

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

TESE DE DOUTORADO

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA O MODELO DE
NEUROPROGRESSÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Pedro Domingues Goi

Orientadora: Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, Outubro de 2014

PEDRO DOMINGUES GOI

Tese 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 Doutor em Psiquiatria.

Orientadora: Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Goi, Pedro Domingues
EVIDÊNCIAS CLÍNICAS PARA O MODELO DE
NEUROPROGRESSÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR / Pedro
Domingues Goi. -- 2014.
97 f.

Orientadora: Clarissa Severino Gama.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Transtorno Bipolar. 2. Neuroprogressão. 3.
Estadiamento Clínico. I. Gama, Clarissa Severino,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim:
esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.”
Riobaldo, em Grande Sertão Veredas
João Guimarães Rosa**

**“La idea es eternamente nueva.”
Jorge Drexler**

para o Goi.

AGRADECIMENTOS

À Professora Clarissa Gama, por me receber de braços abertos, pela amizade e me ajudar tanto;

Ao Professor Flávio Kapczinski, pelo estímulo e pelo exemplo como pessoa;

Aos Profs Maurício, Márcia, Adriane, Keila e Pedro, por estarem sempre presentes;

Aos Amigos Miréia e Raffael;

A todos, todos os colegas do Laboratório (aqui e no mundo);

Aos professores da Banca;

Aos residentes da psiquiatria;

Aos pacientes e suas famílias;

À CAPES e ao CNPq;

À minha Família, Silvia, Catia e Julia, por mostrarem que somos mais fortes do que imaginamos;

Ao meu Pai, por tudo.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	9
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1. Modelos de Progressão de Doença e Estadiamento em Medicina	17
2.2. Neuroprogressão e Estadiamento de Transtornos Psiquiátricos Graves	19
2.3. Estadiamento Clínico do TB	24
2.4. Tratamento em diferentes fases do TB	31
2.5. Prejuízo Cognitivo no TB	33
2.6. Prejuízo Funcional no TB	35
2.7. Modificações Neuroanatômicas no TB	37
2.8. Biomarcadores na progressão no TB	39
3.OBJETIVOS	41
3.1. Objetivo Geral	41
3.2. Objetivos Específicos	41
4. HIPÓTESES	42
5. MÉTODOS	43
6. ASPECTOS ÉTICOS	44
7. ARTIGOS	45
7.1. Results from Clinical Staging in Bipolar Disorder and Pharmacological Approach: Clinical Practice Evidences	45

7.2. Staging progression in bipolar disorder is associated to first episode treatment delay	54
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
9. REFERÊNCIAS	61
10. ANEXOS	
ANEXO I: Carta de aceite do Artigo 1 desta tese	69
ANEXO II: Carta de aceite para publicação de artigo (anexo VIII)	70
ANEXO III: Escala de Hamilton para avaliação de Depressão	71
ANEXO IV: Escala de Mania de Young	75
ANEXO V: Escala Breve de Funcionamento	80
ANEXO VI: Protocolo de Pesquisa para Pacientes Eutímicos	81
ANEXO VII: Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos de Eixo I (capítulo de transtornos de humor)	84
ANEXO VIII: ARTIGOS PRODUZIDOS COMO CO-AUTOR NO PERÍODO DO DOUTORADO E COM FOCO NA NEUROPROGRESSÃO DO TB	88
Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning	88
Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance	90
Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial	92
Bipolar disorder affects behavior and social skills on the Internet	94
Verbal Episodic Memory Along the Course of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a New Perspective	96

ABREVIATURAS E SIGLAS

AC: Antes de Cristo

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

DALYs: do inglês Disability-Adjusted Life Years, Anos Vividos com Incapacidade

DSM-III-R: Terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico Revisado

DSM-IV: Quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico

DSM-IV-TR: Quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico – Texto Revisado

FAST: do inglês Functioning Assessment Short Test, Escala Breve de Funcionamento

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

IL-6: do inglês, Interleukin-6, Interleucina 6

IL-10: do inglês, Interleukin-10, Interleucina 10

NYHA: do inglês, New York Heart Association, Associação do Coração de Nova Iorque

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

TNF- α : do inglês, Tumor Necrosis Factor- α , Fator de Necrose Tumoral α

TB: Transtorno Bipolar

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

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Elo entre as características clínicas e neurobiológicas e a neuroprogressão e estadiamento (pág 19).

Tabela 1. Estadiamento Clínico hipotetizado por Berk e McGorry (pág 25).

Tabela 2. Modelo de Estadiamento Clínico do TB de Kapczinski et. al. (pág 30).

Figura 2. Falha dos mecanismos compensatórios que contribuem para a neuroprogressão, e potenciais intervenções nesta cascata (pág 40).

Figura 3 (Figura 1 do Artigo 1). Classificação nos quatro estágios clínicos de Kapczinski (pág 47).

Tabela 3 (Tabela 1 do Artigo 1) Características da amostra (pág 48).

Tabela 4 (Tabela 2 do Artigo 1) Distribuição das medicações através dos estágios do TB (pág 48).

Figura 4 (suplementar ao Artigo 1): Distribuição dos esquemas medicamentosos através dos estágios clínicos (pág 53).

Figura 5 (suplementar ao Artigo 2): Atraso no tratamento do primeiro episódio de humor, em anos, nos diferentes estágios clínicos. Círculos representam os indivíduos e barras representam a média (pág 57).

Figura 6 (suplementar ao Artigo 2): Atraso no tratamento do primeiro episódio de humor em anos (média \pm erro padrão), estratificado por número de episódios prévios ($p=0.014$) (pág 57).

RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma patologia prevalente, grave, crônica, e que apresenta um curso longitudinal muito pior que se imaginava décadas atrás. Além da alternância entre períodos de depressão, mania e eutímia, a recorrência e a progressão do TB conferem gravidade e frequência crescentes aos episódios. A neuroprogressão foi um termo cunhado para definir a aceleração do processo de doença e seus fatores subjacentes, como alterações de biomarcadores periféricos, funções cognitivas, neuroimagem e funcionalidade, que emergem em graus variáveis dependendo da fase de evolução. Todas estas evidências justificaram a classificação do TB em estágios clínicos teóricos distintos, que ainda carecem de validação empírica. Um dos mais recentes deles propõe 1 estágio latente e 4 estágios clínicos distintos (Kapczinski et al, 2009) (1). O presente trabalho avaliou, portanto, as diferentes estratégias farmacológicas para a manutenção da eutímia em uma amostra de pacientes com TB em diferentes estágios (artigo 1), e a associação do atraso no tratamento do primeiro episódio com fatores de pior prognóstico e com os estágios do TB (artigo 2). Em conjunto, os resultados mostraram que a abordagem farmacológica instituída pelo psiquiatra clínico, necessária para manter o paciente em eutímia, é diferente conforme a classificação em estágios. O número de fármacos prescrito também está relacionado ao declínio da funcionalidade. Além disso, o atraso no início do tratamento do TB é diretamente proporcional ao estágio de evolução da doença, e está relacionado a fatores de pior prognóstico, como o número de episódios. Os achados fornecem evidência para modificar certas intervenções no TB: a primeira, que diretrizes de tratamento poderiam considerar os estágios, visando um tratamento mais personalizado para guiar a eficácia do tratamento; e por último, que o esforço em diagnosticar e tratar o TB com precisão e rapidez pode ser uma das medidas para frear a neuroprogressão.

ABSTRACT

Bipolar Disorder (BD) is a severe, prevalent, and chronic disease, that exhibits worse longitudinal course than previously thought. Beyond the switching phases of depression, mania and euthymia, recurrence and progression of BD increases severity and frequency of episodes. The neuroprogression was a term created to define the acceleration of the disease and its underlying factors, such as changes in peripheral biomarkers, in cognitive performance, in neuroimaging and functioning, that emerge in different degrees depending on the stage of evolution. All those evidences justify the classification of BD in different clinical stages, which still lack empirical validation. One of most recently proposed staging model describes 1 latent stage and 4 clinical stages (Kapczinski et al, 2009) (1). The present study therefore evaluated the different pharmacological strategies for the maintenance of euthymia in a sample of BD patients at different stages (Article 1), and the association of first-episode treatment delay with poor prognosis and BD stages (Article 2). Together, the results showed that maintenance pharmacological treatment in a naturalistic setting is different according to the staging classification. The number of drugs prescribed is also associated to functioning. Moreover, the treatment delay is positively correlated to the stage of the disease, and is related to poor outcomes (i.e. number of episodes). The findings provide evidence to modify certain interventions in BD: first, that treatment guidelines might consider staging to provide tailored approaches and to guide treatment efficacy; and secondly, that the effort to accurately diagnose and treat BD can be one of the measures to restrain neuroprogression.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) não é um fenômeno recente. Talvez a primeira pessoa a descrever a melancolia e a mania como sendo dois estados fenomenológicos da mesma enfermidade tenha sido grego Arataeus da Capadócia, no século 1, AC (2). Porém, apenas no século 19, quando Jean Pierre Falret (1794-1870) e Jules Baillarger (1809-1890) de forma independente propuseram que uma única doença poderia se apresentar tanto como mania quanto depressão, que o conceito ressurgiu novamente. Falret a descrevia como “Insanidade Circular” e junto com Baillarger proporcionou a base necessária sobre a qual Emil Kraepelin, com suas observações clínicas, propôs uma nova entidade chamada “insanidade maníaco-depressiva” (3). Uma distinção chave que Kraepelin fez entre esquizofrenia e doença maníaco-depressiva, e que é de significativa importância clínica, está relacionada com o curso de doença. Ele via esquizofrenia como uma doença com prognóstico pobre, com um curso progressivo, prejuízo funcional e sintomas residuais contínuos. Em comparação, a doença maníaco-depressiva era tida como episódica com um potencial para recuperação completa. Essas observações, nas quais muito dos nossos sistemas classificatórios estão embasados, estão agora sendo revistas e questionadas (4).

O TB é uma doença mental complexa, multifatorial e crônica. A prevalência do TB ao longo da vida é de aproximadamente 1% para o TB, igualmente entre homens e mulheres (5). Em 1990, a Organização Mundial de Saúde identificou o TB como a sexta causa de Anos Vividos com Incapacidade (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) em pessoas entre 15 e 44 anos (6). Dados de 2010 mostram que os transtornos mentais estão entre as 5 maiores causas de DALYs no mundo, e dentre eles, o TB está em quarto lugar na faixa dos 25-34 anos (7). Indivíduos com TB também demonstram aumentos significativos quanto à utilização de serviços de saúde ao longo da vida, se comparados

a pessoas sem outras doenças psiquiátricas (8). O custo anual do Serviço de Saúde Britânico com o TB no ano de 2010 foi de 342 milhões de libras, sendo que destes, 60% foram gastos com hospitalizações (9).

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 (10, 11). A característica fundamental do TB é, além dos episódios depressivos, a presença de quadros de elevação do humor que podem ser classificados como episódios maníacos ou hipomaníacos, dependendo da gravidade e duração. Pode ser classificado como TB tipo 1, alternando depressão e mania, ou tipo 2, alternando depressão e hipomania (10, 12). Muitas vezes, é o médico da atenção primária o primeiro a ser informado das alterações de humor do paciente, através de queixas indiretas ou através de seus familiares. Neste momento há uma oportunidade importante de suspeitar de TB e fazer um diagnóstico diferencial correto. O atraso no diagnóstico e tratamento do TB pode causar grande prejuízo, aumentando a gravidade dos sintomas, o declínio cognitivo e funcional em longo prazo (13, 14).

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 sozinhas sem um cuidador (1).

Os prejuízos nas relações interpessoais e na vida em sociedade 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 sociais e funcionalidade, 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) (15).

Apesar de a definição tradicional do TB ser a alternância de episódios depressivos, maníacos e períodos de eutimia, o curso longitudinal da doença não é tão simples e indolente quanto parece. Existem evidências de que, conforme aumenta o número de episódios, diminui o tempo de eutimia intercrise (16, 17), e mais pobre a resposta a determinados tratamentos, como o lítio (18). As evidências dos prejuízos longitudinais do TB ainda incluem uma relação inversamente proporcional entre o desempenho em funções cognitivas e o número de episódios de humor, número de internações, e o número de anos de doença (19).

