

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA



**AVALIAÇÃO DA TOMADA DE DECISÃO ATRAVÉS DO JOGO
DO ULTIMATO NO TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Pedro Domingues Goi

Orientador: Flávio Pereira Kapczinski

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA



Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DA TOMADA DE DECISÃO ATRAVÉS DO JOGO
DO ULTIMATO NO TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

PEDRO DOMINGUES GOI

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Flávio Pereira Kapczinski

Porto Alegre, Brasil, 2011

G615a **Goi, Pedro Domingues**

Avaliação da tomada de decisão através do jogo do ultimato no transtorno do humor bipolar / Pedro Domingues Goi ; orient. Flávio Pereira Kapczinski. – 2011.

78 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Transtorno bipolar 2. Tomada de decisões 3. Teoria do jogo

4. Transtornos de estresse traumático I. Kapczinski, Flávio Pereira

II. Título.

NLM: WM 207

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Para Goi, Catia, Julia e Silvia

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Flávio Kapczinski, e sua imensa capacidade de acolher e agregar;

À Márcia Kauer-Sant'Anna, fonte de apoio e estímulo constantes;

Ao Angelo Cunha e todos os professores de Santa Maria, pela força que sempre deram;

À Elisa Brietzke e à Miréia Sulzbach, pela parceria e pelas contribuições valiosíssimas;

À Keila Ceresér, à Clarissa Gama e ao Maurício Kunz, pela amizade, companheirismo e compreensão em todos os momentos;

Ao PPG-Psiquiatria e à CAPES, pelo incentivo;

Aos Pacientes e Voluntários, pela compreensão da importância da participação;

E a todos os colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular, bolsistas e residentes que sempre estiveram dispostos a ajudar.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	10
APRESENTAÇÃO	12
1. INTRODUÇÃO	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1. Prejuízo cognitivo no TB	17
2.2. Prejuízo cognitivo e trauma infantil no TB	17
2.3. O estudo da tomada de decisão	18
2.4. O Jogo do Ultimato	19
2.5. Bases biológicas da punição altruística	22
2.6. Tomada de decisão e a neurobiologia do TB	24
3. JUSTIFICATIVA	26
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo Geral	27
4.2. Objetivos Específicos	27
5. Aspectos Éticos	28
6. ARTIGO	29
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS	56
ANEXOS	60

ABREVIATURAS E SIGLAS

BDNF: do inglês, Brain-derived Neurotrophic Factor, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BIS: do inglês, Barrat Impulsiveness Scale, Escala de Impulsividade de Barratt

CPFDL: Córtex pré-frontal dorso-lateral

CPFVM: Córtex pré-frontal ventro-medial

CTQ: do inglês, Childhood Trauma Questionnaire, Questionário sobre Traumas na Infância

fMRI: do inglês, functional Magnetic Resonance Image, Imagem de Ressonância Magnética Funcional

HAM-D: do inglês, Hamilton Depression Rating Scale 17 items, Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton de 17 itens

OR: do inglês, Odds Ratio, Razão de Chances

SCID-I: do inglês, Structured Clinical Interview for Axis I Disorders, Entrevista clínica estruturada para transtornos de eixo I

SPSS: do inglês, Statistical Package for Social Sciences, Pacote Estatístico para as Ciências Sociais

TB: Transtorno Bipolar

JU: Jogo do Ultimato

YMRS: do inglês, Young Mania Rating Scale, Escala de Avaliação de Mania de Young

RESUMO

Contexto: O Transtorno Bipolar (TB) frequentemente está associado a um curso crônico e altamente incapacitante, com comprometimento das funções cognitivas e sociais. O prejuízo funcional no TB pode estar associado a um prejuízo nos processos de tomada de decisão. Ainda que o déficit cognitivo esteja bem documentado no TB, a avaliação de funções cognitivas específicas como a tomada de decisão econômica e a punição altruística ainda não foram bem estudadas. Nesse contexto, o Jogo do Ultimato (JU) é um teste único na avaliação da cognição social por compreender a avaliação da punição altruística, a qual é um importante mecanismo de adaptação social, funcional e do comportamento econômico.

Objetivos: Avaliar o padrão de respostas ao JU e o comportamento de punição altruística em uma amostra de pacientes com TB e em controles saudáveis, além dos fatores clínicos e sociodemográficos associados aos diferentes padrões de resposta ao jogo.

Métodos: Vinte e oito pacientes com diagnóstico de TB, eutímicos, e vinte e oito controles saudáveis foram avaliados utilizando o JU em um estudo comparativo. Todos os participantes do estudo fizeram o papel de respondedores no JU, recebendo ofertas injustas previamente estabelecidas. Os sintomas depressivos e maníacos foram avaliados através da Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D) e da Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS), respectivamente, devendo ser igual ou menor que 8 pontos. A história de traumas na infância foi avaliada pelo Questionário de Traumas na Infância (CTQ), e a impulsividade foi avaliada pela Escala de Impulsividade de Barratt (BIS).

Resultados: Não houve diferença significativa na idade e no gênero entre os grupos. A taxa de rejeição das ofertas injustas do JU foi diferente entre pacientes e controles (53%

nos pacientes e 28% nos controles). A história de traumas na infância estava relacionada à maior aceitação de ofertas injustas em pacientes ($p=0,038$), mas não em controles ($p=0,691$). Com o objetivo de avaliar a interação entre os dois grupos, o padrão de resposta no JU e a história de traumas na infância, uma análise log-linear foi realizada, mostrando uma interação estatisticamente significativa entre as três variáveis ($p=0,038$).

Conclusão: As maiores taxas de rejeição ao JU indicam maior uso do mecanismo de punição altruística no TB, quando comparado aos controles. Por outro lado, a coexistência de TB com trauma na infância está associado a um menor uso do comportamento de punição altruística em comparação ao TB sem trauma na infância. , A flexibilidade de uso da punição altruística parece ser um importante mecanismo adaptativo segundo estudos prévios em população saudável. Dessa forma, os resultados sugerem que tanto o maior uso da punição altruística (maior taxa de rejeição no JU) no TB quanto a inibição de seu uso, que parece associado ao trauma, podem explicar em parte a dificuldade de adaptação social destes pacientes e seu comportamento econômico.

Descritores: transtorno bipolar, punição altruística, jogo do ultimato, trauma na infância, tomada de decisão

ABSTRACT

Introduction: Bipolar Disorder is frequently associated to chronic and disabling course, with impairment of social and cognitive functions. Functional impairment can be related to decision-making process impairment. Although cognitive deficits in Bipolar Disorder are well documented, assessment of specific cognitive functions such as economic decision making and altruistic punishment have not been well studied. In this context, the Ultimatum Game is a unique test in the study of social cognition by the assessment of altruistic punishment, which is an important mechanism of social adaptation, functioning and economic behavior.

Objective: To compare Ultimatum Game responses and the altruistic punishment behavior between individuals with Bipolar Disorder and healthy controls and assess its associated factors.

Methods: Twenty-eight euthymic Bipolar Disorder patients and an equal number of healthy controls were evaluated using the Ultimatum Game paradigm in a comparative design study. The entire sample acted as responders in the Ultimatum Game, receiving previously fixed unfair offers. Depressive and manic symptoms were determined by Hamilton Depression Rating Scale - 17 items and the Young Mania Rating Scale, respectively, and they must be 8 points or lesser. A childhood trauma history was recorded using Childhood Trauma Questionnaire, and impulsivity was evaluated by the Barratt Impulsiveness Scale.

Results: There were no significant differences in age and gender between groups. The rate of rejection of unfair offers in Ultimatum Game was significantly different between groups (53% in Bipolar Disorder patients and 28% in healthy controls). History of childhood trauma was correlated with unfair offer acceptance in Bipolar Disorder

($p=0.038$), but not in controls ($p=0.691$). In order to explore the interaction between the two groups, the pattern of response in Ultimatum Game and the history of childhood trauma, a log linear analysis was carried out and showed a statistically significant interaction ($p=0.038$).

Conclusion: The highest rates of Ultimatum Game rejections indicate greater use of altruistic punishment mechanism in Bipolar Disorder compared to controls. Besides, childhood trauma in Bipolar Disorder is associated with greater acceptance of the Ultimatum Game offers, indicating less use of altruistic punishment in comparison with Bipolar Disorder patients without childhood trauma. The appropriate use of altruistic punishment seems to be an important social adaptive mechanism, as previously reported by non-clinical population studies. Thus, results suggest that both the greater use of altruistic punishment (higher rate of Ultimatum Game rejections) in Bipolar Disorder and the inhibition of its use, which seems related to trauma, may explain in part difficulties in social adaptation and economic behavior of these patients.

Key words: bipolar disorder, altruistic punishment, ultimatum game, childhood trauma, decision-making

APRESENTAÇÃO

A presente Dissertação de Mestrado visa investigar e voltar atenção a um aspecto da tomada de decisão no Transtorno Bipolar pouco conhecido e estudado, a tomada de decisão econômica. Para o estudo deste aspecto da tomada de decisão foi utilizado o Jogo do Ultimato, um instrumento já bem descrito em outras áreas da ciência desde os anos 80, e somente recentemente estudado em populações clínicas. Este instrumento permite interpretações que vão além da economia, passando pela cognição social e principalmente pela punição altruística, que é a capacidade de o indivíduo punir uma atitude socialmente inadequada, mesmo que isto lhe cause perdas importantes. O trabalho inicia introduzindo os aspectos epidemiológicos e classificatórios do transtorno bipolar. Aborda-se componentes fenomenológicos do transtorno, além da exposição dos diversos prejuízos, principalmente cognitivos, apresentados pelos pacientes e que influenciam no progressivo deterioro da funcionalidade. Fatores de risco e agravantes do curso, como as experiências traumáticas infantis também são abordadas. A partir daí, apresenta-se os diversos aspectos do campo da neuroeconomia, área que compreende as novas aplicações de conhecimentos da economia, e da aplicabilidade da teoria dos jogos. Esta teoria compreende diversas ferramentas importantes para avaliação de características comportamentais envolvidas na interação entre os seres humanos. Dentre estas ferramentas está o jogo do ultimato.

Na parte seguinte, descreve-se, pormenorizadamente, as justificativas para o desenvolvimento desta pesquisa, seus objetivos principais e secundários, e os aspectos éticos.

Após, apresenta-se o artigo resultante deste estudo, avaliando o comportamento de punição altruística nos pacientes com TB e em indivíduos controle saudáveis. Nele,

são abordadas as diferenças sociodemográficas entre os grupos, e sua influência nas respostas ao jogo do ultimato. Também as variáveis clínicas no grupo dos pacientes são abordados. A interação entre a presença ou ausência de trauma infantil e o padrão de resposta ao jogo do ultimato nos dois grupos (pacientes ou controles) é mais detalhadamente abordada.

Após a apresentação do artigo, são feitas considerações finais discutindo achados e perspectivas resultantes deles. Todas as referências bibliográficas utilizadas para a redação desta dissertação e os anexos contendo os instrumentos de pesquisa utilizados concluem este trabalho.

1. INTRODUÇÃO

O TB é uma doença mental complexa, multifatorial, crônica, extremamente prevalente atualmente. A prevalência do TB ao longo da vida é de aproximadamente 1% para o TB, igualmente entre homens e mulheres (Moreno, DH, Andrade, LH, 2005). O TB associa-se a elevadas taxas de recorrência, com remissão incompleta entre os episódios, e a persistência de sintomas ativos em mais da metade da vida dos doentes a despeito do tratamento, condicionando a um comprometimento importante da funcionalidade social e da autonomia dos pacientes (Kupfer, DJ, 2005; Videira Dias, V et al., 2008).

