotion: a cognitive neuroscience perspective. *Brain Cogn.* 2003;52(1):52-60.

Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):573-88.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I-I/P Version 2.0)*. New York, NY: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1996.

Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.

Fulford D, Peckham AD, Johnson K, Johnson SL. Emotion perception and quality of life in bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2014;152-154:491-7.

Gazalle FK, Andreazza AC, Ceresér KM, Hallal PC, Santin A, Kapczinski F. Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005;86(2-3):313-6.

Gazalle FK, Hallal PC, Andreazza AC, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Weyne F, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Manic symptoms and quality of life in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007;153(1):33-8.

Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Facial affect recognition in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(4):623-32.

Gil R. *Neuropsicologia*. 2a ed. São Paulo, SP: Santos Editora; 2002.

Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(11):985-91.

Goldberg JF, Garno JL, Harrow M. Long-term remission and recovery in bipolar disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(6):456-61.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2007.

Gorenstein C, Andrade L, Moreno RA, Bernik MA, Nicastrí S, Cordás TA, Camargo AP. Escala de auto-avaliação de adequação social: validação da versão em língua portuguesa. In: Gorenstein C, Andrade L, Zuardi AW. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos; 2000. p.401-414.

Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol*. 1948;38(4):404-11.

Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):29-42.

Guyer AE, McClure EB, Adler AD, Brotman MA, Rich BA, Kimes AS, Pine DS, Ernst M, Leibenluft E. Specificity of facial expression labeling deficits in childhood psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(9):863-71.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Harmer CJ, Grayson L, Goodwin GM. Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):298-304.

Hassel S, Almeida JR, Frank E, Versace A, Nau SA, Klein CR, Kupfer DJ, Philips ML. Prefrontal cortical and striatal activity to happy and fear faces in bipolar disorder is associated with comorbid substance abuse and eating disorder. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):19-27.

Heaton RK. A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1981.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: manual revisado e ampliado; adaptação. Padronização brasileira Jurema Alcides Cunha. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

Hirschfeld RM. Bipolar depression: the real challenge. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14 Suppl 2:S83-8.

Hoertnagl CM, Muehlbacher M, Biedermann F, Yalcin N, Baumgartner S, Schwitzer G, Deisenhammer EA, Hausmann A, Kemmler G, Benecke C, Hofer A. Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):537-44.

Horan WP, Foti D, Hajcak G, Wynn JK, Green MF. Intact motivated attention in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Schizophr Res*. 2012;135(1-3):95-9.

Ishak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):6-18.

Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;192(3):197-201.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(12):1322-30.

Kandel E, Schwartz J, Jessel T. Principles of Neural Science. New York: MacGraw-Hill; 2000. Chapter 50.

Kapczinski NS, Martínez-Arán A, Peuker ACWB, Narvaez JCM, Font CT, Pascual EV. Funções cognitivas no transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J. (Orgs) et al. Transtorno Bipolar: teoria e clínica. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.102-27.

Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry*. 2007;52(3):175-181.

Kessler RC, Foster CL, Saunders WB, Stang PE. Social consequences of psychiatric disorders, I: Educational attainment. *Am J Psychiatry*. 1995;152(7):1026-32.

Kessler R, Chiu W, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.

Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):1009-19.

Kohler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res*. 2011;188(3):303-9.

Kurtz MM, Gerraty MT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551-62.

Lagopoulos J, Malhi G. Impairments in “top-down” processing in bipolar disorder: a simultaneous fMRI-GSR study. *Psychiatry Res*. 2011;192(2):100-8.

Lahera G, Ruiz-Murugarren S, Iglesias P, Ruiz-Bennasar C, Herreria E, Montes JM, Fernandez-Liria A. Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(2):135-141.

Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155(1):19-26.

Ledoux JE. Emotion, Memory and the Brain. *Sci Am.* 1994;270(6):50-7.

LeDoux JE. Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol.* 1995;46:209-35.

Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry.* 2002;159(2):302-4.

Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore ET. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. *Psychol Med.* 2004;34(5):795-802.

Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3^a ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 2007a;9(1-2):114-25.

Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R, Ketter T. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007b;9(4):345-57.

Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, e colaboradores. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 46-197.

Mandal MK, Pandey R, Prasad AB. Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):399-412.

Martinez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000;69(1):2-18.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004a;161(2):262-70.

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

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sánchez-Moreno J, Salamero M. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology.* 2002; 46 Suppl 1:16-21.

Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res.* 2011;189(3):379-384.