Biomarcadores periféricos, como citocinas, neurotrofinas e marcadores de estresse oxidativo (oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos) estão relacionados a fisiopatologia do TB (20). Não obstante, têm-se conseguido demonstrar que muitos destes marcadores distinguem fases iniciais de fases tardias do TB (21). Além disso, a avaliação do índice de toxicidade sistêmica (análise conjunta de neurotrofinas,

marcadores inflamatórios e marcadores de stresse oxidativo), mostrou diferenças entre pacientes com TB (eutímicos, deprimidos e maníacos) e controles, demonstrando o caráter sistêmico desse transtorno (22).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Modelos de Progressão de Doença e Estadiamento em Medicina

Um modelo de estadiamento clínico pode ser visto, de uma maneira simples, como uma forma diferente e mais refinada de se fazer um diagnóstico. O seu real valor começou a ser mais evidente no manejo de pacientes oncológicos, onde a qualidade de vida e a sobrevivência dependiam de intervenções o mais precoce e efetiva possível. O estadiamento clínico difere do diagnóstico convencional na medida em que não avalia apenas a extensão da doença em um determinado ponto da vida do paciente, mas onde aquele paciente se encontra dentro do *continuum* do curso daquela doença. Dessa forma o estadiamento consegue diferenciar fenômenos iniciais e mais leves daqueles que acompanham a extensão, a progressão e a cronicidade da doença (23).

Os modelos de classificação das doenças em diferentes estágios têm sido historicamente importantes na melhoria dos cuidados de saúde, pois permitem uma avaliação mais precisa, abrangente e estruturada do estado atual da doença e sua progressão. Uma avaliação mais precisa do *burden* da doença permite esclarecer os resultados, o prognóstico e melhores estratégias de tratamento. Nesse sentido, o estadiamento clínico permite que o médico selecione intervenções mais relevantes em estágios mais iniciais, assumindo que tais intervenções serão mais eficazes e menos danosas que aquelas instituídas em estágios terminais da mesma doença.

Durante anos, os modelos de estadiamento têm sido utilizados em áreas como oncologia, cardiologia, pneumologia e hepatologia, ajudando os médicos na tomada de decisões, e a amplitude de seu uso tem crescido. A New York Heart Association (NYHA) desenvolveu em 1928 um sistema de classificação baseado no funcionamento geral de pacientes com Insuficiência Cardíaca. Ele é dividido em 4 estágios diferentes,

cada um com uma abordagem terapêutica diferente. Pacientes NYHA I não apresentam nenhum sintoma, NYHA II apresentam sintomas em atividades comuns, NYHA III apresentam sintomas em atividades mínimas, e NYHA IV apresentam sintomas em repouso. Este sistema ainda é usado atualmente para orientar os médicos em todo o mundo (24). Outro exemplo importante é o manejo do melanoma. Nele, o estadiamento clínico da American Joint Commission on Cancer é utilizado para orientar quais linfonodos devem ser biopsiados, e a decisão terapêutica a ser tomada. O estadiamento do melanoma também é importante para o prognóstico, uma vez que as taxas de mortalidade também estão correlacionados com o estágio da doença (25). Da mesma forma, com o estadiamento a atenção médica vem sendo aprimorada em patologias como o câncer de esôfago (26), a hepatite C (27), e a sarcoidose (28).

2.2. Neuroprogressão e Estadiamento de Transtornos Psiquiátricos Graves

O termo neuroprogressão vem sendo cada vez mais difundido para explicar as consequências da aceleração dos mecanismos de doença presentes na progressão dos transtornos mentais. Entre os fatores da progressão da doença estão o aumento da frequência e gravidade dos episódios, maior número de comorbidades médicas e psiquiátricas, o desbalanço entre fatores pró e anti-inflamatórios, a diminuição de neurotrofinas, aumento do estresse oxidativo, o remodelamento patológico das substâncias branca e cinzenta cerebral, e o pior funcionamento cognitivo e funcional (29, 30). O entendimento da neuroprogressão facilita o entendimento da classificação dos transtornos mentais em estágios (figura 1).

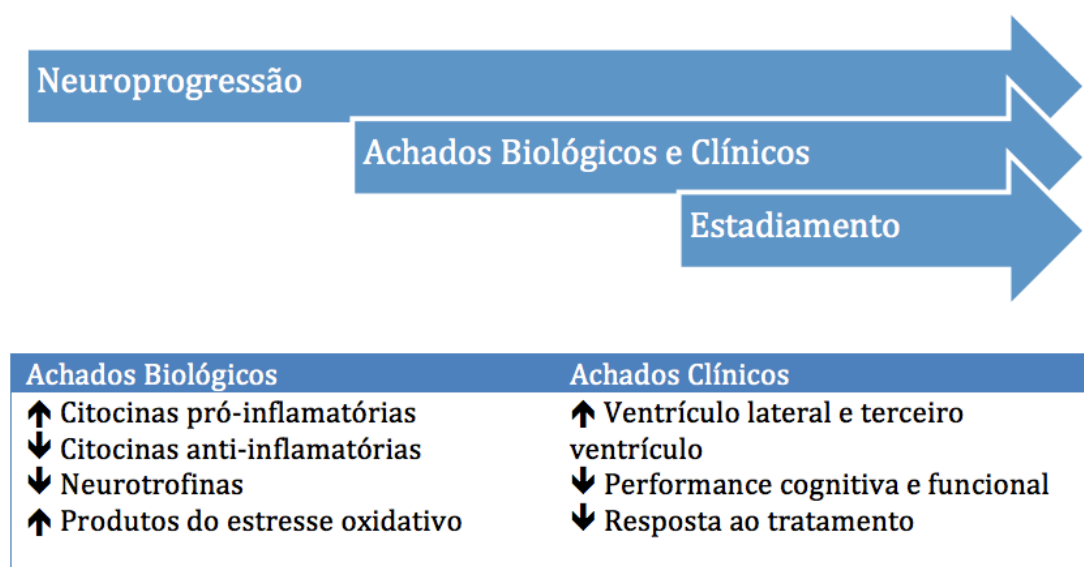


Figura 1. Elo entre as características clínicas e neurobiológicas e a neuroprogressão e estadiamento, adaptado de Gama e colaboradores (29).

Entretanto, para o psiquiatra clínico chegar a este ponto, é preciso o estabelecimento do diagnóstico. O diagnóstico é um fator central na qualidade do cuidado médico, mesmo assim, ainda temos na psiquiatria uma distância muito grande a ser percorrida até satisfazer suas utilidades mais importantes que são guiar o tratamento

e prever os desfechos (23). Infelizmente, os processos de classificação diagnóstica em psiquiatria não têm ido além de criar uma precisão espúria, uma divisão artificial baseada na sintomatologia e na fenomenologia transversal. Dessa forma, os diagnósticos atuais já partem, desde a sua origem, sendo influenciados e confundidos pelas características longitudinais do curso de cada síndrome.

Uma abordagem heurística do estadiamento dos transtornos psiquiátricos incorpora cinco pressupostos testáveis (31, 32)

1. O tratamento dos estágios iniciais está associado a uma melhor resposta inicial e a um melhor prognóstico;
2. Tratamentos mais precoces tem uma relação risco-benefício melhor que tratamentos tardios;
3. O impacto da intervenção precoce pode ser medido através da mudança da distribuição da doença no decorrer do tempo;
4. Prover tratamentos estágio-específicos modificam o risco de o indivíduo apresentar progressão da doença; e
5. Conforme avança o conhecimento dos mecanismos subjacentes à doença, mais robustos são os modelos de estadiamento desenvolvidos, e novas assinaturas biológicas são utilizadas para validar ou redefinir estágios .

Pode parecer instigante, portanto, definir quais patologias mereceriam e quais não se beneficiaram da abordagem pela ótica do estadiamento clínico. Aquelas doenças potencialmente severas, que tendem ou que podem assumir um curso progressivo – principalmente se tiverem atraso ou ausência de diagnóstico – são as principais candidatas para o estadiamento (23). No modelo médico de estadiamento, os estágios são definidos pela extensão da progressão da doença, pelo impacto biológico causado, e

se isso se correlaciona com o prognóstico. Isto depende da capacidade de se identificar os limites, ou a extensão, do processo de doença. Em psiquiatria, a definição da extensão biopsicossocial atingida pelo transtorno pode ser muito mais ampla. Além da gravidade, persistência e recorrência dos sintomas, alterações biológicas (como a perda volumétrica hipocampal ou a ativação do sistema imune) e de funcionalidade (cognição social e perda de autonomia) devem fazer parte das definições de estágio (21, 33-36).

No transtorno depressivo unipolar, o manejo é dificultado pelas baixas taxas de remissão dos sintomas após o início do tratamento. Aproximadamente um terço dos pacientes não atingirá remissão, mesmo após diferentes estratégias terem sido implementadas (37). Os modelos de neuroprogressão em depressão unipolar levam em consideração, principalmente, os estados pró-inflamatórios sistêmicos e também neuroimunológicos (38). No modelo de neuroprogressão para os transtornos depressivos de Moylan et. al. (39), os autores sugerem que pacientes com um início mais precoce dos sintomas, e com episódios mais longos e frequentes apresentam progressão mais rápida. Entre as características deste grupo estão uma pior evolução sintomática, pior resposta ao tratamento, e pior desempenho funcional. Nestes pacientes, episódios mais graves, duradouros e recorrentes, parecem aumentar ainda mais a vulnerabilidade a novos episódios, levando a aceleração da neuroprogressão e do declínio cognitivo e funcional.

A equação da neuroprogressão nos transtornos depressivos unipolares leva em conta que estressores psicossociais e físicos combinam-se a uma vulnerabilidade preexistente e desencadeiam o primeiro episódio. Fatores bioquímicos, que incluem distúrbios nas funções dos fatores neurotróficos, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, modificações epigenéticas, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo

e nitrosativo, e fatores inflamatórios contribuem para causar dano celular, estimular apoptose, diminuindo o crescimento e sobrevivência neuronal (39).

Seguindo nessa linha, o transtorno depressivo unipolar está associado a alterações neuroanatômicas resultantes dos efeitos tóxicos e adaptativos dos episódios depressivos. Tais alterações cerebrais são relacionadas ao estágio da doença, ou seja, são inconsistentes em pacientes de primeiro episódio, mas são evidentes em pacientes com curso prolongado do transtorno (40). Reduções de volume hipocampal são achados consistentes em pacientes com mais de 2 anos de doença, e 2 ou mais episódios depressivos prévios (41). Além disso, os volumes hipocampais são influenciados pela idade, gênero, duração da doença, idade do primeiro episódio, recorrência dos episódios, comorbidades, subtipo da depressão e genótipo (42).

No desenvolvimento de transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, diferentes fatores são necessários para atingir o gatilho do desencadeamento da síndrome completa nos indivíduos geneticamente suscetíveis. Estes fatores estão presentes desde a vida intra-útero, e vão desde alterações no desenvolvimento neuronal, passando por modificações epigenéticas, até respostas inflamatórias anormais. O desenvolvimento da esquizofrenia também é, portanto, entendido como neuroprogressivo (43). O estadiamento dos transtornos psicóticos foi um dos primeiros a ser concebido, dando ênfase aos estados prodrômicos e aos primeiros episódios psicóticos. Em 2006, McGorry propôs o estadiamento dos transtornos psicóticos e de humor graves. Os estágios iniciais (0, 1a, 1b), referem-se a indivíduos que exibem graus variáveis de risco de desenvolver um transtorno mental grave, e apresentam sintomas psicóticos breves ou autolimitados, déficits neurocognitivos, sociais ou funcionais leves. O estágio 2 caracteriza-se pelo primeiro episódio psicótico estabelecido. Os estágios 3a, 3b, e 3c descrevem a evolução pós primeiro episódio, com a remissão incompleta dele, a

primeira recorrência, e as múltiplas recorrências que se seguem. No estágio 4 o curso é grave, persistente e refratário (23, 44). Este modelo de estadiamento deu origem ao estadiamento do TB, o qual discutiremos a seguir.