Ao contrário do que se pensava anteriormente, o curso a longo prazo do transtorno bipolar mostra alto grau de comprometimento para alguns pacientes. A duração dos períodos de eutímia diminui progressivamente, conforme aumenta o número de episódios. Estágios iniciais, com poucos episódios e/ou anos com o transtorno, podem apresentar períodos interepisódio completamente assintomáticos e sem quaisquer prejuízos no funcionamento social. Estágios mais avançados do TB caracterizam-se por prejuízo da funcionalidade e das capacidades cognitivas, sendo os pacientes muitas vezes incapazes de trabalhar, de tomarem decisões ou até de viverem sozinhos sem um cuidador (Kapczinski, F et al., 2009).

Os prejuízos nas relações interpessoais, na vida em sociedade e na capacidade de tomada de decisão no TB são expressivos, inclusive na apresentação clínica da doença. Segundo a Associação Psiquiátrica Americana, os sintomas devem ser significativos a ponto de causar prejuízo nas funções ocupacionais ou nas relações sociais e pessoais do indivíduo. Além disso, dentre os critérios diagnósticos de TB é notável o número de sintomas relacionados a comportamentos econômicos e sociais, como a autoestima inflada, a distratibilidade, o aumento de atividades dirigidas a um objetivo (seja

socialmente, no trabalho ou na escola, ou sexualmente), e, principalmente, o envolvimento excessivo em atividades com um alto potencial para conseqüências negativas (por exemplo, compras compulsivas ou investimentos financeiros tolos) (APA, 1994).

Evidências de que processos emocionais, bem como cognitivos, podem contribuir para a tomada de decisão econômica têm sido levantadas pelos estudos em neuroeconomia (van 't Wout, M et al., 2006). Um dos instrumentos da neuroeconomia, a Teoria dos Jogos, compreende uma ampla gama de jogos de interação socioeconômica, que são utilizados para examinar estratégias de tomada de decisão em populações não clínicas. Dentre estes jogos, um dos mais conhecidos e mais utilizados é o Jogo do Ultimato (JU). Este jogo foi descrito pela primeira vez na década de 80 por economistas (Güth, W et al., 1982), e tem sido cada vez mais estudado e extrapolado das ciências econômicas para a neurociência. Nele, dois jogadores devem dividir uma quantidade de dinheiro, sendo que um deles deve fazer uma proposta de divisão ao outro, que pode aceitar ou recusar. Eles só ganham o dinheiro se a oferta inicial for aceita. A simplicidade deste jogo contrasta com a complexidade dos achados neurofuncionais relacionados com o procedimento, que evidenciam um amplo envolvimento de áreas do córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM), do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), do estriado, e da ínsula anterior, implicando na interação de áreas de processamento emocional e racional (de Quervain, DJ et al., 2004). Interessantemente, no TB áreas semelhantes estão sabidamente comprometidas, como é o caso da função do CPFVM prejudicada tanto nos sintomas maníacos quanto depressivos (Rubinsztein, JS et al., 2001), a diminuição volumétrica de estruturas do sistema límbico, como o estriado (Lyyo, IK et al., 2006), e anormalidades da amígdala no TB, devido ao seu papel no processamento emocional (Kauer-Sant'anna, M et al., 2008; Rocca, CC et al., 2009).

Devido as suas propriedades de avaliar o comportamento interpessoal, a tomada de decisão econômica e de medir o comportamento de punição altruística, o JU tem-se mostrado uma ferramenta útil e promissora também em pacientes com transtornos psiquiátricos. Nesse sentido, o JU já foi capaz de demonstrar que pacientes com esquizofrenia (Csukly, G et al., 2010) ou com traços esquizotípicos (van 't Wout, M, Sanfey, AG, 2010) aceitam mais frequentemente ofertas injustas em relação aos controles. Já o polimorfismo do exon 3 do receptor dopaminérgico D4 (Zhong, S et al., 2010) e a depleção aguda de serotonina (Crockett, MJ et al., 2008; Crockett, MJ et al., 2010a) estão relacionados a maior rejeição a ofertas injustas no JU. Não obstante, outras áreas da psiquiatria ainda carecem de estudos em neuroeconomia.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Prejuízo cognitivo no TB

Pacientes com TB apresentam prejuízo cognitivo tanto durante a fase aguda da doença quanto em remissão, o que parece piorar com o acúmulo de episódios. O principal prejuízo foi demonstrado para funções executivas, enquanto déficits moderados foram observados em outros testes cognitivos, como memória verbal, inibição de resposta, atenção sustentada, velocidade psicomotora, abstração e mudança de contexto (Martinez-Aran, A et al., 2004; Robinson, LJ, Ferrier, IN, 2006). Déficits em funções executivas e memória verbal sugerem danos nos córtices pré-frontal (CPFVM e CPFDL) e temporal medial, respectivamente. Algumas medidas da função executiva frontal (teste de Stroop, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e o subteste de dígitos ao contrário), assim como tarefas de aprendizado e memória (como o Teste de Aprendizado Verbal da Califórnia) estiveram associadas com pior resultado funcional. Dificuldades ao lembrar informações de longo-prazo estão associadas a um pior funcionamento ocupacional no transtorno bipolar, e funcionamento cognitivo inferior é um dos principais fatores que explicam as altas taxas de incapacidade e ônus associados ao transtorno bipolar (Torrent, C et al., 2006; Martinez-Aran, A et al., 2007).

2.2. Prejuízo cognitivo e trauma infantil no TB

Além do prejuízo cognitivo associado ao próprio TB, o trauma na infância soma-se ao diagnóstico do TB ampliando o risco de desenvolvimento e a gravidade da disfunção cognitiva, e mesmo dos sintomas de humor. Assim, contribui para comportamento desadaptativo presente nos mecanismos de tomada de decisão.

Pacientes adultos eutímicos experimentam traumas mais frequentes e mais severos, tanto na infância como na vida adulta, quando comparados a controles. Estas

experiências traumáticas estão diretamente relacionadas a uma evolução negativa do curso do TB, sendo este subtipo de paciente mais propenso a ter sintomas depressivos, evolução mais rápida para mania grave, ciclagem mais rápida dos sintomas, mais tentativas de suicídio, início da doença mais precocemente, mais comorbidades com transtornos de ansiedade e com transtornos de uso de substâncias (Leverich, GS et al., 2002; Kauer-Sant'Anna, M et al., 2007; Etain, B et al., 2010). Os déficits cognitivos em vários domínios, já consistentemente demonstrados no TB, estão relacionados a maior gravidade da doença, como a presença de sintomas psicóticos, maior duração da doença e o maior número de episódios maníacos (Martinez-Aran, A et al., 2007; Kapczinski, F et al., 2008; Bonnin, CM et al., 2010). Processos de cognição social e de tomada de decisão econômica no TB, mesmo sendo menos estudados, mostraram-se com o mesmo padrão deficitário de pacientes com lesão de CPFVM em testes de tomada de decisão econômica como o Iowa Gambling Task. Tais prejuízos podem formar a base da falta de insight e dos prejuízos funcionais associados aos sintomas maníacos do TB (Adida, M et al., 2008).

2.3. O estudo da tomada de decisão

Para se escolher e delimitar a variável – ou as variáveis – a serem estudadas, o primeiro passo deve ser o de identificar o fenômeno econômico de interesse. Depois, sintetizá-lo em um formato utilizável para a pesquisa em neurociência. Após isso, escolher uma ou mais variáveis que module as decisões e, finalmente, identificar os aspectos do funcionamento cerebral que marcam as mudanças nestas variáveis (Smith, DV, Huettel, SA, 2010). O prejuízo e o empobrecimento da capacidade de tomada de decisão é um dos marcos de muitos transtornos psiquiátricos, da adicção à esquizofrenia. O objetivo principal na Neurociência da Decisão tem sido pesquisar e

identificar os mecanismos neurais e biológicos que modulam os fatores comportamentais individuais da capacidade de escolha (Smith, DV, Huettel, SA, 2010).

Recentes estudos em neuroeconomia – o estudo dos mecanismos neurais responsáveis pelas tomadas de decisão na recompensa e punição – e em neurociências do comportamento social visam entender o “cérebro social” e as emoções morais associadas. Assim, acabaram gerando evidências de que processos emocionais e cognitivos podem contribuir nas tomadas de decisão em economia (de Quervain, DJ et al., 2004; van 't Wout, M et al., 2006; Crockett, MJ, 2009). Modelos econômicos tradicionais consideram a tomada de decisão como um processo tipicamente racional e cognitivo, e que tal pensamento deliberadamente controlado estaria livre de vieses (Wischniewski, J et al., 2009). Porém, abordagens mais contemporâneas observaram que o comportamento humano não é lógico quando se refere à distribuição de recursos entre indivíduos, grupos ou nações. Assim, incorporaram a idéia de que as emoções, seus componentes fisiológicos e seus processos de sinalização biorregulatória podem desempenhar um importante papel nas tomadas de decisão (van 't Wout, M et al., 2006; Wischniewski, J et al., 2009).

2.4. O Jogo do Ultimato

O Jogo do Ultimato (JU) é um teste interativo de tomada de decisão que envolve um comportamento direcionado a objetivo, utilizando habilidades cognitivas como a memória de trabalho, o processo de mentalização, e a função executiva, como por exemplo, planejar adiante antecipando conseqüências futuras. É derivado da Teoria dos Jogos (Agay, N et al., 2008), e, destes, é o mais utilizado nas ciências sociais para demonstrar a existência de preferências que não são estritamente relacionadas ao

próprio indivíduo, como a aversão à desigualdade e à reciprocidade (Yamagishi, T et al., 2009).

No JU, dois jogadores têm que dividir uma determinada quantia em dinheiro. O primeiro jogador, ou proponente, recebe a incumbência de fazer uma proposta de divisão do dinheiro, da maneira que ele desejar. O segundo jogador, ou respondedor, tem a opção de aceitar ou recusar a oferta. Se o respondedor aceitar a proposta, o dinheiro será dividido entre os dois de acordo com a oferta feita pelo primeiro jogador. Entretanto, se o segundo jogador recusar a oferta feita pelo proponente, eles não receberão nada (Nowak, MA et al., 2000; Sanfey, AG et al., 2003; van 't Wout, M et al., 2006; Wallace, B et al., 2007; Agay, N et al., 2008; Wischniewski, J et al., 2009). Portanto, o desfecho de uma rejeição a qualquer proposta acima de zero é negativo não só ao primeiro jogador, mas também ao segundo. É por isso que o paradigma deste jogo recai sobre uma forma simples de punição altruística. A punição altruística acontece na medida em que um indivíduo pune um comportamento de não cooperação humana, mesmo que o ato punitivo implique em uma grande perda (Fehr, E, Gächter, S, 2002). Sabe-se que, independente da quantia a ser dividida, a média das ofertas em uma primeira rodada do jogo é de 40% do valor, e que ofertas de 20% do valor a ser dividido têm uma chance de serem aceitas de aproximadamente 50% (Wischniewski, J et al., 2009). Um estudo com quase 700 indivíduos sugere que o gatilho de aceitação da oferta seria de aproximadamente 33% do valor total (Wallace, B et al., 2007).

Em um pensamento racional, um respondedor deveria aceitar qualquer oferta que lhe dê dinheiro, independente de quão pequena ela seja, e o proponente deveria oferecer um mínimo valor acima de zero. Entretanto, os resultados de estudos utilizando o JU geralmente não amparam esses preceitos (Yamagishi, T et al., 2009). Evidências experimentais sugerem que muitas pessoas estão dispostas a deixarem de lado

estratégias economicamente vantajosas para si no intuito de punir o comportamento injusto dos outros (Wallace, B et al., 2007). Apesar de pouco se saber sobre as origens deste comportamento em relação à justiça, sugere-se que ele tem ramos evolucionários profundos e que é crucial para o entendimento e a manutenção da cooperação entre desconhecidos (Wallace, B et al., 2007). No JU, respondedores experimentam um estado emocional desprazeroso quando recebem uma proposta injusta, e como consequência, punem os proponentes, rejeitando a oferta e privando o oponente de receber a maior parte do dinheiro (Nowak, MA et al., 2000). Por outro lado, em jogos semelhantes, porém sem a possibilidade de o respondedor punir o proponente por uma oferta injusta, as taxas de rejeição às ofertas caem vertiginosamente (Yamagishi, T et al., 2009). É interessante ressaltar que os achados do JU não ocorrem somente quando são utilizados pequenos valores monetários, mas se confirmam com grandes e significativas quantidades de dinheiro (Yamagishi, T et al., 2009).