Marwick K, Hall J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull.* 2008;88(1):43-58.

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

Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2006;2:199-235.

Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med.* 2013; 43(6):1187-96.

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;87(2-3):231-41.

Moreno RA, Moreno HD. Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar. São Paulo: Segmento Farma; 2008.

Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med.* 1999;29(6):1307-21.

Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996;274(5288):740-3.

Namjoshi MA, Buesching DP. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. *Qual Life Res.* 2001;10(2):105-15. Review.

Newman CF. A cognitive perspective on resistance in psychotherapy. *J Clin Psychol.* 2002;58(2):165-74.

Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 5:43-52.

- Orley J, Saxena S, Herrman H. Quality of life and mental illness. Reflections from the perspective of the WHOQOL. *Br J Psychiatry*. 1998;172:291-3.
- Pavuluri MN, Passarotti AM, Harral EM, Sweeney JA. An fMRI study of the neural correlates of incidental versus directed emotion processing in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(3):308-19.
- Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull*. 1997;121(1):114-32.
- Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):408-11.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorders: a review. *J Affect Disord*. 2002;72(3):209-26.
- Rich BA, Grimley ME, Schmajuk M, Blair KS, Blair RJ, Leibenluft E. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev Psychopathol*. 2008;20:529-46.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN; Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1-3):105-15.
- Rocca CC, Heuvel Ev, Caetano SC, Lafer B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(2):171-80.
- Rocca CC, Lafer B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(3):226-37.
- Rodríguez L, de la Vega I, Torrijos S, Barabash A, Ancín I, Peláez JC, López-Ibor JJ, Cabranes JA. A study of verbal memory in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(5):257-65.

Roso MC, Moreno RA, Moreno DH. Aspectos psicossociais da terapêutica. In: Moreno RA, Moreno DH (org.). Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar. São Paulo: Segmento Farma; 2005. p.383-405.

Rossi S, Cappa SF, Babiloni C, Pasqualetti P, Miniussi C, Carducci F, Babiloni F, Rossini PM. Prefrontal [correction of Prefontal] cortex in long-term memory: an "interference" approach using magnetic stimulation. *Nat. Neurosci.* 2001;4(9):948-52.

Saarni SI, Viertiö S, Perälä J, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J. Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders. *Br J Psychiatry.* 2010;197(5):386-94.

Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):213-23.

Salovey P, Grewal D. The science of emotional intelligence. *Curr Dir Psychol Sci.* 2005;14(6):281-5.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom.* 2009;78(5):285-97.

Scott L. Wisconsin printer, provider form unusual healthcare partnership. *Mod Healthc.* 1995;25(42):28.

Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord.* 2005; 7(2):159-65.

Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, Zalta AK, Chow CW, Fischmann D, Demopulos CM, Nierenberg AA, Otto MW. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;97(1-3):91-9.

Soeiro-de-Souza MG, Machado-Vieira R, Soares Bio D, Do Prado CM, Moreno RA. COMT polymorphisms as predictors of cognitive dysfunction during manic and mixed episodes in bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2012; 14(5):554-64.

Spren O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Oxford: Oxford University Press; 1998.

Subero MM, Berk L, Dodd S, Kulkarni J, De Castella A, Fitzgerald PB, Berk M. To a broader concept of remission: rating the health-related quality of life in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(2):673-6.

Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med.* 2006;36(12):1799-809.

Suslow T, Roesler C, Ohrmann P, Arolt V. Detection of facial expressions of emotions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;64(2-3):137-45.

Tonelli HA. Processamento cognitivo “Teoria da Mente” no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(4):369-74.

Torrent C, Martinez-Arán A, del Mar Bonnin C, Reinares M, Daban C, Solé B, Rosa AR, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Salamero M, Vieta E. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):e899-905.

Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;434:17-26.

van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):41-6.

Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Engh JA, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Andreasen OA. The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(4):263-70.

Venn H, Gray JM, Montagne B, Murray LK, Michael Burt D, Frigerio E, Perret DI, Young AH. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6(4):286-93.

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

Weissman MM, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(9):1111-5.

Yathan LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martínez-Arán A, Dittmann S, Goldberg JF, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KNR. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord.* 2010;12(4):351-63.

Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.* 2004;6(5):379-85.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.

Young AW, Perrett D, Calder AJ, Sprengelmeyer R, Ekman P. Facial expressions of emotion: Stimuli and Tests (FEEST). Bury St. Edmunds, UK:Thames Valley Test Company; 2002.