2.3. Estadiamento Clínico do TB

Até então, as perspectivas de classificação do TB vinham sendo estáticas, baseadas na dicotomia mente-corpo e nas extensas descrições transversais de aspectos fenomenológicos da doença. O psiquiatra clínico via seu paciente como tendo um transtorno primário, o TB, e ocasionalmente dava importância às comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e uso de substâncias. Raramente pensava no TB como uma doença multissistêmica, e talvez negligenciasse a presença de condições médicas precoces como asma, obesidade, doenças cardiovasculares e inflamatórias (45). Afortunadamente, a importância das comorbidades médicas, dos fatores de risco para doenças metabólicas em geral e dos fatores inflamatórios crônicos que se acumulam no decorrer da vida do indivíduo, têm recebido mais atenção nos últimos anos. A mudança do foco tem feito aumentar consideravelmente as pesquisas sugerindo que o TB possa ser visto como uma doença inflamatória multissistêmica (46).

Por mais distintas que sejam as tentativas de classificação do TB em estágios diferentes de progressão, todos eles o conceitualizam como uma condição evolutiva com manifestações que se modificam no decorrer de seu curso (1, 44, 47). Sendo assim, todos os modelos descrevem seu desenvolvimento como partindo de um período prodrômico, de alto risco para desenvolver o TB. Evolui para o início da doença propriamente dito, com o primeiro episódio característico de humor, levando a recorrência e declínio funcional e cognitivo progressivo, chegando às fases terminais de cronicidade.

A primeira referência a falta de modelos de estadiamento em psiquiatria, e a sugestão de se começar a estadiar os transtornos psiquiátricos é de 1993. Naquela época, Fava e Kellner sugeriram uma estratificação da gravidade da mania e da depressão separadamente, e baseadas apenas nos critérios da terceira edição do Manual

Diagnóstico e Estatístico Revisado (DSM-III-R). Esta proposta incipiente levava em consideração a gravidade do episódio, mas já tinha como objetivo uma avaliação longitudinal dos transtornos psiquiátricos, dando atenção aos pródromos, ao manejo e ao prognóstico (48).

As propostas mais abrangentes e estruturadas de estadiamento clínico do TB surgiram quando Berk et al., estudando as propostas de McGorry (44) para o estadiamento clínico de transtornos mentais graves, adaptaram o modelo para as peculiaridades da sintomatologia afetiva (47). Da união dos esforços dos dois pesquisadores, surgiu o primeiro modelo em potencial para o estadiamento clínico do TB (Tabela 1).

Tabela 1: Estadiamento Clínico do TB hipotetizado por Berk e McGorry (47).

Estágio Clínico	Definição	Potenciais Intervenções
0	Risco aumentado para transtorno de humor grave (p.ex. história familiar, abuso e uso de substâncias). Ausência de sintomas.	Educação em Saúde Mental Auto-cuidado
1a	Sintomas de humor leves ou inespecíficos	Educação formal em Saúde Mental Psicoeducação familiar Redução do abuso de substâncias Terapia cognitivo comportamental
1b	Traços prodromicos, risco ultra-elevado	1a + tratamento do episódio (fase-específico ou estabilizador do humor)
2	Desencadeamento do primeiro episódio de humor	1b + manejo do caso + reabilitação
3a	Recorrência de sintomas de humor subsindrômicos	2 + ênfase no tratamento de manutenção + estratégias psicossociais para remissão completa
3b	Desencadeamento da primeira recidiva	3a + estratégias de prevenção de recidivas
3c	Recidivas múltiplas	3b + combinações de estabilizadores de humor
4	Curso refratário persistente	3c + clozapina ou outros tratamentos terciários + abordagem social

No modelo de Berk et. al., o TB inicia-se com um período de alto risco, mas assintomático. Então, o paciente começa a apresentar sintomas leves ou subsindrômicos e inespecíficos, com manifestações prodrômicas do TB. O primeiro episódio clinicamente manifesto precede, invariavelmente, recaídas. Posteriormente, um curso de períodos de eutimia e recorrências se instala, até atingir um estágio tardio de perda de resposta ao tratamento e refratariedade persistente e incapacitante.

A abordagem para o manejo de cada estágio torna-se, então, individualizada, modelada e compatível com o grau de progressão. No estágio 0, fatores de risco psicossociais, como história familiar positiva para transtornos mentais, uso nocivo de substâncias psicoativas, história de abuso físico, emocional ou sexual, ou outros eventos traumáticos na vida, estão relatados e devem ser evitados quando possível (47, 49, 50). Porém, nenhuma intervenção comprovadamente eficaz foi testada no TB.

As fases de pródromos (1a e 1b) são caracterizadas por sintomas subsindrômicos de ambas polaridades, ou sintomas flutuantes de humor comórbidos com ansiedade, uso de substâncias psicoativas, alterações comportamentais (problemas de conduta, comportamento suicida), ou até um episódio depressivo altamente sugestivo de bipolaridade. Outros estudos sugerem sinais e sintomas prodrômicos, em quadros inicialmente unipolares, que aumentariam o valor preditivo diagnóstico, e poderiam sugerir uma mudança na abordagem terapêutica. Entre eles, história familiar de bipolaridade ou suicídio, padrão recorrente dos episódios, início mais precoce, sintomas atípicos (hipersonia, hiperfagia, paralisia cérea), episódios de início e fim mais abruptos, episódios puerperais, disforia pré-menstrual grave, melancolia, depressão psicótica, padrão sazonal e irritabilidade (51-53). Entretanto, mesmo com evidência da existência de fases prodrômicas no TB, sua caracterização ainda é insuficientemente específica para a construção de diretrizes para o manejo desta sintomatologia. Mesmo assim, o

manejo familiar, social, comportamental, e o adequado tratamento e monitoramento dos sintomas é fortemente recomendado (47, 54).

Após a instalação do TB (estágio 2 em diante), os casos devem ser manejados conforme as diretrizes clínicas de tratamento. A pronta detecção do primeiro episódio e seu tratamento adequado é a primeira oportunidade de intervenção precoce. Neste momento os diagnósticos equivocados e as intervenções inadequadas podem significar prejuízo nos desfechos futuros (13, 55, 56). A partir deste ponto o curso do TB pode variar bastante. Não são todos os casos que evoluem desfavoravelmente, mas a cada episódio de humor, aumenta-se o risco de um novo episódio mais grave e mais refratário ao tratamento. Com a recorrência dos episódios (estágio 3c), a resposta inadequada ao tratamento fica mais e mais frequente, e os pacientes começam a passar a maior parte do tempo sintomáticos, respondendo parcialmente aos tratamentos. A refratariedade (estágio 4) foi definida por mais de um autor. A mania que não remite após seis semanas de tratamento, ou a depressão que não entra em remissão mesmo com 2 tratamentos diferentes por pelo menos seis semanas cada, são consideradas refratárias segundo Sachs (57). Segundo Yatham, o episódio depressivo no TB que não responde a pelo menos oito semanas a uma litemia de 0,8 mEq/L, é considerado refratário (58). Com essa resposta parcial ao tratamento, alternativas aos estabilizadores de humor têm sido implementadas.

O manejo do TB refratário inclui tratamentos medicamentosos e também medidas não farmacológicas. Além das drogas comprovadamente eficazes de primeira linha (lítio, valproato, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, paliperidona), drogas de segunda linha, de terceira linha, ou terapias inovadoras são também recomendadas em casos sem resposta. Entre eles carbamazepina, oxcarbazepina, haloperidol, clorpromazina, fenitoína, levetiracetam,

topiramato, gabapentina, tiagabina, hormônios tireoidianos, e tamoxifeno. Combinações de diferentes estabilizadores do humor entre si, ou com antipsicóticos típicos e atípicos, bupropiona, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da monoaminoxidase, tricíclicos, ácidos graxos omega-3 e verapamil também já foram testados e entram como opções (59, 60). Dentre as medidas farmacológicas, a clozapina, a qual já se mostrou superior a todos os outros antipsicóticos na esquizofrenia refratária (61, 62), tem sido eficaz no tratamento da mania aguda, no controle dos sintomas depressivos e na estabilização do humor, independentemente da presença ou não de sintomas psicóticos. A clozapina já está incluída no arsenal terapêutico do TB nos guidelines mais recentes para tratamento da mania e de manutenção (47, 59, 60). As medidas não farmacológicas recomendadas nos casos refratários são a Terapia Cognitivo Comportamental, a Terapia Focada na Família, Psicoeducação de Grupo, a Terapia Pessoal e de Ritmos Sociais e a Eletroconvulsoterapia (59).

Após o modelo de estadiamento de Berk, foi no modelo de Kapczinski, 2009, que a atenção ao declínio cognitivo e funcional, e às alterações em biomarcadores receberam especial atenção. Além disso, a principal diferença do modelo é a avaliação baseada no status intercrise do paciente. Neste modelo, os sinais e sintomas que se evidenciavam nos períodos intercrise foram mais valorizados em relação aos quadros apresentados durante os episódios de humor (1). Sendo assim, fatores genéticos, marcadores periféricos de estágios precoces e tardios do TB, mudanças na capacidade de *coping*, comorbidades, características neurocognitivas, alterações neuroanatômicas, além da sintomatologia clínica, foram avaliadas para definir os estágios, os quais são descritos a seguir e na tabela 2.

a) Fase latente: Pessoas com sintomas de alteração de humor e ansiedade e história familiar de TB; estes apresentam três vezes mais risco de desenvolver TB.

Apresentam um bom prognóstico quando protegidos de fatores desencadeantes (como estresse, uso de álcool e drogas);

b) Estágio I: Pacientes com TB com períodos bem estabelecidos de eutimia e ausência de comorbidades psiquiátricas entre os episódios. Apresentam um bom prognóstico, se forem acompanhados com medidas preventivas. Aqui, fatores genéticos modulam o efeito de estressores ambientais sobre a reatividade do substrato neural. Ou seja, experiências, eventos traumáticos, a expressão genética e a disfunção dos episódios de humor podem modificar a maneira que os circuitos neurais reagem a novos estímulos (63). Dependendo das alterações bioquímicas secundárias ao primeiro episódio, a recorrência pode se instalar sem a necessidade de fatores desencadeantes.

c) Estágio II: Pacientes com ciclagem rápida ou comorbidades de eixo I ou II; seu prognóstico depende em grande parte de como é realizado o manejo das comorbidades. O correto manejo das comorbidades evita a desestabilização do humor, favorecendo o prognóstico. É possível que o paciente não apresente declínio cognitivo evidente, mas testagens neuropsicológicas podem evidenciar algum déficit. Após o tratamento correto e se atingindo a remissão, o paciente pode inclusive ser reclassificado com Estágio I. Nesta fase os pacientes podem necessitar abordagens psicoterápicas e psicoeducativas, já que a internação e a exposição moral podem ser traumáticas a eles, que já apresentam-se menos resilientes (64).

d) Estágio III: Nesta fase o TB assume uma evolução de caráter autônomo, independente. A interação entre a carga genética, a resiliência celular e os desafios biológicos causados pelos episódios recorrentes e cumulativos se acentua. Pacientes apresentam relevante deterioro cognitivo e funcional, bem como alterações de biomarcadores. Seu prognóstico depende do tratamento, geralmente fazendo uso de polifarmácia (1).

e) Estágio IV: Pacientes incapazes de viverem de forma autônoma, apresentando alterações cerebrais e nos níveis dos biomarcadores mais evidentes. O prognóstico é pobre, já que apresentam mais sintomatologia subsindrômica refratária ao tratamento, necessitando profissionais ou instituições de cuidados intensivos em psiquitria, com intensificação do suporte social.

Tabela 2: Modelo de Estadiamento Clínico do TB de Kapczinski et. al. (1).