No planejamento do JU, algumas funções e habilidades cognitivas são empregadas por ambos participantes, como, por exemplo, a mentalização (Agay, N et al., 2008). Mentalização, pormenorizada através da Teoria da Mente, é um termo que se refere ao processo no qual fazemos inferências sobre estados mentais. Na maioria das vezes esse processo se dá automaticamente, sem o uso do pensamento consciente, e tem o objetivo de “ler a mente” do outro para, assim, prever sua próxima ação (Frith, CD, Frith, U, 2006). Para maximizar o lucro, o proponente deve utilizar sua capacidade de mentalização. Já o respondedor poderá encarar um conflito entre o pensamento racional de aumentar seu lucro e a excitação emocional relativa às normas sociais, como o sentimento de ter sido insultado ou o da necessidade de punição frente a uma oferta injusta (Agay, N et al., 2008).

2.5. Bases biológicas da punição altruística

Um estudo genético aplicando o JU em gêmeos monozigóticos e dizigóticos mostrou que os índices de concordância nas respostas são altos nos gêmeos monozigóticos e baixos nos dizigóticos, evidenciando a existência de um componente genético no padrão de comportamento de resposta no JU (Wallace, B et al., 2007).

Estudos de neuroimagem mostraram que uma região primária envolvida na regulação emocional e cognição social é o córtex prefrontal (Wischniewski, J et al., 2009). Sanfey demonstrou através de Ressonância Magnética Funcional (fMRI) que a ativação da insula anterior, região relacionada a emoções adversas e processamento emocional, estava relacionada ao desempenho no JU, mostrando predizer a tomada de decisão no jogo (Sanfey, AG et al., 2003; van 't Wout, M et al., 2006). Interessantemente, a magnitude da ativação da insula anterior pode predizer a probabilidade de um indivíduo reverter um comportamento de risco para um mais seguro após a ocorrência de punição, o que acontece particularmente no JU (Feinstein, JS et al., 2006). Takahashi utilizou cigarros ao invés de dinheiro no JU, e fumantes tenderam a aceitar ofertas mais injustas quando estas foram feitas com cigarros comparado a ofertas de dinheiro. Este resultado é pertinente, já que a abstinência à nicotina também é capaz de ativar o córtex insular anterior (Takahashi, T, 2007).

Uma outra região crucialmente envolvida em relações sociais de câmbio é o córtex medial frontal. Esta região contribui na tomada de decisão em sociedade e predizendo desfechos comportamentais, como de recompensa e punição (Wischniewski, J et al., 2009). Koenigs e Tranel encontraram que pacientes com lesões no CPFVM demonstram menores taxas de aceitação a ofertas injustas no JU em relação a controles e a pacientes com lesões em outras regiões cerebrais (Koenigs, M, Tranel, D, 2007).

Em relação aos marcadores biológicos, sabe-se que baixos níveis séricos de ácidos graxos ricos em ômega-3 mostraram-se preditores de agressividade em pacientes psiquiátricos, e que ácidos graxos pobres em ômega-3 podem prejudicar a neurotransmissão serotoninérgica (Garland, MR, Hallahan, B, 2006). Um recente estudo sobre o JU demonstrou que os ácidos graxos estavam significativamente reduzidos naquelas pessoas que rejeitaram ofertas injustas, comparado com as que aceitaram. Houve também uma correlação positiva entre os níveis destes ácidos e de serotonina plaquetária (Emanuele, E et al., 2009). Este mesmo grupo já havia demonstrado que sujeitos que rejeitam baixos valores no JU têm níveis de serotonina plaquetária reduzidos quando comparados com aqueles que aceitam (Emanuele, E et al., 2008).

Mais recentemente, um elegante ensaio duplo-cego, controlado por placebo, utilizando a depleção aguda de triptofano em voluntários saudáveis, como meio de rebaixar temporariamente os níveis de serotonina, demonstrou que esse procedimento foi capaz de aumentar as taxas de rejeição no JU, quando comparado ao placebo (Crockett, MJ et al., 2008). Entre homens, existe uma correlação positiva entre níveis séricos de Testosterona e o comportamento agressivo. No JU, altos níveis de testosterona estão relacionados a uma maior rejeição a ofertas pequenas (Burnham, TC, 2007). Em complemento a isso, um estudo recente relatou uma relação positiva entre a maior exposição a andrógenos intra-útero e a tendência à rejeição de ofertas pequenas no JU (Van den Bergh, B, Dewitte, S, 2006). Já indivíduos expostos a um estímulo emocional externo tendem a apresentar modificações na sua capacidade empática, refletindo-se em um comportamento de generosidade tanto na posição de proponentes quanto na de respondedores no JU. Este comportamento, como demonstrado por Barraza e Zak, está acompanhado de um incremento nos níveis séricos de ocitocina (Barraza, JA, Zak, PJ, 2009).

2.6. Tomada de decisão e a neurobiologia do TB

Diferentes linhas de pesquisa convergem ao apontar as neurotrofinas como importantes contribuintes às mudanças plásticas no transtorno bipolar, dentre as principais o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Os níveis séricos de BDNF estiveram diminuídos durante episódios maníacos ou depressivos, retornando aos níveis normais na eutímia (Cunha, AB et al., 2006). Ainda, fatores que afetam o curso da doença negativamente, como estresse e trauma, demonstraram-se associados a redução nos níveis de BDNF nesta população (Kauer-Sant'Anna, M et al., 2007). Tratamentos efetivos para o transtorno bipolar, como lítio e divalproato, previnem atrofia celular, possuem propriedades antiapoptóticas e aumentam os níveis séricos de BDNF (Frey, BN et al., 2006). É plausível que déficits cognitivos, mediados por mudanças nas neurotrofinas (BDNF) e estresse, contribuam a um ciclo vicioso, levando a piores desfechos àqueles com transtorno bipolar.

No modelo neuroanatômico do TB, tanto sintomas maníacos quanto depressivos estão relacionados a uma função do CPFVM prejudicada, incluindo o córtex orbitofrontal e o cíngulo anterior (Rubinsztein, JS et al., 2001). A atenção no TB também está ligada à função das regiões orbital, medial e lateral do córtex prefrontal (Kronhaus, DM et al., 2006). Além disso, segundo Lyoo, estruturas do sistema límbico, como o estriado, e as regiões orbitofrontal e do cíngulo anterior encontram-se volumetricamente diminuídas no TB (Lyoo, IK et al., 2006). Outros estudos ressaltam as anormalidades da amígdala no TB, devido ao seu papel no processamento emocional. Assim, pacientes bipolares submetidos a testes de reconhecimento de faces, sabidamente relacionados à ativação da amígdala, mostram-se menos capazes que controles a reconhecer sentimentos de medo, tristeza e nojo, por exemplo (Kauer-Sant'anna, M et al., 2008; Rocca, CC et al., 2009).

É sabido que os pacientes bipolares tendem a fazer opções associadas a uma recompensa imediata, sem considerar suas conseqüências negativas a longo prazo. Este é o mesmo padrão de comportamento de pacientes com lesão cerebral adquirida na região do CPFVM (Adida, M et al., 2008). Além disso, de Quervain, utilizando tomografia por emissão de pósitrons em indivíduos saudáveis, encontrou que a ativação dos núcleos caudado e estriado dorsal – implicados no processamento de recompensas de ações direcionadas a objetivos – estava relacionada ao comportamento punitivo. Ou seja, nesse estudo os sujeitos mostraram satisfação ao punir violações a normas, e a ativação desses núcleos reflete a satisfação antecipada a essa punição (de Quervain, DJ et al., 2004). Indivíduos que se sentem em uma situação de abundância de recursos estão mais provavelmente propensos a dividir seus bens com outros. Em contraste, indivíduos que se sentem ameaçados tem muito menos probabilidade de cooperar com outras pessoas (Wischniewski, J et al., 2009). Não é por acaso que ambas as situações são comumente encontradas entre os sintomas mais evidentes do TB (Adida, M et al., 2008). Outra característica central do TB, a impulsividade, pode afetar as tomadas de decisão, e, além disso, poderia estar envolvida na rejeição àquelas ofertas injustas, porém remunerativas (Emanuele, E et al., 2009).

Tais evidências sugerem que o comportamento econômico das pessoas pode estar sob influência de vários fatores biológicos, como fatores hormonais, anatômicos, neurofisiológicos e genéticos, podendo, inclusive, variar conforme a gama de sintomatologia emocional envolvida.

3. JUSTIFICATIVA

Até então, nenhum estudo havia avaliado as variações da tomada de decisão através do JU no TB. A avaliação do relacionamento interpessoal e das habilidades sociais através do comportamento de punição altruística no TB também ainda não havia sido relatada pela literatura. Alguns estudos sobre tomada de decisão econômica no TB já foram realizados, mas utilizando instrumentos mais específicos, como o Iowa Gambling Task (Adida, M et al., 2008), que não podem ser extrapolados para as áreas da cognição social ou da punição altruística. Tais estudos sugerem um prejuízo na tomada de decisão semelhante àqueles pacientes com lesões de CPFVM, e que tais déficits podem estar relacionados à falta de insight e aos sintomas maníacos. Portanto, a perspectiva de tal incremento da interface entre a neuroeconomia e o estudo do TB mostra-se promissora, podendo ser útil como uma nova faceta do evidente prejuízo funcional e do deterioro característicos deste transtorno.

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar o padrão de respostas a ofertas injustas do JU em pacientes ambulatoriais eutímicos com TB e compará-lo ao padrão de respostas em indivíduos controles saudáveis.

4.2. Objetivos Específicos

4.2.1. Avaliar se o padrão de respostas ao JU está relacionado com a sintomatologia do TB.

4.2.2. Avaliar se o padrão de respostas ao JU está relacionado com variáveis sociodemográficas em pacientes com TB e em controles saudáveis.

4.2.3. Avaliar se a impulsividade exerce influência sobre o padrão de respostas ao JU em pacientes com TB e em controles saudáveis.

4.2.4. Avaliar se a história de experiências traumáticas na infância exerce influência sobre o padrão de respostas ao JU em pacientes com TB e em controles saudáveis.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes foram capazes de entender os instrumentos de pesquisa, e também de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, previamente à entrada no estudo. Também tinham a possibilidade de retirar o consentimento a qualquer momento. A identidade dos participantes foi mantida em sigilo durante todas as etapas do estudo, e houve a garantia de que as informações coletadas seriam utilizadas exclusivamente com finalidades científicas. Apesar de o estudo envolver uma questão econômica, nenhum pagamento em dinheiro foi feito aos participantes. A sensação desprazerosa eventualmente experimentada por eles ao receber uma oferta injusta no JU foi imediatamente compensada por uma segunda oferta justa. Os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não maleficência, veracidade e confidencialidade foram seguidos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através de um projeto específico, e registrado sob o número 09-524.

6. ARTIGO

Submetido ao Journal of Affective Disorders, Fator de Impacto 2009: 3,763.

ALTRUISTIC PUNISHMENT AND CHILDHOOD TRAUMA HISTORY IN BIPOLAR DISORDER

Pedro Domingues Goi^{1,2,3,4}, Márcia Kauer-Sant'Anna^{1,2,3,4}, Miréia Fortes Vianna-Sulzbach^{1,2,3,4}, Fabiana Morais Migliavacca^{1,2,3}, Elisa Brietzke⁵, Flavio Kapczinski^{1,2,3,4*}

¹ Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

² Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ INCT for Translational Medicine, Brazil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Program of Intervention in Individuals at Risk Mental States, Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo.