Yudofsky SC, Hales RE. *Compêndio de neuropsiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.

Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 2):237-48.

Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME; Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) Investigators. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry*. 2006;47(3):161-8.

Zimmerman M, Sheeran T, Young D. The Diagnostic Inventory for Depression: a self-report scale to diagnose DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychol*. 2004;60(1):87-110.

Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*. 2001;102(1):9-20.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Abrams R, Redfield J, Taylor MA. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *Br J Psychiatry*. 1981;139:190-4.

Balanza-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(8):1426-38.

Butler M, Retzlaff P, Vanderploeg R. Neuropsychological test usage. *Prof Psychol Res Pr*. 1991;22:510-21.

Capovilla AGS. Contribuições da neuropsicologia cognitiva e da avaliação neuropsicológica à compreensão do funcionamento cognitivo humano. *Cad Psicopedag*. 2007;6(11):10-5.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, MacDonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):162-8.

Chen C, Lennox B, Jacob R, Calder A, Lupson V, Bisbrown-Chippendale R, Suckling J, Bullmore E. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006;59(1):31-9.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313-9.

Cools R, Robbins TW. Chemistry of the adaptive mind. *Philos Trans A Math Pshys Eng Sci.* 2004;362(1825):2871-88.

Couture M, Tremblay S. Exploring the characteristics of the visuospatial Hebb repetition effect. *Mem Cognit.* 2006;34(8):1720-9.

Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):813-29.

Dubovsky SL, Dubovsky AN. Transtornos do humor. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Ekman P, Friesen WV. Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol.* 1971;17(2):124-9.

Elgie R, Morselli PL. Social Functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):144-57.

Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effect of convulsivants. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 14:27-33.

Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45(5):639-46.

Haldane M, Frangou S. Maudsley Bipolar Disorder Project: insights sobre o papel do córtex pré-frontal em pacientes com transtorno de humor tipo I. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul [online].* 2005;27(3):241-250.

Hassel S, Almeida JR, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord.* 2008;10(8):916-27.

Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):93-102.

Jaeger J, Vieta E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):1-2.

Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18(6):595-605.

Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, Endicott J, Coryell W, Kunovac JL, Mueller TI, Rice JP, Keller MB. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000a;57(4):375-380.

Judd LL, Paulus M, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller TI, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry.* 2000b;157(9):1501-4.

Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(4):386-94.

Kéri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med*. 2001;31(5):915-922.

Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*. 2003;73(3):261-9.

Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med*. 1998;28(5):1027-38.

Kieseppä T, Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Van Erp T, Glahn D, Cannon TD, Partonen T, Kaprio J, Lönngqvist J. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med*. 2005;35(2):205-15.

Lewis S, Thoma RJ, Lanoue MD, Miller GA, Heller W, Edgar C, Huang M, Weisend MP, Irwin J, Paulson K, Cañive JM. Visual processing of facial affect. *Neuroreport*. 2003;14(14):1841-5.

Lezak MD. Neuropsychological assessment. 4^a ed. New York: Oxford University Press, 2004.

Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1981.

Luria AR. Higher cortical functions in man. 2nd ed.. New York: Basic Books; 1980.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Sánchez-Moreno J. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom*. 2005;74(5):295-302.

- Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabarés-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors, *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):103-13.
- McDowell I, Newell C. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires.* 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1078-86.
- Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, Sahakian BJ. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med.* 2001a;31(4):676-93.
- Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychological of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2001b;178(Suppl 41):S120-7.
- Premack D. Human and animal cognition: continuity and discontinuity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(35):13861-7.
- Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 2006;8(2):103-16.
- Rosenberg E. Levels of analysis and the organization of affect. *Rev Gen Psychol.* 1998;2(3):242-270.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord.* 2005;7(3):216-35.

Stein RA, Strickland TL. A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Arch Clin Neuropsychol*. 1998;13(3):259-84.

Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord*. 2008;109(3):286-99.

Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:32-40.

Thompson PJ. Antidepressants and memory. *Hum Psychopharmacol*. 1991;6:79-90.

Vauth R, Rüsç N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2004;128(2):155-65.

Weissman MM, Prusoff BA, Thompson WD, Harding PS, Myers JK. Social adjustment by self-report in a community sample and in psychiatric outpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1978;166(5):317-26.

Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord*. 2009;11(2):113-25.

Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord*. 2006;92(1):125-31.

Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord.* 2008; 10(1 Pt 2):194-214.