Estágio	Características Clínicas	Biomarcadores	Cognição	Tratamento de Manutenção	Prognóstico
Latente	Com risco de desenvolver TB, história familiar positiva, sintomas de humor ou aniedade sem critérios para TB	Polimorfismos que conferem susceptibilidade ao TB	Ausência de disfunção	↓ Exposição a patógenos	Bom prognóstico quando protegido de patógenos
I	Períodos bem definidos de eutímia sem sintomas psiquiátricos manifestos	↑TNF-alfa ↑3-nitrotirosina	Ausência de disfunção	Monoterapia com estabilizador de humor, psicoeducação	Bom prognóstico com profilaxia cuidadosa
II	Sintomas nos períodos entre os episódios, principalmente relacionados às comorbidades	↑TNF-alfa ↓BDNF ↑3-nitrotirosina	Disfunção transitória	Tratamento combinado (farmacoterapia + psicoterapia, enfoque no tratamento das comorbidades)	Prognóstico depende de como as comorbidades podem ser controladas. Pior que estágio I
III	Disfunção acentuada da cognição e funcionamento	Alterações morfológicas do cérebro podem estar presentes ↑TNF-alfa ↓BDNF ↑3-nitrotirosina	Disfunção cognitiva grave associada a disfunção do funcionamento (incapaz de trabalhar ou desempenho muito prejudicado)	Esquemas complexos geralmente são necessários, considerar estratégias inovadoras	Prognóstico reservado, necessidade de terapia de resgate
IV	Incapaz de viver de maneira autônoma em razão da disfunção cognitiva e funcional	Aumento de ventrículos e/ou hiperintensidades de substância branca ↑TNF-alfa ↓BDNF ↑glutamina redutase e transferase ↑3-nitrotirosina	Disfunção cognitiva impede que os pacientes vivam de maneira independente	Paliativo, instituição de cuidados diários	Mau prognóstico

2.4. Tratamento em diferentes fases do TB

O TB tem um curso crônico, e portanto, necessita um tratamento da mesma forma crônico. Tanto nas crises como na manutenção da eutímia (17). Infelizmente, poucos estudos deram atenção a qual momento o paciente se encontra dentro do curso do TB, a fim de ter uma abordagem mais direcionada. Tanto os ensaios clínicos randomizados, quanto as diretrizes de tratamento mais recentes, ainda ignoram que diferentes cursos de evolução do TB merecem diferentes estratégias de tratamento (60).

Um dos primeiros estudos a levar em consideração que pacientes com cursos diferentes do TB poderiam ter diferentes respostas a tratamentos semelhantes foi o de Swann et al. em 1999. Estudando a relação existente entre o número de episódios de humor no decorrer da vida e a resposta antimaniáca aos fármacos, os autores perceberam que um maior número de episódios estava associada a uma pobre resposta antimaniáca ao lítio, mas não ao valproato. A resposta ao lítio nestes casos foi similar a do placebo. Para os pacientes que apresentavam menos de 10 episódios, lítio e valproato apresentavam respostas semelhantes, e superiores ao placebo (18).

Neste mesmo ano, Franchini et al. publicaram um estudo mostrando que pacientes com diagnóstico precoce dos transtornos de humor (tanto unipolares quanto bipolares), que iniciam precocemente o uso de lítio (dentro dos primeiros 5 anos do diagnóstico) apresentam melhor resposta clínica, e taxas de recorrência significativamente menores que os pacientes que iniciaram o lítio tardiamente (55).

Ketter et al. em 2006, estudando diferenças nas respostas entre lítio e olanzapina no TB, classificaram seus pacientes em estágios de acordo com o número de episódios prévios. Concluíram que nos estágios iniciais (menos que 2 episódios prévios) os pacientes em uso de olanzapina tinham menores taxas de recaídas e recorrência de episódios maníacos e mistos, comparado ao grupo que usava lítio. Nos estágios

intermediários (3-5 episódios prévios) e tardios (mais que 5 episódios prévios) não houve tal diferença. Também não houve diferença para recaídas depressivas (65).

Posteriormente, Berk et al. analisou dados de ensaios clínicos do uso de olanzapina em pacientes sintomáticos com TB. Neste estudo, pacientes que apresentavam menos de 10 episódios tiveram menos recaídas de mania. Pacientes com 1 a 5 episódios prévios tiveram menos recaídas de depressão, tendo também uma melhor resposta ao tratamento de fase aguda (66). O fato em comum a todos estes estudos é o uso do número de episódios prévios de humor como determinante do estágio do TB. Apesar de ser um dado único, e talvez insuficiente, dá uma estimativa da progressão do transtorno, já que pacientes com alta recorrência apresentam-se menos resilientes, com maior prejuízo funcional e maior disfunção neuronal (67).

2.5. 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. Diversos estudos relataram que, mesmo após a resolução dos sintomas de humor, os pacientes continuam com algum grau de deterioro cognitivo (19, 67-72). A intensidade do déficit cognitivo não está estabelecida até o momento, entretanto, pode estar associada negativamente com o funcionamento social e, ao menos parcialmente, com funcionalidade geral do indivíduo, mesmo em períodos de remissão da doença (19, 68, 70). 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 (70, 71). Déficits em funções executivas e memória verbal sugerem danos nos córtices pré-frontal 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 (19, 70-72). Clark e colaboradores (73) relataram que pacientes com TB tinham perda na capacidade de manter a atenção concentrada, estando esta perda relacionada ao aumento da frequência de episódios maníacos. Outros pesquisadores mostraram uma significativa correlação inversa entre episódios depressivos e performance nos testes de função executiva (73-75), aprendizagem verbal (73, 76), memória visual (69, 77) e memória espacial de trabalho (76).

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, além de estarem associados a presença de sintomas psicóticos, maior duração da doença e o maior número de episódios maníacos (78, 79).

2.6. Prejuízo Funcional no TB

O entendimento clínico do impacto do TB no funcionamento dos pacientes é vasto e antigo. Um exemplo claro disto é a inclusão do prejuízo funcional causado pelos sintomas como critério diagnóstico do TB na quarta edição do manual diagnóstico e estatístico (DSM-IV). Porém, até os anos 2000, o número de evidências empíricas do prejuízo funcional no TB ainda era pequeno (80), iniciando um crescimento a partir de então. Em 2002, Altshuler e colaboradores demonstraram a existência de correlação significativa entre sintomas depressivos subsindrômicos e prejuízo funcional, avaliado pelo Eixo V do DSM-IV, ou seja, a escala de Avaliação Global do Funcionamento (81). Estudos avaliando funcionalidade em pacientes com TB eutímicos, depressivos e maníacos demonstraram haver déficits funcionais em todas estas fases. O prejuízo funcional é afetado pela sintomatologia, parecendo ser mais intenso durante episódios maníacos (82).

Com o desenvolvimento de ferramentas mais modernas para avaliação do funcionamento (83), resultados mais específicos sobre como acontece o déficit funcional no TB emergiram. Rosa e colaboradores, utilizando a *Functioning Assessment Short Test* (FAST), demonstraram que os domínios do funcionamento mais prejudicados em pacientes com TB em remissão eram o funcionamento ocupacional, seguido do funcionamento cognitivo e da perda de autonomia (84).

Estudos longitudinais avaliando pacientes com TB indicam que a recuperação funcional é mais dificilmente atingida que a melhora sintomática (85). Quando pacientes bipolares em estágios precoces, de primeiro episódio, são comparados a pacientes de estágios tardios, múltiplos episódios, os primeiros mostram melhor funcionamento geral, avaliado pela FAST. Além disso, mostram níveis mais elevados de autonomia, qualidade de emprego, qualidade dos relacionamentos e dos momentos

de lazer (86). Estes dados reforçam a participação do funcionamento nos modelos de neuroprogressão e estadiamento do TB, mostrando que a toxicidade dos repetidos episódios de humor contribui para o prejuízo sustentado em diversas áreas do funcionamento social.

Os dados mais recentes disponíveis sobre funcionalidade e estadiamento no TB (oportunamente incluídos como anexos a este trabalho), demonstram que pacientes em estágios iniciais (estágio I) segundo Kapczinski (2009), apresentam funcionamento semelhante a de controles saudáveis, ao contrário dos estágios II, III e IV. Também mostram uma correlação positiva entre o prejuízo funcional e a progressão do estadiamento, o que indica os pacientes com TB estão em um *continuum* de progressão que vai de períodos favoráveis de funcionamento a outros de recuperação funcional incompleta (36).

2.7. Modificações Neuroanatômicas no TB

Até 1981 os pesquisadores ignoravam o assunto da atrofia cerebral em pacientes bipolares não idosos. Naquele ano, Pearlson e Veroff relataram através de tomografia computadorizada que pacientes de 15 a 60 anos de idade com TB apresentavam uma razão ventrículo/cérebro maior que controles (87). Os estudos mais recentes sobre a neuropatologia dos transtornos do humor sugerem que tanto processos neurodesenvolvimentais quanto neurodegenerativos estão presentes e possuem um papel importante em todas as fases da doença (88). O curso do TB, mostrando progressivo incremento da gravidade dos sintomas, da frequência dos episódios e do prejuízo funcional, está sendo cada vez mais associado a achados neuroanatômicos congruentes (34). O estudo da neuroprogressão no TB postula que diferentes estágios do transtorno estão associados a distintos substratos neurobiológicos. As anormalidades em diversas rotas de sinalização intracelular podem afetar a neuroplasticidade e a resiliência celular no TB. Tais rotas incluem neurotransmissão, sinalização glutamatérgica e de glicocorticóides, cascatas neurotróficas, fatores anti-apoptóticos, rotas de sobrevivência celular e sinalização mediada pelo cálcio. A perda da plasticidade celular levaria, em última análise, a um aumento da atrofia e da poda neuronal. Esta redução neuronal, junto com modificações no número de células da glia, poderia ser a base das alterações volumétricas no TB (89).

No modelo neuroanatômico do TB, tanto sintomas maníacos quanto depressivos estão relacionados a uma função do córtex pré-frontal prejudicada, incluindo o córtex orbitofrontal e o cíngulo anterior (90). A atenção no TB também está ligada à função das regiões orbital, medial e lateral do córtex pré-frontal (91). 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 (92).

Variações volumétricas do terceiro ventrículo estão entre as alterações mais robustas encontradas em estudos de neuroimagem na população de pacientes com TB, e apresentam alterações semelhantes às encontradas em outros transtornos neuroprogressivos, como a esquizofrenia (33). Alguns autores sugerem que o aumento ventricular não represente apenas o aumento do líquido cefalorraquidiano, mas sim, a perda tecidual das estruturas adjacentes (93, 94).

Outros estudos ressaltam as anormalidades da amígdala no TB, devido ao seu papel no processamento emocional (95, 96). Estudos avaliando pacientes bipolares de primeiro episódio relatam volumes de amígdala reduzidos quando comparados a controles (34, 97). Enquanto que com a progressão do TB volumes aumentados da amígdala são encontrados (34, 98). Estes dados em conjunto podem sugerir que as mudanças volumétricas da amígdala podem estar relacionadas com um estado de hiperativação crônica desta estrutura, e com a neuroprogressão do TB.

Hiperintensidades de substância branca representam uma mudança no conteúdo hídrico cerebral. Estas hiperintensidades também são comumente encontradas em pacientes com TB, e estão relacionadas a piores desfechos no curso do transtorno (99, 100). De uma maneira geral, o volume de substância cinzenta total parece ser menor em pacientes com TB, já estando reduzidos no primeiro episódio de humor, quando comparado a controles. Estes volumes acabam se reduzindo gradativamente com o passar dos anos e com a recorrência dos episódios (34).

2.8. Biomarcadores na progressão no TB

Diferentes linhas de pesquisa convergem ao apontar as neurotrofinas como importantes contribuintes às mudanças plásticas no TB, 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 (101). Ainda, fatores que afetam o curso da doença negativamente, como estresse e trauma, demonstraram-se associados a redução nos níveis de BDNF nesta população (102). Tratamentos efetivos para o transtorno bipolar, como lítio e divalproato, previnem atrofia celular, possuem propriedades antiapoptóticas e aumentam os níveis séricos de BDNF (103). É plausível que déficits cognitivos, mediados por mudanças nas neurotrofinas (BDNF) e estresse, contribuam a um ciclo vicioso, levando a piores desfechos àqueles com TB.

A análise de um pool de biomarcadores (marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e neurotrofinas) demonstrou que pacientes com TB em episódios agudos têm um índice de toxicidade sistêmica significativamente maior que controles saudáveis, mas inferiores a pacientes em sepse (22).

Biomarcadores podem variar significativamente entre os estágios precoces e tardios do TB (21, 104). Os níveis séricos de TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) e IL-6 (Interleukin-6) mostraram-se aumentados nos estágios iniciais e tardios do TB, comparados com controles, enquanto os níveis séricos de BDNF estão diminuídos no estágio tardio, mas não no precoce; os níveis de IL-10 (Interleukin-10) também estão diminuídos no estágio avançado da doença (21). Alguns marcadores de estresse oxidativo, como 3-nitrotirosina estão alterados nos estágios iniciais de TB, enquanto outros, como glutathione-transferase e glutathione-reductase, diferem dos controles somente naqueles pacientes com múltiplos episódios em estágios avançados de TB

(104). Os dados também sugerem que baixos níveis de BDNF em episódios agudos ocorrem paralelamente ao aumento do estresse oxidativo (105). A figura 2 resume o panorama da biologia molecular existente por trás da neuroprogressão, e sua utilidade para potenciais intervenções.