*Corresponding Author

Hospital de Clínicas De Porto Alegre - Molecular Psychiatry Laboratory

Rua Ramiro Barcelos, 2350. Prédio Anexo

90035-903. Porto Alegre, RS. Brazil

E-mail: kapcz@terra.com.br

Phone: +55 51 33598845

FAX:+55 51 33598846

ABSTRACT

Background: The Ultimatum Game (UG) paradigm is a promising tool in assessing social cognition, being useful in evaluation of microeconomic behavior and social functioning. Bipolar Disorder (BD) has been showed to course with cognitive and functional impairment in many areas, with childhood trauma being considered an important factor associated with a deteriorating course in BD.

Objective: To compare altruistic punishment behavior between individuals with BD and healthy controls using UG and assess its associated factors.

Methods: Twenty-eight euthymic BD patients and an equal number of healthy controls were evaluated using the UG paradigm. The entire sample acted as responders, receiving previously fixed unfair offers. Depressive and manic symptoms were determined by Hamilton Depression Rating Scale - 17 items and the Young Mania Rating Scale, respectively. A childhood trauma history was recorded using Childhood Trauma Questionnaire, and impulsivity was evaluated by the Barratt Impulsiveness Scale.

Results: There were no significant differences in age and gender between groups. The rate of rejection of unfair offers in UG was significantly different between groups (53% in BD patients and 28% in healthy controls). History of childhood trauma was correlated with unfair offer acceptance in BD ($p=0.038$), but not in controls ($p=0.691$). In order to explore the interaction between the two groups, the pattern of response in UG and the history of childhood trauma, a log linear analysis was carried out and showed a statistically significant interaction ($p=0.038$).

Discussion: The findings indicate a negative effect of childhood trauma as well as the illness per se in decision-making process in individuals with BD.

Key words: bipolar disorder, altruistic punishment, ultimatum game, childhood trauma,
decision-making

INTRODUCTION

Socioeconomic games have been widely used to examine decision-making strategies in non-clinical individuals. Only recently they were recognized as a useful tool in investigation of social decision-making of individuals with psychiatric diseases (Csukly, G et al., 2010), offering the advantage of allow observing subjects directly engaged in interpersonal decision-making situations (Csukly, G et al., 2010). The ultimatum game (UG), first described in 80's by economists (Güth, W et al., 1982), has become more and more studied and extrapolated from economy to neuroscience. In the classic version of the UG, two subjects interact to decide how to share an amount of money. The first player, or the proponent, is responsible for making the proposal, the way he wishes, in a onetime offer. The second player, or the responder, has the opportunity to either accept or reject this offer. If the responder accepts the offer, they get the money as proposed, but if the responder rejects it, both get nothing. They are not allowed to negotiate during the game, and there is just one chance to answer. In healthy players offers of 20% or less of the total amount have a chance of being rejected in half of the times (Bolton, GE, Zwick, R, 1995). This behavior happens because the emotion resulting from an unfair offer is normally disgusting and promotes the willing to punish. This is called “altruistic punishment”, and translates a social behavior of punishing non-cooperators despite the personal losses (Yamagishi, T et al., 2009; Crockett, MJ et al., 2010b).

Neural circuits underlying the social decision-making have been investigated using different techniques. Neuroimaging studies showed that a primary region involved in emotional regulation and social cognition is the prefrontal cortex (Koenigs, M, Tranel, D, 2007; Halko, ML et al., 2009; Wischniewski, J et al., 2009). Patients with

acquired ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) damage show increased rates of rejection to unfair offers in the UG (Koenigs, M, Tranel, D, 2007), being more impulsive and unable to take rational choices. Amygdala also plays a role in the reward processing, along with ventral tegmental area, ventral striatum and the VMPFC (Smith, DV, Huettel, SA, 2010). A functional magnetic resonance (fMRI) study also showed that, the activation of anterior dorsal striatum, a region associated with anticipated rewards, plays a critical role in the neural basis of altruistic punishment (de Quervain, DJ et al., 2004). Anterior insula, related to aversive emotions, and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), related to cognitive processes, are also involved in the response patterns in UG paradigm. Interestingly, the anterior insula is more strongly activated comparing to the DLPFC after the responder's negative emotional response to an unfair offer (Sanfey, AG et al., 2003).

Cognitive deficits have been consistently demonstrated in Bipolar Disorder (BD) occurring in different domains, including verbal memory and executive functioning (Bonnin, CM et al., 2010). Social cognition and decision-making process have received less attention, despite there is some evidence that the illness is associated with the same poor performance pattern than the observed in patients with VMPFC lesion in decision-making tests (i.e. Iowa Gambling Task). These impairments are supposed to be the base of the lack of insight as well the compromise in functioning produced by manic symptoms (Adida, M et al., 2008). Structural base of cognitive impairment in BD has been provided by neuroimaging studies. Cortical thinning of prefrontal cortices has been well documented, and it is functionally related to impair in executive functioning observed in BD (Lyo, IK et al., 2006). Also, previous data evidenced abnormalities in amygdala circuitry in bipolar patients was associated with the evident dysfunctional emotional processing in this disorder. Besides that, amygdala is critically involved in

modulating emotional memory, attention and perception (Kauer-Sant'anna, M et al., 2008).

A patient with BD across his lifespan will experience long periods of negative feelings and depressed mood, but also involvement in a range of risky behaviors, delusional and paranoid behavior and impulsive spent of money (Adida, M et al., 2008; Kapczinski, F et al., 2009). As dysfunction in decision-making process can lead to problematic behaviors with potentially devastating consequences, the investigation of social cognition and decision-making in BD is crucial. Few studies have approached the decision-making processes using standardized economic experimental tasks in individuals with BD. In addition, their results are not clear about possible differences between bipolar and healthy individuals (Yechiam, E et al., 2008; Martino, DJ et al., 2010). Possible moderators or mediators of the patterns of response have not been systematically evaluated. This is the first study to evaluate altruistic punishment in BD using the UG as well as factors related to BD course that could interfere in UG responses, such as a history of childhood trauma and high levels of impulsivity. The objective of this study was to compare altruistic punishment behavior between individuals with BD and healthy controls using UG and assess its associated factors.

METHODS

Fifty-six individuals were tested with the UG in a comparative study, twenty-eight euthymic patients with bipolar I or II disorder and an equal number of healthy controls. Patients were selected from the Bipolar Disorder Program of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. They were all capable to sign the informed consent, and did not have significant general medical comorbidities or cognitive disabilities. Healthy controls did not have current psychiatric morbidity, lifetime mood disorder, history of psychiatric treatments, family history of mental illness, drug misuse or major health problems. Diagnoses were carried out using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID-I). Depressive and manic symptoms were assessed by the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, M, 1960) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, RC et al., 1978), respectively. Euthymia was defined as not fulfill criteria for current mood episode and keep scores below 8 in HAM-D and YMRS for at least one month. A history of childhood trauma was assessed with the validated Portuguese version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Grassi-Oliveira, R et al., 2006). CTQ is a self-report instrument that evaluates history of physical abuse, sexual abuse, physical neglect and emotional neglect. Impulsivity and other domains of impulsiveness were evaluated through the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), Brazilian Portuguese version (von Diemen, L et al., 2007). The research protocol was approved by the local Ethics Committee and all participants provided written informed consent before their inclusion in the study.

Before their participation in UG paradigm, a preliminary evaluation was conducted in order to assess organizational and basic arithmetic abilities and to ascertain

that the participants understood the game. In this step, all the subjects had to explain the UG rules, and successfully choose 2 cards from a deck to form the number 11 (Agay, N et al., 2008). In the experiment procedure, players had to share 10 fake chocolate R\$1.00 coins (Brazilian Real, 0.60 dollars/each) in a defined offer of 8 coins for the proposer and 2 coins for the responder, an unfair offer of 20% of the total amount. One trial for each participant with just a take-it-or-leave-it option was done, reinforcing that there was no possibility to negotiate. Each chocolate coin have a real value of R\$ 0.40. After this first UG round, a second round with fair offers of 50% was made. Participants were unaware of the second round in order to not influence the first round responses.

To enhance social interaction features, the game was performed with an unknown real person, who made the role of proposer with all the 56 individuals. This was important taking into account that previous studies showed that the answers to the game are divergent between human and computer offers due to the different emotions aroused (van 't Wout, M et al., 2006; Dunn, BD et al., 2010). All the participants acted as responders, and participated in the UG prior to the research protocol and evaluating scales, since there was a possibility of evoking emotional feelings that could interfere in the experiment. Two male patients and one female patient were excluded during the procedure because they already knew the researcher in the proponent role.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Normality of the distributions was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Because most data were not strictly normally distributed and some groups had unequal variances, nonparametric tests were used for the evaluation of continuous variables. Dichotomous variables were tested using chi-square tests. All tests were two-tailed with an alpha set

in 0.05. The total score of the CTQ scale was analyzed as a continuous variable, but cut point based on population percentiles were also used (Bernstein, DP et al., 2003) to categorize trauma into a dichotomous variable (i.e. presence or absence of childhood trauma). As an exploratory analysis to examine more complex arrangements, we ran a log linear analysis, as a chi-square regression model with the objective to assess a possible interaction between the groups, childhood trauma and UG response. Effect size of this model was also expressed in Odds Ratio (OR).

RESULTS

Patients with BD and healthy controls groups were similar in the majority of examined variables, as described in Table 1. The groups differed regarding occupational status and years of education, but not in level of education. All patients were euthymic and in current psychopharmacological treatment. The treatment regimen included mood stabilizers (lithium n=15, valproate n=12, carbamazepine n=2), first or second generation antipsychotics (risperidone n=12, chlorpromazine n=5, haloperidol n=3, olanzapine n=2, sulpiride n=1, clozapine n=1) and other types of medications (fluoxetine n=1, clonazepam n=5, diazepam=1). All individuals accepted the second 50%-50% offer, made after the unfair offer, reinforcing the understanding and the intact mathematical rationality.

Association between UG response and clinical and demographic variables

Years of education and level of education were not related to the UG responses in patients ($p=0.075$, Mann Whitney U; $p=0.420$, chi square, respectively) as well as in controls ($p=0.759$ Mann Whitney U; $p=0.274$, chi square, respectively). Occupational status, even being different in groups, was not related to UG response pattern in patients ($p=0.113$, chi-square) as well as in controls ($p=1.0$, chi-square). Symptoms of BD, assessed with HAM-D and YMRS, were not associated with the pattern of UG responses ($p=0.772$ for HAM-D and $p=0.319$ for YMRS, Mann Whitney U test). When the two possibilities of response in UG were used to divide the sample in two groups (accepters and rejecters), there was no observed difference in duration of illness in the individuals that accept and individuals that reject unfair offer in UG ($p=0.908$, Mann Whitney U test). Duration of euthymia also did not differ between the two groups of responders in UG ($p=0.850$, Mann Whitney U test).

There was no significant association between any drug or class of medication and the UG (mood stabilizers: $p=0.201$, antipsychotics: $p=0.153$, antidepressants: $p=0.462$, benzodiazepines: $p=0.170$, all medications: $p=0.211$; chi-square test).

Comparison between BD patients and healthy controls in response in UG

Clinical variables and the pattern of response to UG were described in Table 2. Patients rejected unfair offers more frequently than controls (rejection rate of 53% in the patient group and 28% in the control group), but uncontrolled analysis of data did not show statistically significant difference in UG responses between groups ($p=0.057$, chi-square). As there was an observed difference between BD and healthy control groups regarding level of education this variable was included in analysis as a covariate. After that, there was a significant difference in percentages of types of responses to UG between patients and controls ($p=0.042$, log linear analysis).