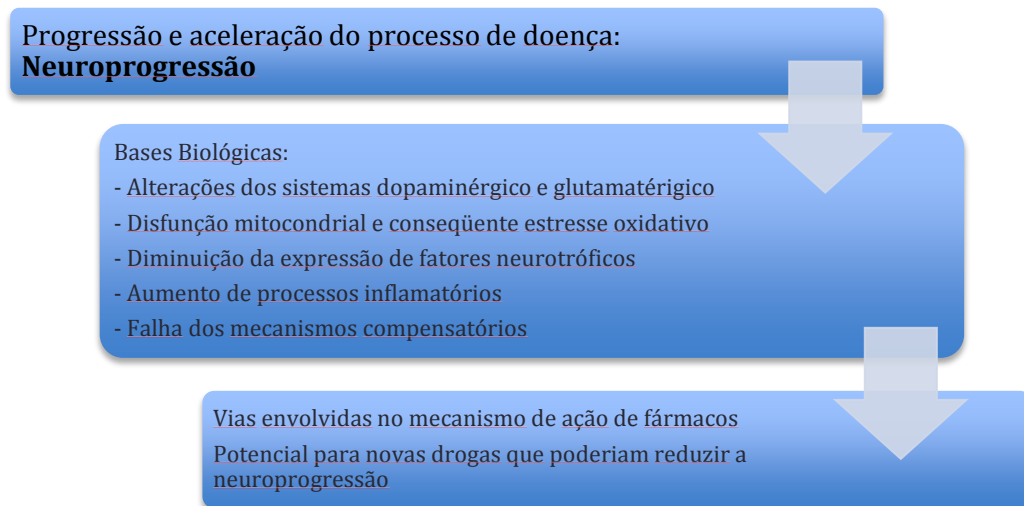


Figura 2. Falha dos mecanismos compensatórios que contribuem para a neuroprogressão, e potenciais intervenções nesta cascata. Adaptado (106).

Neste cenário de crescentes evidências científicas sendo produzidas, tanto em ciência básica como em pesquisas clínicas, se insere a necessidade de validação clínica e terapêutica para um modelo com suficientes dados sobre as alterações biológicas sistêmicas, neuroanatômicas, funcionais e neurocognitivas.

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral desta tese é avaliar a correlação existente entre características sociodemográficas e clínicas de pacientes eutímicos com TB e o grau de neuroprogressão através do estadiamento clínico.

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Verificar as características farmacológicas do tratamento de manutenção entre os diferentes estágios clínicos do TB.

3.2.2. Verificar as características clínicas e sintomatologia de humor entre os diferentes estágios clínicos do TB.

3.2.3. Verificar a correlação existente entre o grau de funcionalidade e os diferentes estágios clínicos do TB.

4. HIPÓTESES

A hipótese deste estudo é que pacientes eufímicos, em diferentes estágios de evolução do TB, apresentem diferentes características sociodemográficas e clínicas, como diferentes manejos farmacológicos de manutenção, e diferenças em relação a fatores de pior prognóstico, como a idade de início mais precoce e o atraso para iniciar o tratamento específico após o primeiro episódio.

5. MÉTODOS

Os pacientes foram selecionados do universo de pacientes atendidos no Programa de Transtornos Bipolares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTAHBI-HCPA). Foram avaliados duzentos e quarenta e três casos consecutivos, já em tratamento, com diagnóstico de TB em atendimento no PROTAHBI. Destes, somente foram incluídos aqueles que preenchessem os critérios de inclusão: serem maiores de 18 anos; preencher os critérios para TB do DSM-IV-TR através da entrevista clínica estruturada (SCID) (107); preencher os critérios de remissão, atingindo escores menores que 7 nas escalas de humor (Young Mania Rating Scale, YMRS, e Hamilton Depression Scale HAM-D) (108, 109). Foram excluídos aqueles que apresentavam comorbidade com retardo mental ou doenças médicas instáveis. Outros critérios de inclusão e exclusão específicos foram adotados dependendo da pesquisa realizada.

A classificação em estágios foi feita através da aplicação de entrevista semi-estruturada com coleta de dados a respeito do curso do TB, comorbidades, histórico de atividades laborais, histórico das relações sociais e histórico de auto-cuidado. Após, os dados foram confirmados através de revisão de prontuário e entrevista com familiares.

A avaliação da funcionalidade foi feita através da aplicação da Escala Breve de Funcionamento (FAST) (83). A coleta de dados sociodemográficos, clínicos, informações sobre tratamento medicamentoso, e a classificação em estágios foram realizadas por equipe treinada através de entrevista semi-estruturada. Posteriormente, os dados foram conferidos com o médico assistente, familiares e/ou prontuário médico. Todas as tabulações de dados e análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS versão 19.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp.).

6. 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. 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.

7. ARTIGOS

7.1. ARTIGO 1

Rev Bras Psiquiatr, 2014, manuscript accepted 19 Sept 2014.

**Results from Clinical Staging in Bipolar Disorder and Pharmacological Approach:
Clinical Practice Evidences.**

Pedro Domingues Goi¹, Joana Bücken¹, Mireia Vianna-Sulzbach¹, Adriane Ribeiro Rosa^{1,2}, Iria Grande³, Ines Chendo⁴, Leonardo A. Sodré¹, Marcia Kauer-Sant'Anna¹, Leonardo Silveira¹, Mauricio Kunz¹, Keila Maria Ceresér¹, Clarissa S. Gama¹, Raffael Massuda^{1,5}

1. Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine-CNPq, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Post Graduate Program in Medicine, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, Brazil.

2. Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre, Brazil

3. Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

4. Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

5. Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Paraná

Abstract

Objectives: Staging models in medical diseases are widely used in treatment and prognosis guidance. Bipolar Disorder (BD) is a chronic condition and it is among the most disabling disorders in medicine. The progressive course of BD have encouraged the debate on staging in BD. The staging model proposed by Kapczinski in 2009 presents 4 progressive clinical stages for BD. Our aim is to evaluate across stages pharmacological maintenance treatment in stable patients with BD.

Methods: 129 subjects who met DSM-IV criteria for bipolar disorder were recruited from the Bipolar Disorders Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil). All patients were in remission (score < 7 on the 17-item HDRS and the YMRS). The subjects were classified according to the staging model: 31 Stage I, 44 Stage II, 31 Stage III and 23 Stage IV.

Results: There was a different pattern of pharmacological treatment throughout the 4 stages ($p=0.001$). Monotherapy was more frequent in Stage I. Two drugs combination in

Stage II. Stages III and IV needed 3 or more medications or clozapine. Impairment in functional status (FAST scale scores) was positively correlated to the number of medication prescribed.

Conclusions: This study shows differences in pharmacological treatment in stable BD patients depending on the stage. Treatment response could change with progression of BD. Clinical guidelines could consider the staging model to guide treatment effectiveness.

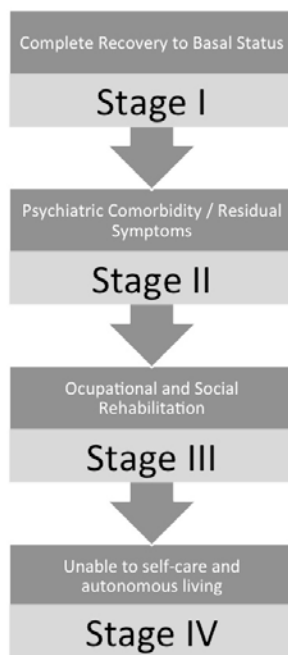


Figure 1. Classification in the four clinical stages.

Table 1. Subject's characteristics

	Total (n=130)	Stage I (n=31)	Stage II (n=44)	Stage III (n=31)	Stage IV (n=24)	p-value	Post-hoc
Gender (Male/Female)	38/92	9/22	6/38	12/19	11/13	0.021 ^a **	
Age, years (SD)	44.9 (12.8)	40.6 (12.3)	44.7 (12.3)	45.3 (12.8)	50.1 (13.0)	0.080 ^b	I<IV=III=II
Years at school (SD)	9.7 (4.1)	11.3 (3.9)	9.1 (4.1)	9.7 (3.3)	8.7 (4.9)	0.116 ^b	I=II=III=IV
Illness duration, years (SD)	16.9 (12.8)	10.5 (7.3)	16.9 (14.1)	19.1 (12.3)	22.4 (13.5)	0.003 ^b **	I<III=II=IV
Disease onset, age (SD)	27.9 (12.6)	31.1 (11.8)	27.8 (13.9)	26.2 (11.3)	27.6 (13.0)	0.638 ^b	I=II=III=IV
N of mood episodes (SD)	16 (23.8)	6.6 (6.3)	23.1 (16.3)	14.8 (14.7)	16.9 (12.8)	0.035 ^b *	II>I=III=IV
Family History, % (SD)	49 (50)	50 (51)	50 (50)	48 (51)	43 (51)	0.995 ^b	I=II=III=IV
Psych. comorbidity, % (SD)	28 (48)	13 (34)	23 (42)	53 (50)	25 (44)	0.003 ^b **	I=II=IV<III
HAM-D (SD)	2.5 (2.4)	1.4 (1.7)	2.7 (2.4)	3.1 (2.5)	2.7 (2.8)	0.089 ^b	I=II=III=IV
YMRS (SD)	1.5 (1.9)	1.0 (1.2)	1.7 (2.2)	1.5 (1.9)	1.4 (2.1)	0.439 ^b	I=II=III=IV
FAST (SD)	24.9 (15.8)	17.0 (12.7)	20.1 (10.1)	25.6 (13.9)	41.1 (15.8)	0.001 ^b **	I=II=III<IV
Marital status						0.084 ^a	
Single	42 (32.6%)	8 (25.8%)	14 (32.6%)	8 (25.8%)	12 (50.0%)		
Married	62 (48.1%)	19 (61.3%)	17 (39.5%)	20 (64.5%)	6 (25.0%)		
Divorced	19 (14.7%)	2 (6.5%)	10 (23.3%)	2 (6.5%)	5 (20.8%)		
Widow(er)	6 (4.7%)	2 (6.5%)	2 (4.7%)	1 (3.2%)	1 (4.2%)		
Work situation						0.002 ^a **	
Employed	38 (32.8%)	19 (67.9%)	11 (19.7%)	5 (17.9%)	3 (13.0%)		
Unemployed	37 (31.9%)	4 (14.2%)	16 (43.2%)	9 (32.1%)	8 (34.8%)		
Retired	5 (4.3%)	1 (3.6%)	0	2 (7.1%)	2 (8.7%)		
Medical benefits	4 (3.4%)	0	2 (5.4%)	2 (7.1%)	0		
Invalidity	25 (21.6%)	1 (3.6%)	6 (16.2%)	8 (28.6%)	10 (43.5%)		
Student	7 (6%)	3 (10.7%)	2 (5.4%)	2 (7.1%)	0		

^aChi-Square

^bAnova

* p Significant at 0.05 level

** p Significant at 0.01 level

Table 2. Medication distribution among bipolar stages (uncontrolled data)

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	p-value ^a
Number of patients that are under:					0.001
One drug	17 (13.2%)	11(8.5%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	
Two drugs	7 (5.4%)	14(10.9%)	10 (7.8%)	6 (4.7%)	
Three drugs	5 (3.9%)	9 (7.0%)	12 (9.3%)	8 (6.2%)	
Four drugs	2 (1.6%)	10 (7.8%)	5 (3.9%)	4 (3.1%)	
Five or more drugs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	
Number of patients under Clozapine	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	4 (3.1%)	0.002
Number of patients under:					
Lithium	20 (15.5%)	28 (21.7%)	14 (10.9%)	12 (9.3%)	0.321
Anticonvulsivants	9 (7.0%)	19 (14.7%)	21 (16.3%)	13 (10.1%)	0.016
Atypical antipsychotics	10 (7.8%)	20 (15.5%)	14 (10.9%)	11 (8.5%)	0.606
Typical antipsychotics	3 (2.3%)	10 (7.8%)	8 (6.2%)	10 (7.8%)	0.039
Antidepressants	3 (2.3%)	11 (8.5%)	11 (8.5%)	3 (2.3%)	0.060
Benzodiazepines	3 (2.3%)	12 (9.3%)	5 (3.9%)	8 (6.2%)	0.097

^a chi-square

References

1. Caccamo MA, Eckman PM. Pharmacologic therapy for New York Heart Association class IV heart failure. *Congestive heart failure*. 2011;17(5):213-219.
2. Piris A, Mihm MC, Jr., Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *Journal of cutaneous pathology*. 2011;38(5):394-400.
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-1586.
4. Gama CS, Kunz M, Magalhães PV, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(1):70-74.
5. Berk M, Berk L, Dodd S, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2013.
6. Berk M, Berk L, Udina M, et al. Palliative models of care for later stages of mental disorder: maximizing recovery, maintaining hope, and building morale. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2012;46(2):92-99.
7. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35(3):804-817.
8. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1366-1371.

9. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2009;12(4):447-458.
10. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP, et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):396-405.
11. Berk M, Conus P, Lucas N, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2007;9(7):671-678.
12. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(7):957-966.
13. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research 2002.
14. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1978;133:429-435.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
16. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*. 2007;3:5.

17. Reinares M, Colom F, Rosa AR, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *Journal of affective disorders*. 2010;123(1-3):81-86.
18. Rosa AR, Magalhaes PV, Czepielewski L, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014;75(5):e450-456.
19. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *The American journal of psychiatry*. 1999;156(8):1264-1266.
20. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(9):789-796.
21. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(4):600-610.
22. Berk M, Brnabic A, Dodd S, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar disorders*. 2011;13(1):87-98.
23. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(1):95-101.

24. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2013;28(1):21-29.
25. Kunz M, Cereser KM, Goi PD, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF-alpha in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33(3):268-274.
26. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2009;34(4):263-271.
27. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(4):335-341.
28. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar disorders*. 2010;12(5):557-567.
29. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*. 2013;15(1):1-44.

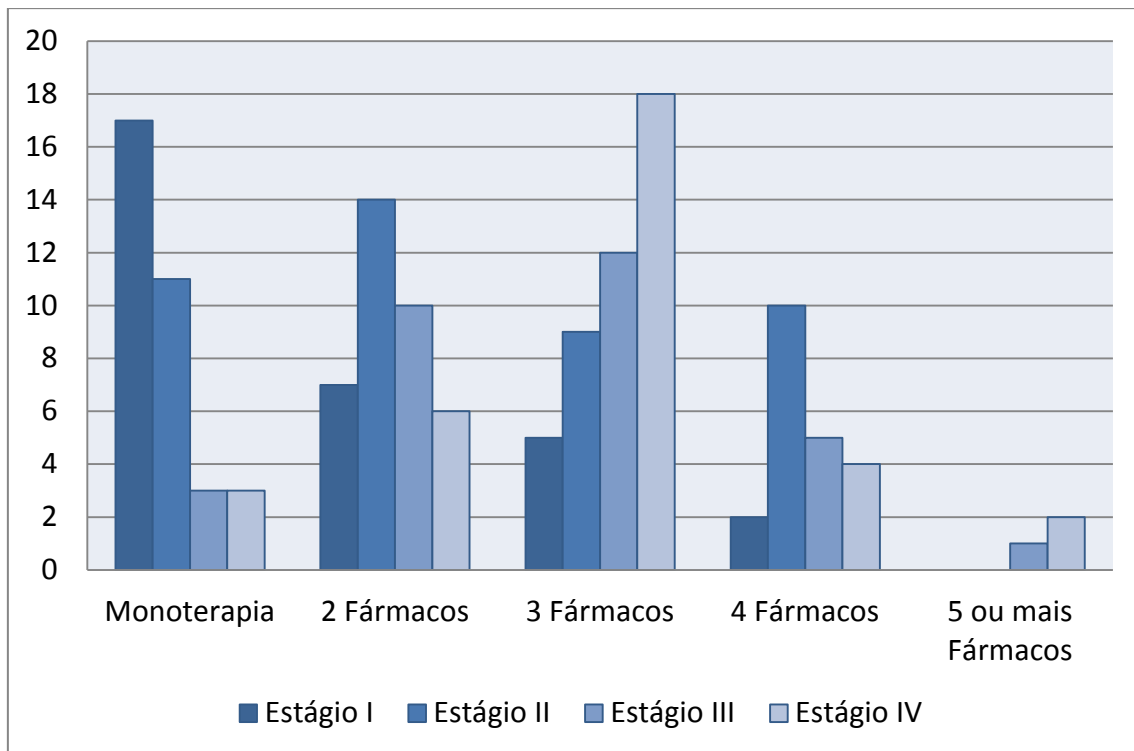


Figura 4 (suplementar ao Artigo 1): Distribuição dos esquemas medicamentosos através dos estágios clínicos.

7.2. ARTIGO 2

Psychiatry Research, 2014 (submitted)

Staging progression in bipolar disorder is associated to first episode treatment delay

Pedro Domingues Goi¹, Mireia Vianna-Sulzbach¹, Iria Grande², Ines Chendo³, Leonardo Silveira¹, Leonardo Almeida Sodré¹, Keila Maria Mendes Ceresér¹, Adriane Ribeiro Rosa^{1,4}, Mauricio Kunz¹, Marcia Kauer-Sant'Anna¹, Raffael Massuda^{1,5}, Flavio Kapczinski^{1,6}, Clarissa Severino Gama¹

1. Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine-CNPq, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Post Graduate Program in Medicine, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

2. Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain.

3. Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

4. Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

5. Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

6. Department of Psychiatry, UTHealth, University of Texas, Houston, Texas, USA.

Abstract

Treatment delay in bipolar disorder (BD) has been reported to be associated with poor course of illness, more comorbidities with substance abuse and anxiety, greater number of mood episodes and more suicide attempts. The staging model proposed by Kapczinski for BD assumes 1 latent and 4 clinical stages, based on the biological, functional and clinical neuroprogression. Even though, the relationship between first episode treatment delay with the Clinical Staging of BD is not well established. 127 euthymic patients with BD were assessed and classified according to the clinical staging. The sample consisted in 31 stage I patients, 43 stage II, 31 stage III and 22 stage IV. The mean age of illness onset was 28.7 (SD=12.5) years. Sample was stratified regarding previous mood episodes in three groups (<5 episodes, 5-10 episodes, and >10 episodes). Treatment delay was greater in the >10 episodes group ($p=0.014$). Results also showed lesser delay in treatment in Stage I, compared to later stages ($p=0.041$). Our study amplifies existing evidence towards the idea of staging, showing that earlier detection and more effective early intervention could help preventing disorder progression. Early detection and intervention could maintain patients living with minimum or no cognitive and functional impairments.

References

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 Review of Neurotherapeutics* 9, 957-966.

Maina, G., Bechon, E., Rigardetto, S., Salvi, V., 2013. General medical conditions are associated with delay to treatment in patients with bipolar disorder. *Psychosomatics* 54, 437-442.

Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., DelBello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Investigators, S.-B., 2004. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry* 55, 875-881.

Post, R.M., Leverich, G.S., Kupka, R.W., Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Luckenbaugh, D.A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Nolen, W.A., 2010. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, 864-872.

Rosa, A.R., Magalhaes, P.V., Czepielewski, L., Sulzbach, M.V., Goi, P.D., Vieta, E., Gama, C.S., Kapczinski, F., 2014. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *The Journal of Clinical Psychiatry* 75, e450-456.

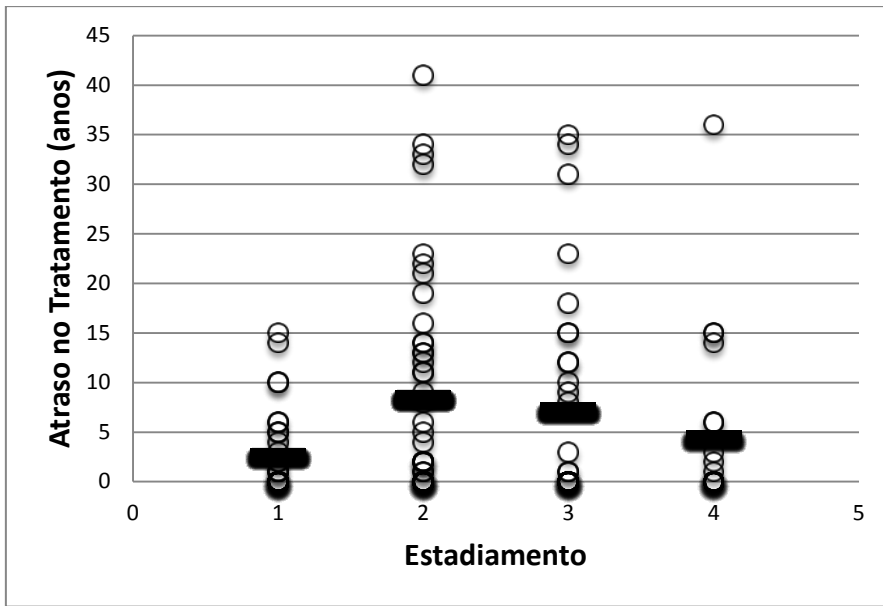


Figura 5 (suplementar ao Artigo 2): Atraso no tratamento do primeiro episódio de humor, em anos, nos diferentes estágios clínicos. Círculos representam os indivíduos e barras representam a média.

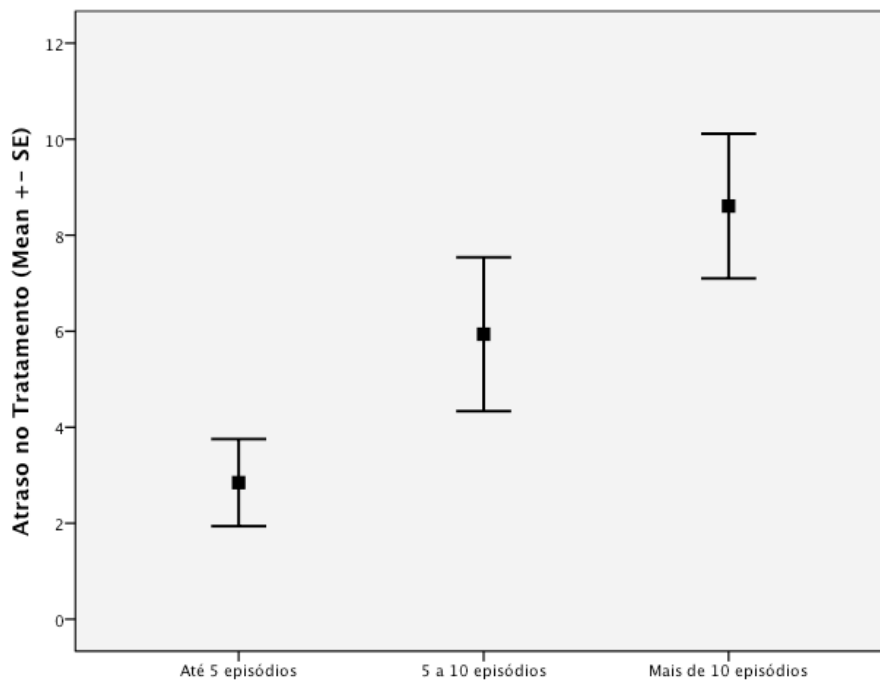


Figura 6 (suplementar ao Artigo 2): Atraso no tratamento do primeiro episódio de humor em anos (média \pm erro padrão), estratificado por número de episódios prévios ($p=0.014$).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Historicamente, o TB como síndrome médica, tem sofrido com as constantes mudanças de ponto de vista em relação a como classificá-lo. Até então, eram baseadas nas extensas descrições transversais de sintomas, sinais e outros aspectos fenomenológicos da doença. Quem atendia o paciente, armado apenas com as classificações do DSM-III-R ou DSM-IV, não sabia explicar como tantos sintomas cognitivos, funcionais, ou até mesmo de humor, aconteciam mesmo nos períodos de eutimia. Nem entendia porque muitos casos evoluíam como refratários em um transtorno supostamente episódico. O conhecimento, afortunadamente, caminhou para o esclarecimento das bases biológicas por trás do declínio neurobiológico, funcional e cognitivo. Atualmente se sabe que a evolução e a aceleração do processo de doença leva a uma falha dos mecanismos biológicos compensatórios, aumentando a disfunção monoaminérgica, o estresse oxidativo, os processos inflamatórios e imunes sistêmicos, e diminuindo os fatores neurotróficos protetores. Concomitante a esta progressão, estão presentes alterações volumétricas progressivas de áreas corticais, límbicas e ventriculares cerebrais, além de alterações de substância branca que podem indicar perda de conectividade cerebral. Com as modificações plásticas da neuroprogressão, áreas responsáveis por funções cognitivas específicas são acometidas, e achados de testagem neuropsicológicas evidenciam perdas em funções executivas, memória verbal, aprendizagem verbal e memória de trabalho. Então, o paciente entra para um declínio funcional que tira gradativamente sua capacidade de trabalho, de convívio social e de autonomia, chegando a estágios terminais do TB com persistência de sintomas residuais mesmo com o tratamento, além de uma completa incapacidade de viver autonomamente. Pacientes com TB, portanto, avaliados pontualmente, estando em

estágios avançados de progressão da doença, poderiam ser diagnosticados erroneamente como tendo esquizofrenia ou demência. Esta abordagem menos engessada permite integrar as doenças médicas ao TB, de forma que seu entendimento como sendo de curso longitudinal e com diferentes estágios ou fases de evolução se torna muito mais aceitável e compreensível. Por este ponto de vista, fica mais claro o porquê de um paciente em remissão continuar progredindo ao longo do curso da doença em direção ao déficit cognitivo e funcional.