Association between impulsivity and UG response

There was also a difference between patients and controls regarding overall impulsivity. In the BD group, mean BIS total score was 65.1 (SD=11.5) and in the healthy control group the mean score was 54.7 (SD=9.02) respectively ($p=0.001$, Mann-Whitney U test). As expected for non-clinical populations, impulsiveness seems to be involved in the responses in UG in healthy controls. There was an association between rejection to unfair offers in the control group and higher scores in the non-planning domain of the BIS ($p=0.007$, Mann-Whitney U test). On the other hand, motor and attentional domains of impulsiveness did not differ in the acceptance and rejection subgroups of the control group ($p=0.443$ and $p=0.409$, Mann-Whitney U test, respectively). In the same way, the BIS total score did not differ between controls that

accept and reject unfair offers ($p=0.088$, Mann-Whitney U test). Nevertheless, in BD group, there was no difference in impulsivity scores between those patients who accepted or rejected the unfair offer in the UG (non-planning, motor, attentional and total impulsiveness; $p=0.711$, $p=0.254$, $p=0.473$ and $p=0.695$, Mann-Whitney U test, respectively). In controls, impulsivity was related to the presence of childhood trauma. Higher impulsivity in the BIS motor and non-planning domains was present among controls with history of childhood trauma ($p=0.042$ and $p=0.016$ Mann-Whitney U test, respectively). Overall impulsivity was also higher in controls reporting childhood trauma ($p=0.023$, Mann-Whitney U test). However, this trauma-impulsivity relation was not present in the BD group (non-planning, motor, attentional and total impulsiveness; $p=0.145$, $p=0.589$, $p=0.168$ and $p=0.169$, respectively, Mann-Whitney U test), and does not seem to exert impact in the results, since a colinearity appears to be present in the trauma-impulsivity interaction.

Association between childhood trauma and UG response

When the history of childhood trauma was examined, a different pattern of UG responses was seen in individuals that report a history of maltreatment when compared with those did not. A history of childhood trauma in the BD group was significantly associated with higher acceptance rates in the UG ($p=0.038$, chi square), but these influence was not observed in the control group ($p=0.691$, chi square). In order to further explore the interaction between the two groups, the responses in the UG and the history of childhood trauma, a log linear analysis was carried out assessing these three variables. Log linear showed a statistically significant interaction (chi-square=4.294, $p=0.038$) and the effect size of this interaction was expressed in odds ratio. Analysis showed that, if a subject has a history of childhood trauma, the odds of accepting the

unfair offer is 0.667 (95% CI 0.128-3.470) if is a control and 10.5 (95% CI 1.076-102.478) if is from the BD group. In other words, controls with a history of traumatic experiences in childhood are less likely to accept unfair offers whereas if a patient with BD has a history of childhood trauma the odds of accepting unfair offers in UG is 10.5 times the odds of rejecting them.

DISCUSSION

This is the first study to evaluate altruistic punishment in BD and its correlates. In the present research, individuals with BD showing higher levels of altruistic punishment, as indicated by a tendency to reject unfair offers more frequently than controls (rejection rate of 53% in the BD group and 28% in the control group), a difference that reached significance after controlling for education. When patients and controls were evaluated regarding the impact of trauma in UG response, those reporting traumatic childhood experiences showed decreasing rejection of unfair offers.

Although altruistic punishment is a behavior of inflicting social norm violations, where people are willing to accept their own losses to maintain the justice, it seems not to be a self-controlled act in order to maintain social rules, resisting to accept the money. Rather, it seems to be an impulsive act driven by the emotional reaction secondary to the aversive feeling of injustice (de Quervain, DJ et al., 2004; Koenigs, M, Tranel, D, 2007; Crockett, MJ et al., 2010b), with gratifying reward feelings. Trait positivity, or positive affect, is related to greater rejection rates of unfair offers in the UG (Dunn, BD et al., 2010). In contrast, higher rejection rates in UG relate to state negative emotions (Harle, KM, Sanfey, AG, 2007) and has been postulated as associated with acute depletion of serotonin (Crockett, MJ et al., 2008).

Decisions also can be understood as the interaction between two neural contributors: an emotional system that processes information automatically and superficially, emphasizing affective elements of decision making; and a rational system that processes information more slowly, consciously and deeply, minimizing emotional content (Smith, DV, Huettel, SA, 2010). In this context, functional imaging studies in emotional processing among BD propose abnormally increased activity in subcortical

limbic emotion-processing regions, like amygdala and striatum, and decreased activity in dorsal and lateral prefrontal cortical emotion-regulation regions. In addition, people with BD are less able to accurately recognize emotions and to retrieve emotionally bound memories (Kauer-Sant'anna, M et al., 2008). These findings indicate an oversensitive but dysfunctional neural system for identification of emotional significance and production of affective states, and an impaired system for the effortful regulation of the subsequent emotional behavior (Phillips, ML et al., 2003). In line with this model, we hypothesized that this dysfunctional circuitry in BD usually expose individuals to high emotional impact experiences without an adequate processing, which can give to subjects difficulties in balance individual and social benefits and detriments.

In the studied sample, it was observed a high prevalence of childhood trauma, with 71% of the patients presenting positive scoring in at least one domain of the CTQ scale. This finding is in line with the literature, which reports a higher prevalence of childhood maltreatment in BD than general population (Leverich, GS et al., 2002; Kauer-Sant'Anna, M et al., 2007; Etain, B et al., 2010). Traumatic events during childhood has been also related to a deleterious impact in the course of illness (Kauer-Sant'Anna, M et al., 2007). The subgroup of BD patients with history of childhood maltreatment has propensity to have more depressive symptoms, increased progression to severe manic symptoms, more rapid cycling, more suicide attempts, earlier onset of disease and more comorbidities. (Leverich, GS et al., 2002; Kauer-Sant'Anna, M et al., 2007). Peripheral biomarkers related to neuroprotection, like brain derived neurotrophic factor, are also reduced in BD with history of trauma (Kauer-Sant'Anna, M et al., 2007). Here, we found another facet of the influence of childhood trauma in BD course, indicating that maltreatment interfere in the ability of judging social interaction rules,

punishing non-cooperators, as well as in the physiological response of emotional arousal that usually follows an unfair offer (van 't Wout, M et al., 2006). In addition to this, the impact of trauma in the altruistic punishment domain of cognition does not seem to be explained by depression symptoms, duration of illness, shorter period of euthymia and psychopharmacological treatment. Moreover, responses to UG in the BD with trauma subgroup was very similar to those observed in populations with well recognized interpersonal and social cognition disabilities, like those with schizophrenia (Csukly, G et al., 2010), schizotypal traits (van 't Wout, M, Sanfey, AG, 2010) or low trait positivity and self esteem (Dunn, BD et al., 2010). Interestingly, in the control group, childhood trauma does not show the same tendency to increase the acceptance of unfair offers ($p=0.691$, chi-square), indicating that the trauma per se is not enough to cause a change in the response patterns of UG paradigm.

Impulsiveness has been considered a core feature of BD psychopathology, even in interepisodic phases, and, accordingly with previous report, an important difference between patients and controls regarding overall impulsivity was found. In individuals with BD, the absence of difference in BIS scores between those who accepted or rejected the unfair offer in the UG suggest that impulsivity alone does not explain the tendency to acceptance observed in BD patients.

The results of this study must be interpreted in light of its limitations. One of them is the reduced number of subjects in each group, what certainly reduced the power of the study. Larger sample size would allow comparisons between subgroups, clarifying the factors associated to the altruistic punishment in BD. In addition, there were some differences between the BD and the control group, regarding years of education and occupational status. As there is a well established association between deterioration of cognitive skills in BD and these two variables, it is possible that BD

patients were globally deteriorated. For the purpose of this study, we considered these differences in analysis in order to certify ourselves that the results were not influenced by them. Regarding occupational status, the existing difference was also expected to exist, but it did not interfere in the UG responses in patients neither in controls, as explained before. Although original, the results of this study must be considered as preliminary evidence that must be target by more detailed investigations with larger sample sizes. Association with other tools like structural and functional imaging could offer information about neural substrate implicated in abnormalities in decision making process. It was not the aim of the present research to investigate BD patients in the role of proposer, but it is possible that UG have a role to assess their capacity of making fair and unfair offers, what would probably enhance the knowledge in BD pro-social behavior and strategic reasoning.

Even considering its limitations, the results of this study provides a potentially significant contribution to the field, including the elucidation of pathophysiology and cognition in BD. In addition, if its results was confirmed by subsequent studies, decision-making processes in social interactions may be converted in a target of psychosocial interventions in BD, aimed to reduce the deleterious consequences of the successive unadaptative decisions made by individuals suffering with the illness.

REFERENCES

- Adida, M., Clark, L., Pomietto, P., Kaladjian, A., Besnier, N., Azorin, J.M., Jeanningros, R., Goodwin, G.M., 2008. Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients. *Bipolar Disord* 10, 829-837.
- Agay, N., Kron, S., Carmel, Z., Mendlovic, S., Levkovitz, Y., 2008. Ultimatum bargaining behavior of people affected by schizophrenia. *Psychiatry Res* 157, 39-46.
- Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., Zule, W., 2003. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 27, 169-190.
- Bolton, G.E., Zwick, R., 1995. Anonymity versus Punishment in Ultimatum Bargaining. *Games and Economic Behavior* 10, 95-121.
- Bonnin, C.M., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 121, 156-160.
- Crockett, M.J., Clark, L., Lieberman, M.D., Tabibnia, G., Robbins, T.W., 2010. Impulsive choice and altruistic punishment are correlated and increase in tandem with serotonin depletion. *Emotion* 10, 855-862.
- Crockett, M.J., Clark, L., Tabibnia, G., Lieberman, M.D., Robbins, T.W., 2008. Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness. *Science* 320, 1739.
- Csukly, G., Polgar, P., Tombor, L., Rethelyi, J., Keri, S., 2010. Are patients with schizophrenia rational maximizers? Evidence from an ultimatum game study. *Psychiatry Res*.
- de Quervain, D.J., Fischbacher, U., Treyer, V., Schellhammer, M., Schnyder, U., Buck, A., Fehr, E., 2004. The neural basis of altruistic punishment. *Science* 305, 1254-1258.
- Dunn, B.D., Makarova, D., Evans, D., Clark, L., 2010. "I'm worth more than that": trait positivity predicts increased rejection of unfair financial offers. *PLoS One* 5, e15095.
- Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., Leboyer, M., Bellivier, F., 2010. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress* 23, 376-383.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L.M., Pezzi, J.C., 2006. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Rev Saude Publica* 40, 249-255.
- Güth, W., Schmittberger, R., Schwarze, B., 1982. An experimental analysis of ultimatum bargaining. *Journal of Economic Behavior & Organization* 3, 367-388.
- Halko, M.L., Hlushchuk, Y., Hari, R., Schurmann, M., 2009. Competing with peers: mentalizing-related brain activity reflects what is at stake. *Neuroimage* 46, 542-548.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.
- Harle, K.M., Sanfey, A.G., 2007. Incidental sadness biases social economic decisions in the Ultimatum Game. *Emotion* 7, 876-881.

- Kapczinski, F., Dias, V.V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B.N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., Berk, M., 2009. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 9, 957-966.
- Kauer-Sant'Anna, M., Tramontina, J., Andreazza, A.C., Cereser, K., da Costa, S., Santin, A., Yatham, L.N., Kapczinski, F., 2007. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord* 9 Suppl 1, 128-135.
- Kauer-Sant'anna, M., Yatham, L.N., Tramontina, J., Weyne, F., Cereser, K.M., Gazalle, F.K., Andreazza, A.C., Santin, A., Quevedo, J., Izquierdo, I., Kapczinski, F., 2008. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 192, 458-463.
- Koenigs, M., Tranel, D., 2007. Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the Ultimatum Game. *J Neurosci* 27, 951-956.
- Leverich, G.S., McElroy, S.L., Suppes, T., Keck, P.E., Jr., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Altshuler, L.L., Rush, A.J., Kupka, R., Frye, M.A., Autio, K.A., Post, R.M., 2002. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 51, 288-297.
- Lyoo, I.K., Sung, Y.H., Dager, S.R., Friedman, S.D., Lee, J.Y., Kim, S.J., Kim, N., Dunner, D.L., Renshaw, P.F., 2006. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 8, 65-74.
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Torralva, T., Manes, F., 2010. Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychol Med*, 1-9.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 54, 515-528.
- Sanfey, A.G., Rilling, J.K., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., Cohen, J.D., 2003. The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science* 300, 1755-1758.
- Smith, D.V., Huettel, S.A., 2010. Decision neuroscience: neuroeconomics. *WIREs Cognitive Science* 1, 854-871.
- van 't Wout, M., Kahn, R.S., Sanfey, A.G., Aleman, A., 2006. Affective state and decision-making in the Ultimatum Game. *Exp Brain Res* 169, 564-568.
- van 't Wout, M., Sanfey, A.G., 2010. Interactive decision-making in people with schizotypal traits: a game theory approach. *Psychiatry Res* 185, 92-96.
- von Diemen, L., Szobot, C.M., Kessler, F., Pechansky, F., 2007. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr* 29, 153-156.
- Wischniewski, J., Windmann, S., Juckel, G., Brune, M., 2009. Rules of social exchange: game theory, individual differences and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 305-313.
- Yamagishi, T., Horita, Y., Takagishi, H., Shinada, M., Tanida, S., Cook, K.S., 2009. The private rejection of unfair offers and emotional commitment. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Yechiam, E., Hayden, E.P., Bodkins, M., O'Donnell, B.F., Hetrick, W.P., 2008. Decision making in bipolar disorder: a cognitive modeling approach. *Psychiatry Res* 161, 142-152.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133, 429-435.

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients and controls.

Variable	Patients (n=28)	Controls (n=28)	p-value
Age, years: mean (s.d.)	44.04 (12.03)	41.18 (12.1)	0.290 ^b
Education, years: mean (s.d.)	9.7 (3.4)	13.1 (4.6)	0.004 ^b
Level of education, Elementary:Secondary:Higher ratio	8:9:11	2:5:21	0.063 ^b
Gender, men: %	21.5	28.6	0.537 ^a
Marital Status, married: %	39.2	57.1	0.276 ^a
With Occupation: %	42.8	92.8	<0.001 ^a

a. Chi-square test

b. Mann-Whitney U test

Table 2. Clinical and study variables in BD and healthy subjects.

Variable	Patients (n=28)	Controls (n=28)	p-value
Rejection to unfair offer: %	53.5	28.5	0.042 ^c
History of childhood trauma: %	71.4	42.8	0.031 ^a
Impulsiveness, BIS total score: mean (s.d.)	65.1 (11.5)	54.7 (9.02)	0.001 ^b
HAM-D: mean (s.d.)	2.26 (2.39)	-	
YMRS: mean (s.d.)	1.0 (1.26)	-	
Length of illness, years: mean (s.d.)	17 (13.6)	-	
Length of euthymia, months: mean (s.d.)	17.6 (18.9)	-	

a. Chi-square test

b. Mann-Whitney U test

c. Log linear Analysis (level of education as covariate)

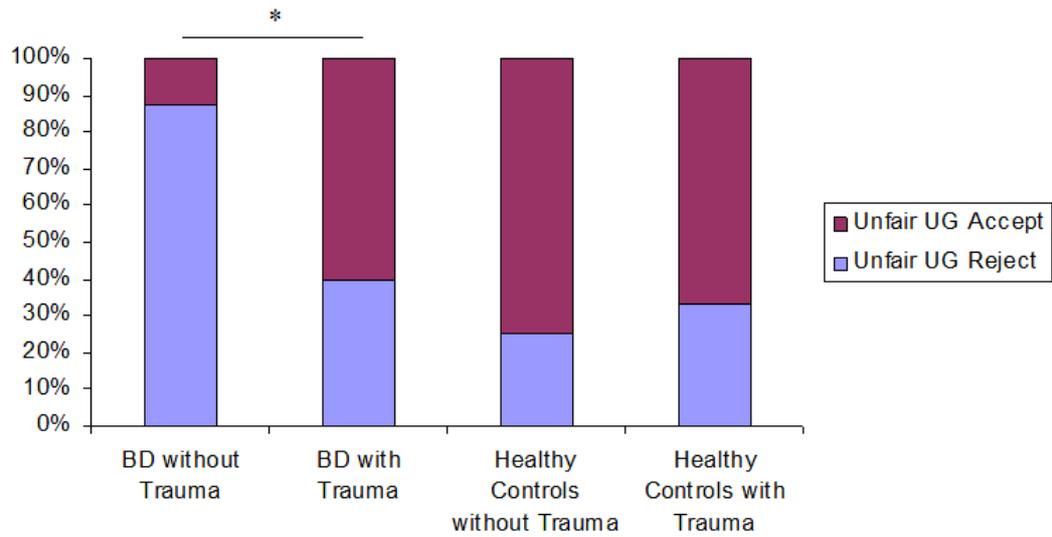


Figure 1. Proportion of rejection and acceptance of unfair offers in the UG (x-axis) in patients and controls regarding childhood trauma (y-axis). Noteworthy is the difference between patients with and without history of childhood trauma, what is not seen in the control group. BD = Bipolar Disorder. UG = Ultimatum game. * $p=0.038$, chi square.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A existência de prejuízos em diferentes domínios do funcionamento existente no TB não é um assunto novo. Deterioração de funções cognitivas como em testes de memória verbal e de funcionamento executivo já foram consistentemente demonstradas. Prejuízos em outras áreas do funcionamento, como nas relações familiares e interpessoais também fazem parte das deficiências centrais tanto das fases sintomáticas do transtorno, como também como nos períodos interepisódio. Alguns sintomas comuns no TB podem apresentar-se como sendo residuais – ou até como traços – e influenciar na piora da adaptação social e das habilidades interpessoais destes pacientes. Um destes sintomas é a impulsividade, que é uma característica central do TB, e está aumentada em todas as fases do transtorno. Fatores de risco, como história de experiências traumáticas na infância, abuso e dependência de substâncias químicas e outras comorbidades clínicas e psiquiátricas estão relacionados ao desenvolvimento e ao curso deteriorante do TB, e com isso, também relacionados ao prejuízo cognitivo. Com a ampliação da investigação das dificuldades de adaptação dos pacientes com TB, estudos vem demonstrando prejuízos de inter-relação social, como é o caso do reconhecimento de faces, onde pacientes mostram-se menos capazes que controles a reconhecer sentimentos de medo, tristeza e nojo, por exemplo (Kauer-Sant'anna, M et al., 2008; Rocca, CC et al., 2009). Mesmo com o constante desenvolvimento de pesquisas na área, temas como a cognição social e os processos de tomada de decisão têm recebido menos atenção. Os poucos estudos de tomada de decisão econômica no TB evidenciam o mesmo padrão deficitário encontrado em pacientes neurológicos com lesões estruturais de CPFVM, e estão relacionados aos sintomas de mania e de falta de insight (Rubinsztein, JS et al., 2001; Adida, M et al., 2008).

Formas de investigação da tomada de decisão econômica têm sido extrapoladas da área das ciências econômicas para a neuroeconomia, e então, para as neurociências. Interessantemente, estas novas ferramentas de investigação conseguem estimar ainda além do comportamento racional da economia, e têm utilidade no estudo da cognição social, do comportamento de punição e recompensa, e até do altruísmo. Destas ferramentas, a mais conhecida e estudada é o JU, onde duas pessoas interagem para dividir uma quantidade de dinheiro. O jogador que faz a oferta deve usar capacidades de mentalização para predizer qual oferta combina um lucro satisfatório e uma possibilidade real de aceitação pelo segundo jogador. O segundo jogador, que poderá aceitar ou recusar a oferta, deverá combinar capacidades de cognição e justiça social, mediadas por processos mentais emocionais, com a racionalidade de aceitar uma eventual oferta pequena para não “sair de mãos vazias”. Estudos utilizando diferentes técnicas para investigar os circuitos neuroanatômicos por trás das tomadas de decisão no JU acabaram mostrando alterações nas rejeições “irracionais” muito semelhantes àquelas encontradas nos pacientes com TB (Sanfey, AG et al., 2003; de Quervain, DJ et al., 2004; Lyoo, IK et al., 2006; Smith, DV, Huettel, SA, 2010).

Os achados aqui apresentados apontam que fatores como o tipo de tratamento, a idade, o gênero, o estado civil, a duração da doença, o tempo de eutimia, ou até o nível de escolaridade provavelmente não são determinantes para a tomada de decisão econômica e o comportamento de punição altruística em pacientes eutímicos com TB. Da mesma forma, os sintomas sublimiáres de depressão e de mania, quando em eutimia, também parecem não estar relacionados a esse comportamento.

A impulsividade, aspecto preponderante através de todas as fases do TB, está comprovadamente aumentada neste quando comparada a indivíduos sadios. No JU, a impulsividade também é um aspecto essencial na tomada de decisão e no

comportamento punitivo. Nossa população de pacientes rejeitou mais frequentemente ofertas injustas no JU que a população controle, tendo um comportamento mais punitivo frente a situações injustas. Ao mesmo tempo, apresentou níveis de impulsividade, em todos os domínios, mais elevados que os controles. Isso vai ao encontro dos achados extraídos da literatura que reforçam a associação da impulsividade com o comportamento de punição altruística (Crockett, MJ et al., 2010b).

Entretanto, o resultado mais importante trazido à tona é a possibilidade de que as experiências traumáticas vividas na infância dos pacientes com TB possam exercer influência na sua capacidade atual de tomar decisões. Ou seja, uma das possibilidades é que pacientes com TB e história de trauma infantil apresentam um prejuízo na avaliação e na percepção de situações socialmente desiguais ou injustas. Consequentemente, podem apresentar uma capacidade diminuída de punir aqueles que cometem injustiças, aceitando mais facilmente situações de desigualdade.

Interessantemente, nesta amostra não foi possível detectar diferenças entre os pacientes com história de trauma e os controles. Assim, esse resultado deve ser interpretado levando-se em conta o pequeno tamanho amostral, não sendo possível considerar que o trauma, um fator sabidamente complicador da evolução do TB, possa minimizar os efeitos deletérios da impulsividade.

Dúvidas e questionamentos surgem com os dados levantados: a essência de um comportamento socialmente adequado de repressão e punição em relação aqueles que cometem desigualdades estaria relacionado a um componente psicopatológico fundamental de um transtorno mental tão devastador, como é a impulsividade no TB? E fatores agravantes do curso do TB, como a história de experiências traumáticas vividas na infância, poderiam influenciar esta alteração comportamental? Estas dúvidas ainda

não foram devidamente esclarecidas e continuam como motivadores de novas investigações na área, tanto no TB quanto em outras populações.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados à luz de suas limitações. Uma delas é o reduzido número de indivíduos em cada grupo, o que certamente reduziu o poder do estudo de detectar tamanhos de efeito menores. O incremento no tamanho da amostra poderá esclarecer mais fatores associados à punição altruística no TB. Além disso, existiam algumas diferenças entre os pacientes e os controles quanto à escolaridade e à ocupação. Como não há uma associação bem estabelecida entre a deterioração cognitiva no TB e essas duas variáveis, é possível que os pacientes com TB sejam globalmente deteriorados. Considerou-se estas diferenças na análise dos dados, certificando-se de que os resultados não foram influenciados por eles. Em relação à ocupação, a diferença existente já era esperada, e além disso não interferiu nas respostas ao JU em nenhum dos grupos. Apesar de originais, os resultados deste estudo devem ser considerados preliminares, e portanto, investigações mais detalhadas com maior tamanho amostral são essenciais. A complementação com estudos de neuroimagem estrutural e funcional, por exemplo, poderia oferecer informações sobre o substrato neural implicado nas alterações no processo decisório.

Não foi o objetivo da presente pesquisa investigar os pacientes com TB no papel de proponente do JU, mas é possível que incluir esta avaliação seja útil para estudar a sua capacidade de fazer ofertas justas e injustas, o que, provavelmente, aperfeiçoaria o conhecimento sobre o comportamento pró-social e o raciocínio estratégico.

Mesmo considerando essas limitações, os resultados deste estudo fornecem uma contribuição potencialmente significativa para o campo, e, se esses resultados confirmarem-se em estudos subsequentes, os processos decisórios nas interações sociais podem ser convertidas em um alvo de intervenções psicossociais no TB, com o objetivo

de reduzir as conseqüências negativas das decisões tomadas por pessoas que sofrem com o TB.

O estudo apresentado nesta dissertação está inserido em um processo constante de busca de potenciais fatores que exercem influencia no entendimento da fisiopatologia do TB, nos determinantes do curso do TB, e no prognóstico do transtorno. Novos projetos da mesma linha de pesquisa ampliarão o conhecimento tanto em relação aos marcadores biológicos quanto às alterações neuroanatômicas e neurofuncionais envolvidas neste tipo particular de tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

- Adida, M, Clark, L, Pomietto, P, Kaladjian, A, Besnier, N, Azorin, JM, Jeanningros, R, Goodwin, GM. Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients. *Bipolar Disord* 2008; 10(7): 829-837.
- Agay, N, Kron, S, Carmel, Z, Mendlovic, S, Levkovitz, Y. Ultimatum bargaining behavior of people affected by schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; 157(1-3): 39-46.
- APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV. 1994, Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Barraza, JA, Zak, PJ. Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1167: 182-189.
- Bonnin, CM, Martinez-Aran, A, Torrent, C, Pacchiarotti, I, Rosa, AR, Franco, C, Murru, A, Sanchez-Moreno, J, Vieta, E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121(1-2): 156-160.
- Burnham, TC. High-testosterone men reject low ultimatum game offers. *Proc Biol Sci* 2007; 274(1623): 2327-2330.
- Crockett, MJ. The neurochemistry of fairness: clarifying the link between serotonin and prosocial behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1167: 76-86.
- Crockett, MJ, Clark, L, Hauser, MD, Robbins, TW. Serotonin selectively influences moral judgment and behavior through effects on harm aversion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010a; 107(40): 17433-17438.
- Crockett, MJ, Clark, L, Lieberman, MD, Tabibnia, G, Robbins, TW. Impulsive choice and altruistic punishment are correlated and increase in tandem with serotonin depletion. *Emotion* 2010b; 10(6): 855-862.
- Crockett, MJ, Clark, L, Tabibnia, G, Lieberman, MD, Robbins, TW. Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness. *Science* 2008; 320(5884): 1739.
- Csukly, G, Polgar, P, Tombor, L, Rethelyi, J, Keri, S. Are patients with schizophrenia rational maximizers? Evidence from an ultimatum game study. *Psychiatry Res* 2010.
- Cunha, AB, Frey, BN, Andreazza, AC, Goi, JD, Rosa, AR, Goncalves, CA, Santin, A, Kapczinski, F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398(3): 215-219.
- de Quervain, DJ, Fischbacher, U, Treyer, V, Schellhammer, M, Schnyder, U, Buck, A, Fehr, E. The neural basis of altruistic punishment. *Science* 2004; 305(5688): 1254-1258.

- Emanuele, E, Brondino, N, Bertona, M, Re, S, Geroldi, D. Relationship between platelet serotonin content and rejections of unfair offers in the ultimatum game. *Neurosci Lett* 2008; 437(2): 158-161.
- Emanuele, E, Brondino, N, Re, S, Bertona, M, Geroldi, D. Serum omega-3 fatty acids are associated with ultimatum bargaining behavior. *Physiol Behav* 2009; 96(1): 180-183.
- Etain, B, Mathieu, F, Henry, C, Raust, A, Roy, I, Germain, A, Leboyer, M, Bellivier, F. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress* 2010; 23(3): 376-383.
- Fehr, E, Gächter, S. Altruistic punishment in humans. *Nature* 2002; 415(6868): 137-140.
- Feinstein, JS, Stein, MB, Paulus, MP. Anterior insula reactivity during certain decisions is associated with neuroticism. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2006; 1(2): 136-142.
- Frey, BN, Andreazza, AC, Cereser, KM, Martins, MR, Valvassori, SS, Reus, GZ, Quevedo, J, Kapczinski, F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci* 2006; 79(3): 281-286.
- Frith, CD, Frith, U. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 2006; 50(4): 531-534.
- Garland, MR, Hallahan, B. Essential fatty acids and their role in conditions characterised by impulsivity. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18(2): 99-105.
- Güth, W, Schmittberger, R, Schwarze, B. An experimental analysis of ultimatum bargaining. *Journal of Economic Behavior & Organization* 1982; 3(4): 367-388.
- Hamilton, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Kapczinski, F, Dias, VV, Kauer-Sant'Anna, M, Frey, BN, Grassi-Oliveira, R, Colom, F, Berk, M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(7): 957-966.
- Kapczinski, F, Vieta, E, Andreazza, AC, Frey, BN, Gomes, FA, Tramontina, J, Kauer-Sant'anna, M, Grassi-Oliveira, R, Post, RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(4): 675-692.
- Kauer-Sant'Anna, M, Tramontina, J, Andreazza, AC, Cereser, K, da Costa, S, Santin, A, Yatham, LN, Kapczinski, F. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord* 2007; 9 Suppl 1: 128-135.
- Kauer-Sant'anna, M, Yatham, LN, Tramontina, J, Weyne, F, Cereser, KM, Gazalle, FK, Andreazza, AC, Santin, A, Quevedo, J, Izquierdo, I, Kapczinski, F. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192(6): 458-463.

- Koenigs, M, Tranel, D. Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the Ultimatum Game. *J Neurosci* 2007; 27(4): 951-956.
- Kronhaus, DM, Lawrence, NS, Williams, AM, Frangou, S, Brammer, MJ, Williams, SC, Andrew, CM, Phillips, ML. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord* 2006; 8(1): 28-39.
- Kupfer, DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293(20): 2528-2530.
- Leverich, GS, McElroy, SL, Suppes, T, Keck, PE, Jr., Denicoff, KD, Nolen, WA, Altshuler, LL, Rush, AJ, Kupka, R, Frye, MA, Autio, KA, Post, RM. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002; 51(4): 288-297.
- Lyoo, IK, Sung, YH, Dager, SR, Friedman, SD, Lee, JY, Kim, SJ, Kim, N, Dunner, DL, Renshaw, PF. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8(1): 65-74.
- Martinez-Aran, A, Vieta, E, Colom, F, Torrent, C, Sanchez-Moreno, J, Reinares, M, Benabarre, A, Goikolea, JM, Brugue, E, Daban, C, Salamero, M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 224-232.
- 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, Tabares-Seisdedos, R, Ayuso-Mateos, JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2): 103-113.
- Moreno, DH, Andrade, LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. *J Affect Disord* 2005; 87(2-3): 231-241.
- Nowak, MA, Page, KM, Sigmund, K. Fairness versus reason in the ultimatum game. *Science* 2000; 289(5485): 1773-1775.
- Phillips, ML, Drevets, WC, Rauch, SL, Lane, R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003; 54(5): 515-528.
- Robinson, LJ, Ferrier, IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2): 103-116.
- Rocca, CC, Heuvel, E, Caetano, SC, Lafer, B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31(2): 171-180.

- Rubinsztein, JS, Fletcher, PC, Rogers, RD, Ho, LW, Aigbirhio, FI, Paykel, ES, Robbins, TW, Sahakian, BJ. Decision-making in mania: a PET study. *Brain* 2001; 124(Pt 12): 2550-2563.
- Sanfey, AG, Rilling, JK, Aronson, JA, Nystrom, LE, Cohen, JD. The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science* 2003; 300(5626): 1755-1758.
- Smith, DV, Huettel, SA. Decision neuroscience: neuroeconomics. *WIREs Cognitive Science* 2010; 1: 854-871.
- Takahashi, T. Economic decision-making in the ultimatum game by smokers. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(5): 659-661.
- Torrent, C, Martinez-Aran, A, Daban, C, Sanchez-Moreno, J, Comes, M, Goikolea, JM, Salamero, M, Vieta, E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 254-259.
- van 't Wout, M, Kahn, RS, Sanfey, AG, Aleman, A. Affective state and decision-making in the Ultimatum Game. *Exp Brain Res* 2006; 169(4): 564-568.
- van 't Wout, M, Sanfey, AG. Interactive decision-making in people with schizotypal traits: a game theory approach. *Psychiatry Res* 2010; 185(1-2): 92-96.
- Van den Bergh, B, Dewitte, S. Digit ratio (2D:4D) moderates the impact of sexual cues on men's decisions in ultimatum games. *Proc Biol Sci* 2006; 273(1597): 2091-2095.
- Videira Dias, V, Brissos, S, Martinez-Aran, A, Kapczinski, F. [Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar type I disorder]. *Acta Med Port* 2008; 21(6): 527-538.
- Wallace, B, Cesarini, D, Lichtenstein, P, Johannesson, M. Heritability of ultimatum game responder behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(40): 15631-15634.
- Wischniewski, J, Windmann, S, Juckel, G, Brune, M. Rules of social exchange: game theory, individual differences and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(3): 305-313.
- Yamagishi, T, Horita, Y, Takagishi, H, Shinada, M, Tanida, S, Cook, KS. The private rejection of unfair offers and emotional commitment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009.
- Young, RC, Biggs, JT, Ziegler, VE, Meyer, DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
- Zhong, S, Israel, S, Shalev, I, Xue, H, Ebstein, RP, Chew, SH. Dopamine D4 receptor gene associated with fairness preference in ultimatum game. *PLoS One* 2010; 5(11): e13765.

ANEXO I:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PARA PACIENTES

Nome do Paciente:

Data de Nascimento:

Cód. de Ident. do Paciente:

Médico Supervisor:

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Flávio Kapczinski, Profa. Dr. Márcia Kauer-Sant'Anna e Dr. Pedro Domingues Goi

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Você pode receber mais informações ou respostas às suas perguntas sobre o estudo com o Dr. Pedro Goi pelo telefone 55-99096092 ou Dr. Flávio Kapczinski pelo telefone 51-21018845.

Qual o objetivo desta pesquisa?

Esta pesquisa tem como objetivo ampliar os conhecimentos científicos sobre o Transtorno do Humor Bipolar (THB). O objetivo principal é determinar se a capacidade de tomar decisões através de um determinado jogo (Jogo do Ultimato) é diferente nas pessoas com THB. Outro objetivo é avaliar se uma proteína neural chamada Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) está associada a essa capacidade de tomar decisões dos pacientes com THB. Para ingressar neste estudo, você deverá ter o diagnóstico de THB e ter capacidade de entender corretamente as regras desse jogo.

O que acontecerá neste estudo?

Inicialmente, um psiquiatra da equipe fará perguntas acerca de seu histórico médico, aplicará questionários para avaliar seus sintomas psiquiátricos. Se você tiver as características para ingressar neste estudo, será coletada uma amostra de sangue (5mL). Então, as regras do Jogo do Ultimato serão explicadas e você participará do jogo em um computador. O tempo total de sua participação no estudo não excederá 20 minutos.

Quais são as responsabilidades dos participantes?

Você será solicitado a responder às perguntas do psiquiatra, fornecer uma amostra de sangue e, após, participar do jogo. O estudo durará somente o tempo necessário para responder os questionários, fazer o exame de sangue e participar do jogo, tudo no mesmo dia.

Quais os efeitos indesejáveis que poderão ocorrer durante a participação no estudo?

A coleta do sangue pode provocar um pequeno hematoma no local, que geralmente desaparece em poucos dias.

Quais são os benefícios em participar do estudo?

A possibilidade de ter uma avaliação psiquiátrica completa e, se você tiver as características para participar do estudo, de poder auxiliar os pesquisadores em aumentar o conhecimento sobre a sua doença e, assim, ajudar as pessoas que também tem o THB.

Quais são os direitos dos participantes?

Os pesquisadores deste estudo podem precisar examinar os seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado pelo seu nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito. Não haverá remuneração associada ao estudo. Você não receberá o dinheiro envolvido no jogo, por se tratar de uma simulação de ganho financeiro. Porém, você poderá ser ressarcido com eventuais gastos de transporte e alimentação.

Declaro que:

1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.

2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura na instituição.

3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.

4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Assinatura do Paciente

Data:

Assinatura do Médico Supervisor

Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente

Data:

ANEXO II:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTROLES

Nome do Paciente:

Data de Nascimento:

Cód. de Ident. do Paciente:

Médico Supervisor:

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Flávio Kapczinski, Profa. Dr. Márcia Kauer-Sant'Anna e Dr. Pedro Domingues Goi

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Você pode receber mais informações ou respostas às suas perguntas sobre o estudo com o Dr. Pedro Goi pelo telefone 55-99096092 ou Dr. Flávio Kapczinski pelo telefone 51-21018845.

Qual o objetivo desta pesquisa?

Esta pesquisa tem como objetivo ampliar os conhecimentos científicos sobre o Transtorno do Humor Bipolar (THB). O objetivo principal é determinar se a capacidade de tomar decisões através de um determinado jogo (Jogo do Ultimato) no THB é diferente em pessoas com THB. Outro objetivo é avaliar se uma proteína neural chamada Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) está associada a essa capacidade de tomar decisões. Para isso precisamos comparar as características de pacientes bipolares com as de voluntários saudáveis, que não possuam qualquer diagnóstico psiquiátrico.

O que acontecerá neste estudo?

Inicialmente, um psiquiatra da equipe fará perguntas acerca de seu histórico médico, aplicará questionários para avaliar seus sintomas psiquiátricos. Se você tiver as características para ingressar neste estudo, será coletada uma amostra de sangue (5mL). Então, as regras do Jogo do Ultimato serão explicadas e você participará do jogo em um computador. O tempo total de sua participação no estudo não excederá 20 minutos.

Quais são as responsabilidades dos participantes?

Você será solicitado a responder às perguntas do psiquiatra, fornecer uma amostra de sangue e, após, participar do jogo. O estudo durará somente o tempo necessário para responder os questionários, fazer o exame de sangue e participar do jogo, tudo no mesmo dia.

Quais os efeitos indesejáveis que poderão ocorrer durante a participação no estudo?

A coleta do sangue pode provocar um pequeno hematoma no local, que geralmente desaparece em poucos dias.

Quais são os benefícios em participar do estudo?

A possibilidade de ter uma avaliação psiquiátrica completa. Não haverá remuneração associada ao estudo. Você não receberá o dinheiro envolvido no jogo, por se tratar de uma simulação de ganho financeiro. Porém, você poderá ser ressarcido com eventuais gastos de transporte e alimentação.

Quais são os direitos dos participantes?

Os pesquisadores deste estudo podem precisar examinar os seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado pelo seu nome.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito. Você poderá deixar o estudo a qualquer momento. Você poderá ser solicitado a não participar do estudo se a equipe médica julgar que você precisa de algum tipo de tratamento, lhe encaminhando para tal da forma mais adequada.

Declaro que:

1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.

2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura na instituição.

3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.

4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Assinatura do Participante
Data:

Assinatura do Médico Supervisor
Data:

ANEXO III:

ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO *Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960)*

ESCALA HAMILTON – DEPRESSÃO

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado. Notar que as perguntas se referem ao período compreendido durante as últimas duas semanas.

1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0- ausente

1- sentimentos relatados somente se perguntados

2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

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

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

2. Sentimentos de culpa:

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2- idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado

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

4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Suicídio:

0- ausente

1- acha que não vale a pena viver

2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si

3- idéias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Insônia inicial:

0- sem dificuldades para iniciar o sono

1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora

2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Insônia intermediária:

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

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

6. Insônia tardia:

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Trabalho e atividades:

0- sem dificuldades

1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

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

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

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

8. Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

0 pensamentos e fala normais

1 lentificação discreta à entrevista

2 lentificação óbvia durante à entrevista

3 entrevista difícil

4 estupor completo

9. Agitação:

0 nenhuma

1 inquietação

2 mexe as mãos, cabelos etc.

3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista

4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Ansiedade psíquica:

0 sem dificuldade

1 tensão e irritabilidade subjetivas

2 preocupa-se com trivialidades

3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala

4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

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

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

Sudorese

0 ausente

1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados

2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

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

12. Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

0 ausentes

1 leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 preocupação com a saúde

3 queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

16. Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação - marcar A ou B)

A. Quando avaliada pela história clínica

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

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

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

3 não avaliada

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

0 menos de 0,5kg de perda por semana

1 mais de 0,5kg de perda por semana

2 mais de 1kg de perda por semana

3 não avaliada

17. Crítica (Conseqüência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

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

2 nega estar doente

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS

Escore total HAM-D – 17 itens: _____

ANEXO IV:

ESCALA DE MANIA DE YOUNG *Young Mania Rating Scale (Young, 1978)*

ESCALA DE MANIA DE YOUNG

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado. Avalie a gravidade dos sintomas no período dos últimos sete dias. Se o paciente se sentiu melhor nos últimos três dias, considere os 4 dias anteriores e pontue considerando a média da intensidade e da frequência dos sintomas durante toda a semana.

01. Humor e afeto elevados

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

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

02. Atividade motora - energia aumentada

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

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

03. Interesse sexual

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

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

04. Sono

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

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

05. Irritabilidade

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a

estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

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

06. Fala (velocidade e quantidade)

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

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

07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

- Circunstancialidade: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o

objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;

- Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do

ponto inicial ao objetivo final desejado;

- Fuga de idéias: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;

- Ecolalia consonante: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;

- Incoerência: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

- (0) Sem alterações
- (1) Circunstancial; pensamentos rápidos.
- (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados
- (3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- (4) Incoerência; comunicação impossível.
- (X) Não avaliado

08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco, incluem:

- Idéias místicas: de conteúdo religioso;

- Idéias paranóides: crença de estar sendo molestado ou perseguido;

- Idéias de grandeza: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;

- Idéias de referência: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

(0) Normal

(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis.

(4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso.

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

09. Comportamento disruptivo agressivo

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

(0) Ausente, cooperativo.

(2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado.

(4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada.

(6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

10. Aparência

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

- (0) Arrumado e vestido apropriadamente
- (1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.
- (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.
- (3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.
- (4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.
- (X) Não avaliado

11. Insight (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.
- (2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.
- (3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.
- (4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.
- (X) Não avaliado

Escore total YMRS: _____

ANEXO V:

Escala de Impulsividade de Barrat

Instruções: As pessoas são diferentes quanto a maneira como se comportam e pensam em situações distintas. Este é um questionário para medir algumas formas como você age e pensa, não existe resposta certa ou errada. Marque apenas uma alternativa para cada questão. Não pense em nenhuma das questões. Responda rápida e honestamente.

	Raramente/ nunca	Às vezes	Freqüentemente	Sempre ou quase sempre
1. Eu planejo minhas atividades com cuidado				
2. Eu faço as coisas sem pensar				
3. Eu sou despreocupado, "cuca fresca"				
4. Meus pensamentos são rápidos				
5. Eu planejo minhas saídas ou passeios com antecedência				
6. Eu sou uma pessoa controlada				
7. Eu me concentro com facilidade				
8. Eu tenho facilidade para economizar dinheiro				
9. Eu acho difícil ficar sentado por muito tempo				
10. Eu costumo pensar com cuidado em tudo				
11. Eu quero ter um trabalho fixo para poder pagar minhas despesas				
12. Eu falo as coisas sem pensar				
13. Eu gosto de ficar pensando sobre problemas complicados				
14. Eu troco de trabalho freqüentemente ou não fico muito tempo com a mesma atividade (cursos, esportes)				
15. Eu faço as coisas no impulso				
16. Eu me canso com facilidade tentando resolver problemas mentalmente, de cabeça				
17. Eu me cuido para não ficar doente				
18. Eu faço as coisas no momento em que penso				
19. Eu tento pensar em todas as possibilidades antes de tomar uma decisão				
20. Eu troco de casa com freqüência ou não gosto de viver no mesmo lugar por muito tempo.				
21. Eu compro coisas impulsivamente, sem pensar				
22. Eu termino o que começo				
23. Eu caminho e me movimento rápido				
24. Eu resolvo os problemas com tentativa e erro				
25. Eu gasto mais do que ganho ou do que posso				
26. Eu falo rápido				
27. Enquanto estou pensando um uma coisa, é comum que outras idéias me venham à cabeça ao mesmo tempo.				
28. Eu me interesso mais pelo presente do que pelo futuro				
29. Eu me sinto inquieto em aulas ou palestras				
30. Eu faço planos para o futuro				

ANEXO VI:

Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ)

As afirmações abaixo se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente. Embora estas afirmações sejam de natureza pessoal, por favor, responda o mais sinceramente possível. Para cada afirmação, circule a resposta que melhor descreve o que você acha que ocorreu enquanto crescia. Se você desejar mudar sua resposta, coloque um **X** na antiga e circule a nova escolha.

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	Às Vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.	<input type="radio"/>				
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.	<input type="radio"/>				
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”.	<input type="radio"/>				
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.	<input type="radio"/>				
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.	<input type="radio"/>				
6. Eu tive que usar roupas sujas.	<input type="radio"/>				
7. Eu me senti amado (a).	<input type="radio"/>				
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	<input type="radio"/>				
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.	<input type="radio"/>				
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.	<input type="radio"/>				
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	<input type="radio"/>				
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.	<input type="radio"/>				
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	<input type="radio"/>				
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	<input type="radio"/>				
15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.	<input type="radio"/>				
16. Eu tive uma ótima infância.	<input type="radio"/>				
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	<input type="radio"/>				
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.	<input type="radio"/>				
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.	<input type="radio"/>				
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	<input type="radio"/>				
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.	<input type="radio"/>				
22. Eu tive a melhor família do mundo.	<input type="radio"/>				
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.	<input type="radio"/>				
24. Alguém me molestou.	<input type="radio"/>				
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.	<input type="radio"/>				
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	<input type="radio"/>				
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.	<input type="radio"/>				
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.	<input type="radio"/>				

ANEXO VII:

PROTOCOLO DE PESQUISA

Identificação

Registro Hospitalar: _____

Nome Completo: _____

Sexo: 1- masculino 2- feminino

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____ anos

Etnia: 1- branco 2- não-branco

Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo
3- separado ou divorciado 4- viúvo

Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada): _____

3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa

5- em auxílio-doença 6- aposentado por invalidez

7- aposentado por tempo serviço

Escolaridade: _____ Grau 1-Completo 2- Incompleto

(_____ anos de estudo completos)

Repetência escolar: _____ anos repetidos

Sabe ler e escrever? (1) Sim (2) Não

História Familiar de Transtorno Bipolar em parentes de 1º Grau: (1)Sim (2)Não

Endereço : _____

Cidade: _____ CEP: _____ - _____

Telefone para contato: 1- _____

2 - _____

Familiar / Responsável:

Nome:

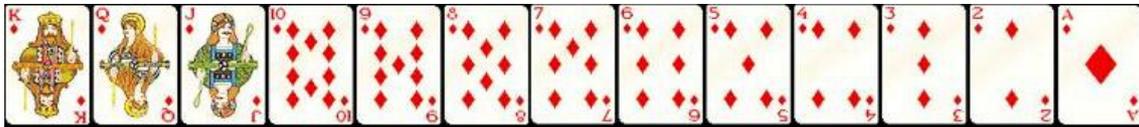
Telefone:

ANEXO VIII:

Teste do Somatório de Cartas:

Instruções: Disponha as 13 cartas do baralho de um naipe qualquer, em ordem numérica, à frente do paciente e peça a ele que escolha 2 cartas cujo somatório seja o número 11. É considerada resposta aceitável qualquer combinação numérica = 11. Por exemplo: Ás+10, 2+9, 3+8, 4+7 e 5+6. Após, marque as cartas escolhidas e passe para o próximo teste se a resposta for aceitável.

Escolha **DUAS** cartas quaisquer das abaixo cujo somatório seja igual a 11.



Resposta Aceitável: () Sim () Não