A construção deste conhecimento acerca da neuroprogressão permitiu, de uma maneira heurística, o desenvolvimento de modelos que facilitariam a aplicação prática, na clínica, de todos os *insights* trazidos pela pesquisa básica e translacional. Os modelos de estadiamento dos transtornos psiquiátricos graves, como nas outras áreas da medicina, vieram para melhorar a caracterização da fase de evolução de determinado indivíduo dentro do *continuum* de seu transtorno. Além disso, permitiram a melhor avaliação do prognóstico e principalmente, da abordagem terapêutica a ser aplicada, quase que sob medida, para as necessidades específicas daquele paciente.

É nesse contexto que este trabalho se insere. As hipóteses formuladas, a priori, eram que pacientes eutímicos em diferentes estágios de evolução do TB, necessitariam diferentes manejos farmacológicos de manutenção, com vistas a remissão completa e prevenção de novos episódios. Além disso, que fatores de pior prognóstico já conhecidos no TB, como a idade de início mais precoce e o atraso para iniciar o tratamento específico após o primeiro episódio, estariam relacionadas a diferentes estágios clínicos.

Os resultados apresentados neste trabalho contribuíram para gerar evidências clínicas que fortalecem o modelo de neuroprogressão e estadiamento clínico do TB. Pacientes eutímicos, cujos tratamentos de manutenção haviam sido instituídos sem se

saber em qual dos 4 estágios clínicos eles estavam, mostravam diferentes abordagens farmacológicas. Em pacientes de estágio I, a monoterapia era mais frequente. A combinação de dois fármacos foi mais frequente no estágio II. Pacientes em estágio III necessitavam 3 ou mais fármacos. No estágio IV, pacientes utilizavam 3 ou mais fármacos, ou clozapina. Além disso, o número de medicações prescrita era proporcional ao grau de funcionamento.

Outro resultado importante demonstrado foi que o atraso em instituir tratamento específico após o primeiro episódio do transtorno bipolar determinava um curso mais agressivo do TB. O atraso no tratamento era maior no grupo de pacientes com mais de 10 episódios na vida. Além disso, pacientes em estágio I apresentavam menor atraso no tratamento quando comparados aos estágios II, III e IV.

Pode-se concluir que existem diferenças no tratamento farmacológico de pacientes eutímicos com TB, e que estas diferenças dependem dos estágios clínicos. Além disso, o atraso no tratamento está associado a maior recorrência de episódios e a uma progressão para estágios mais avançados do TB. Assim, a detecção mais precoce do TB e a instituição mais rápida do tratamento específico podem evitar um curso mais adverso. Novos estudos e diretrizes de tratamento deveriam levar em conta o estágio de neuroprogressão do TB para guiar o tratamento, e também promover prevenção secundária e terciária nos transtornos mentais graves.

O estudo apresentado nesta dissertação está inserido em um processo constante de busca de potenciais fatores que exercem influência no entendimento dos determinantes do curso do TB, do prognóstico do transtorno, e nas intervenções. Novos projetos da mesma linha de pesquisa ampliarão o conhecimento tanto em relação aos marcadores biológicos quanto às alterações neuroanatômicas e neurofuncionais envolvidas no estadiamento e na neuroprogressão.

9. REFERÊNCIAS

1. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009 Jul;9(7):957-66. PubMed PMID: 19589046. Epub 2009/07/11. eng.
2. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*. 2001 Dec;67(1-3):3-19. PubMed PMID: 11869749.
3. Goi PD, Kunz M, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M. Transtorno de Humor Bipolar. In: Mari JdJ, Kieling C, editors. *Psiquiatria na Prática Clínica*. São Paulo: Manole; 2013.
4. Benazzi F. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*. 2007 Mar 17;369(9565):935-45. PubMed PMID: 17368155.
5. 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 Aug;87(2-3):231-41. PubMed PMID: 16009430. Epub 2005/07/13. eng.
6. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar disorders*. 2005;7 Suppl 3:5-69. PubMed PMID: 15952957.
7. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1575-86. PubMed PMID: 23993280.
8. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of affective disorders*. 2003 Jan;73(1-2):123-31. PubMed PMID: 12507745.
9. Young AH, Rigney U, Shaw S, Emmas C, Thompson JM. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. *Journal of affective disorders*. 2011 Oct;133(3):450-6. PubMed PMID: 21737141.
10. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005 May 25;293(20):2528-30. PubMed PMID: 15914754.
11. Videira Dias V, Brissos S, Martinez-Aran A, Kapczinski F. [Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar type I disorder]. *Acta Med Port*. 2008 Nov-Dec;21(6):527-38. PubMed PMID: 19331785. Epub 2009/04/01. Funcionamento neurocognitivo em doentes bipolares tipo I eutímicos. por.
12. Belmaker RH. Bipolar disorder. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 29;351(5):476-86. PubMed PMID: 15282355.
13. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, Jr., McElroy SL, Altshuler LL, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010 Jul;71(7):864-72. PubMed PMID: 20667291.
14. Goi PD, Schuch SB, Kauer-Sant'Anna M. Transtorno do Humor Bipolar. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C, editors. *Medicina*

Ambulatorial - Conduas de ateno primria baseadas em evidncia Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 1113-24.

15. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

16. Kessing LV, Andersen PK. The effect of episodes on recurrence in affective disorder: a case register study. *Journal of affective disorders*. 1999 Jun;53(3):225-31. PubMed PMID: 10404708.

17. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1986 Aug;149:191-201. PubMed PMID: 3535979.

18. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *The American journal of psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1264-6. PubMed PMID: 10450271.

19. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2006 Jul;93(1-3):105-15. PubMed PMID: 16677713.

20. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2011 Feb;45(2):156-61. PubMed PMID: 20541770.

21. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2009 May;12(4):447-58. PubMed PMID: 18771602.

22. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Molecular psychiatry*. 2010 Aug;15(8):784-6. PubMed PMID: 20351717.

23. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *The Medical journal of Australia*. 2007 Oct 1;187(7 Suppl):S40-2. PubMed PMID: 17908024.

24. Caccamo MA, Eckman PM. Pharmacologic therapy for New York Heart Association class IV heart failure. *Congestive heart failure*. 2011 Sep-Oct;17(5):213-9. PubMed PMID: 21906245.

25. Piris A, Mihm MC, Jr., Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *Journal of cutaneous pathology*. 2011 May;38(5):394-400. PubMed PMID: 21385199.

26. Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *Journal of thoracic disease*. 2014 May;6 Suppl 3:S289-97. PubMed PMID: 24876933. Pubmed Central PMCID: 4037413.

27. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014 Aug 28;20(32):11033-53. PubMed PMID: 25170193. Pubmed Central PMCID: 4145747.

28. Vettiyl B, Gupta N, Kumar R. Positron emission tomography imaging in sarcoidosis. *World journal of nuclear medicine*. 2013 Sep;12(3):82-6. PubMed PMID: 25165420. Pubmed Central PMCID: 4145158.

29. Gama CS, Kunz M, Magalhaes PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013 Mar;35(1):70-4. PubMed PMID: 23567604.

30. Kapczinski F, Streb LG. Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014 Sep;36(3):187-8. PubMed PMID: 25119637.
31. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry.* 2010 Jul;167(7):748-51. PubMed PMID: 20595427.
32. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2013 Apr;202(4):243-5. PubMed PMID: 23549937.
33. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry.* 2008 Sep;65(9):1017-32. PubMed PMID: 18762588.
34. Monkul ES, Malhi GS, Soares JC. Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they progress? *The Australian and New Zealand journal of psychiatry.* 2005 Apr;39(4):222-6. PubMed PMID: 15777357.
35. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophrenia bulletin.* 2007 Jul;33(4):893-904. PubMed PMID: 17562698. Pubmed Central PMCID: 2632336.
36. Rosa AR, Magalhaes PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *The Journal of clinical psychiatry.* 2014 May;75(5):e450-6. PubMed PMID: 24922497.
37. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17. PubMed PMID: 17074942.
38. Eyre HA, Stuart MJ, Baune BT. A phase-specific neuroimmune model of clinical depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Oct 3;54C:265-74. PubMed PMID: 24999185.
39. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Molecular psychiatry.* 2013 May;18(5):595-606. PubMed PMID: 22525486.
40. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yucel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of affective disorders.* 2009 Sep;117(1-2):1-17. PubMed PMID: 19237202.
41. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN.* 2009 Jan;34(1):41-54. PubMed PMID: 19125212. Pubmed Central PMCID: 2612082.
42. Eker C, Gonul AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2010 Feb;11(1):19-35. PubMed PMID: 19347777.
43. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry.* 2014 May 6;48(6):512-29. PubMed PMID: 24803587.
44. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more

effective interventions. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2006 Aug;40(8):616-22. PubMed PMID: 16866756.

45. Frank E, Nimgaonkar VL, Phillips ML, Kupfer DJ. All the world's a (clinical) stage: rethinking bipolar disorder from a longitudinal perspective. *Molecular psychiatry*. 2014 Jul 22. PubMed PMID: 25048003.

46. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of affective disorders*. 2012 Dec 1;141(1):1-10. PubMed PMID: 22497876. Pubmed Central PMCID: 3498820.

47. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2007 Nov;9(7):671-8. PubMed PMID: 17988356.

48. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1993 Apr;87(4):225-30. PubMed PMID: 8488741.

49. Hillegers MH, Burger H, Wals M, Reichart CG, Verhulst FC, Nolen WA, et al. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2004 Aug;185:97-101. PubMed PMID: 15286059.

50. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB. Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar disorders*. 2004 Apr;6(2):122-9. PubMed PMID: 15005750.

51. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar disorders*. 2004 Aug;6(4):305-13. PubMed PMID: 15225148.

52. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar disorders*. 2008 Feb;10(1 Pt 2):144-52. PubMed PMID: 18199233.

53. Noto MN, de Souza Noto C, de Jesus DR, Zugman A, Mansur RB, Berberian AA, et al. Recognition of bipolar disorder type I before the first manic episode: challenges and developments. *Expert review of neurotherapeutics*. 2013 Jul;13(7):795-806; quiz 7. PubMed PMID: 23898851.

54. Fakra E, Kaladjian A, Da Fonseca D, Maurel M, Adida M, Besnier N, et al. [Prodromal phase in bipolar disorder]. *L'Encephale*. 2010 Jan;36 Suppl 1:S8-12. PubMed PMID: 20141807. Phase prodromale du trouble bipolaire.

55. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1999;249(5):227-30. PubMed PMID: 10591987.

56. Maina G, Bechon E, Rigardetto S, Salvi V. General medical conditions are associated with delay to treatment in patients with bipolar disorder. *Psychosomatics*. 2013 Sep-Oct;54(5):437-42. PubMed PMID: 23352046.

57. Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *The Psychiatric clinics of North America*. 1996 Jun;19(2):215-36. PubMed PMID: 8827187.

58. Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar disorders*. 2003 Apr;5(2):85-97. PubMed PMID: 12680897.

59. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2006 Mar;11(3):227-40. PubMed PMID: 16432528.

60. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*. 2013 Feb;15(1):1-44. PubMed PMID: 23237061.
61. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789-96. PubMed PMID: 3046553.
62. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *The American journal of psychiatry*. 2006 Apr;163(4):600-10. PubMed PMID: 16585434.
63. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *European journal of human genetics : EJHG*. 2006 Jun;14(6):660-8. PubMed PMID: 16721402.
64. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vazquez GH, Vieta E, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1366-71. PubMed PMID: 19666076.
65. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006 Jan;67(1):95-101. PubMed PMID: 16426094.
66. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar disorders*. 2011 Feb;13(1):87-98. PubMed PMID: 21320256.
67. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, SolÈ B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2013 Jan;28(1):21-9. PubMed PMID: 22534552. eng.
68. Braw Y, Erez G, Sela T, Gvirtz HZ, Hare EV, Bloch Y, et al. A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. *Psychiatry research*. 2013 Dec 30;210(3):842-9. PubMed PMID: 23419842.
69. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychological medicine*. 2004 Jul;34(5):823-32. PubMed PMID: 15500303.
70. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders*. 2004 Jun;6(3):224-32. PubMed PMID: 15117401.
71. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disorders*. 2006 Apr;8(2):103-16. PubMed PMID: 16542180.
72. Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of affective disorders*. 2014 Aug;164:130-8. PubMed PMID: 24856566.

73. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2002 Apr;180:313-9. PubMed PMID: 11925353.
74. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2005 Jan;186:32-40. PubMed PMID: 15630121.
75. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry research*. 2001 May 10;102(1):9-20. PubMed PMID: 11368835.
76. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar disorders*. 2004 Jun;6(3):233-44. PubMed PMID: 15117402.
77. MacQueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2001 Oct;31(7):1269-77. PubMed PMID: 11681553.
78. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):103-13. PubMed PMID: 17391354.
79. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2006 Sep;189:254-9. PubMed PMID: 16946361.
80. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *The Psychiatric quarterly*. 2000 Winter;71(4):309-29. PubMed PMID: 11025910.
81. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002 Sep;63(9):807-11. PubMed PMID: 12363122.
82. Henry BL, Minassian A, Perry W. Everyday functional ability across different phases of bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2013 Dec 30;210(3):850-6. PubMed PMID: 23643188. Pubmed Central PMCID: 3758417.
83. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*. 2007;3:5. PubMed PMID: 17555558. Pubmed Central PMCID: 1904447.
84. Rosa AR, Franco C, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2008;77(6):390-2. PubMed PMID: 18716425.
85. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of general psychiatry*. 2005 Dec;62(12):1322-30. PubMed PMID: 16330720.
86. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, Martinez-Aran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012 Apr;125(4):335-41. PubMed PMID: 22283440.
87. Pearlson GD, Veroff AE. Computerised tomographic scan changes in manic-depressive illness. *Lancet*. 1981 Aug 29;2(8244):470. PubMed PMID: 6115222.

88. Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2012 Jun;14(4):356-74. PubMed PMID: 22631620.
89. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargel AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Dec;14(6):667-75. PubMed PMID: 23090632.
90. Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho LW, Aigbirhio FI, Paykel ES, et al. Decision-making in mania: a PET study. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2550-63. PubMed PMID: 11701607. Epub 2001/11/10. eng.
91. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SC, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord*. 2006 Feb;8(1):28-39. PubMed PMID: 16411978. Epub 2006/01/18. eng.
92. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006 Feb;8(1):65-74. PubMed PMID: 16411982. Epub 2006/01/18. eng.
93. Bhadoria R, Watson D, Danson P, Ferrier IN, McAllister VI, Moore PB. Enlargement of the Third Ventricle in affective disorders. *Indian journal of psychiatry*. 2003 Jul;45(3):147-50. PubMed PMID: 21206844. Pubmed Central PMCID: 2952158.
94. Cousins DA, Moore PB, Watson S, Harrison L, Ferrier IN, Young AH, et al. Pituitary volume and third ventricle width in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Aug;35(7):1074-81. PubMed PMID: 20171783.
95. Rocca CC, Heuvel E, Caetano SC, Lafer B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 Jun;31(2):171-80. PubMed PMID: 19578691. Epub 2009/07/07. eng.
96. Kauer-Sant'anna M, Yatham LN, Tramontina J, Weyne F, Cereser KM, Gazalle FK, et al. Emotional memory in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2008 Jun;192(6):458-63. PubMed PMID: 18515899.
97. Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM, Gruber SA, Tohen M, Yurgelun-Todd DA. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biological psychiatry*. 2007 Mar 15;61(6):743-9. PubMed PMID: 17123471.
98. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009 Sep;195(3):194-201. PubMed PMID: 19721106.
99. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL, et al. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2001 Feb;178:172-6. PubMed PMID: 11157432.
100. Silverstone T, McPherson H, Li Q, Doyle T. Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar disorders*. 2003 Feb;5(1):53-7. PubMed PMID: 12656939.
101. Cunha AB, Frey BN, Andreatza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 2006 May 8;398(3):215-9. PubMed PMID: 16480819. Epub 2006/02/17. eng.
102. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreatza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and

- psychopathology. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9 Suppl 1:128-35. PubMed PMID: 17543031. Epub 2007/11/22. eng.
103. Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Martins MR, Valvassori SS, Reus GZ, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci.* 2006 Jun 13;79(3):281-6. PubMed PMID: 16460767. Epub 2006/02/08. eng.
104. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Goncalves CA, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN.* 2009 Jul;34(4):263-71. PubMed PMID: 19568477. Pubmed Central PMCID: 2702443.
105. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008 Sep;30(3):243-5. PubMed PMID: 18833425.
106. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2011 Jan;35(3):804-17. PubMed PMID: 20934453.
107. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research; 2002 November 2002.
108. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1960 Feb;23:56-62. PubMed PMID: 14399272. Pubmed Central PMCID: 495331.
109. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1978 Nov;133:429-35. PubMed PMID: 728692.

ANEXO I:

Carta de aceite do Artigo 1 desta tese.

From: quevedo@unesc.net

Subject: Revista Brasileira de Psiquiatria - Decision on Manuscript ID RBP-2014-OA-1554

Date: September 19, 2014 at 6:16:21 AM GMT-3

To: massuda@gmail.com

19-Sep-2014

Dear Dr. Massuda:

We have completed our review of your manuscript "Results from Clinical Staging in Bipolar Disorder and Pharmacological Approach: Clinical Practice Evidences." and are pleased to accept it for publication in Revista Brasileira de Psiquiatria. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your contribution. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. João Quevedo
Editor, Revista Brasileira de Psiquiatria
quevedo@unesc.net

ANEXO II:

Carta de aceite para publicação de artigo, anexo VIII, página 92.

De: "Michael Davidson" <mdavidson6@gmail.com>
Data: 3 de setembro de 2014 14:01:25 BRT
Para: clarissasgama@gmail.com
Cc: evieta@clinic.ub.es, jsanche1@clinic.ub.es
Assunto: Decision on your Submission - ENP-14-143R1

Ms. Ref. No.: ENP-14-143R1 - European Neuropsychopharmacology
Title: Verbal Episodic Memory Along the Course of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a New Perspective

Dear Dr Gama

We are pleased to inform you that your paper "Verbal Episodic Memory Along the Course of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a New Perspective" has been accepted for publication in European Neuropsychopharmacology.

As you may know, accepted papers are published online in advance of publication in the printed journal. Once the PDF proof has been corrected and published within Articles-in-press, your paper will then shortly appear on Medline, and it can be cited like any other published paper.

We would like to take this opportunity to congratulate you and to invite you to submit again your work to our journal.

Kind regards

Michael Davidson
Editor-in-Chief
European Neuropsychopharmacology

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 enfermaria

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

8. 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

Score 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; verborrêico, 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 BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Qual é o grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala:

(0) nenhuma ; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA				
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Morar sozinho	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Fazer as compras da casa	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
TRABALHO				
5. Realizar um trabalho remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
COGNIÇÃO				
10. Concentrar-se em uma leitura ou filme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Fazer cálculos mentais	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender uma nova informação	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANÇAS				
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Fazer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS				
17. Manter uma amizade	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar de atividades sociais	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Dar-se bem com as pessoas à sua volta	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivência familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0)	(1)	(2)	(3)
LAZER				
23. Praticar esporte ou exercício	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Ter atividade de lazer	(0)	(1)	(2)	(3)

ANEXO VI:

Protocolo de Pesquisa para Pacientes Eutímicos

Data:

Nome completo:

Prontuário HCPA:

Fone:

Idade: _____ Sexo: () F () M

Tempo de Eutimia: _____

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

Regime de trabalho:

Horário aproximado: _____

Você trabalha regularmente nesse horário? 1- sim 2- não

Caso não trabalhe regularmente nesse horário, descreva:

História clínica

Transtorno Bipolar: () Tipo I () Tipo II

Escolaridade em anos estudados: _____

Primeiro episódio: () 1 –Depressivo () 2 –Maníaco Sintomas Psicóticos: () Sim () Não

História familiar 1º grau: () Sim () Não Caso sim, qual transtorno: _____

Idade do primeiro episódio: _____

Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas:

Hospitalização no primeiro episódio: () sim () não

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico: _____

Número de episódios: _____ depressivos _____ maníacos

Número de internações (com a atual): _____ Idade da primeira internação: _____

Tentativa de suicídio: () Sim () Não Quantas: _____

Tabagismo Passado: () 1- sim () 2- não Se sim, tempo de uso: _____anos

Tabagismo Atual: () 1 – sim () 2 - não Se sim, maior nº cigarros/dia: ____

Uso atual de substâncias químicas, álcool, drogas: () Sim () Não
Se sim, qual? _____

Algum problema de saúde? () Sim () Não Qual?

- () HAS
- () DM
- () Doença cerebrovascular
- () Doença cardiovascular ateroscleróticas
- () Dislipidemia

Medicações utilizadas (TODAS):

Medicação (nome genérico)	Dose/dia (com unidade)	Finalidade
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		

Se drug free, há quanto tempo sem uso de medicação: _____

Peso atual (medido): _____ Kg Altura (medida): _____ m Circ.cintura: _____

PA (medida): _____ mmHg IMC: _____ [Peso ÷ (altura)²]

Fatores relacionados ao sexo feminino

(Obs: codificar para sexo masculino: 9- não se aplica)

Uso atual de método anticoncepcional: 1-sim 2-não

Se sim, Qual (is): 1-Anticoncepcional oral (pílula) 2- DIU

3-Camisinha 4- Diafragma 5- coito interrompido

6- L.Tubária 7- Vasectomia do marido 8- tabelinha 10- outro,

qual: _____

Idade da menarca: _____

Gestações: _____

Em até 4 (quatro) semanas após o(s) parto(s) tomou medicação psiquiátrica?

1- sim 2 – não Qual? _____

Menopausa: 1-sim 2-não Se sim, idade: _____ anos.

Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1-sim 2-não

--- **Se a pcte usa método anticoncepcional hormonal, finalizar entrevista e iniciar escalas**

Data da última menstruação : _____

Data da penúltima menstruação : _____

Data da antepenúltima menstruação: _____

Tempo médio do ciclo menstrual (média dos últimos 3 meses) : _____ Dias

Quantos dias de Fluxo menstrual: _____ Dias

Você possui ciclos regulares? 1- sim 2- não

Há quanto tempo possui ciclos regulares (28 +/- 5 dias) ou irregulares (mantém esse padrão de ciclo menstrual) ? _____ meses

Data prevista para a próxima menstruação(primeiro dia) : _____

– Data prevista para próxima Fase Folicular (4 ao 9 dia) : _____

– Data prevista para próxima Fase Lútea (- 9 ao – 4 dia): _____

Você costuma ter “cólicas “ durante ou poucos dias antes de ficar menstruada?

1- sim 2 – não

Escalas

HAM-D

1.	10.
2.	11.
3.	12.
4.	13.
5.	14.
6.	15.
7.	16.
8.	17.
9.	Total:

GAF

--

YMRS

1.	7.
2.	8.
3.	9.
4.	10.
5.	11.
6.	Total:

CGI-BP

Gravidade da doença (1-7)	
Mania:	
Depressão:	
Global:	

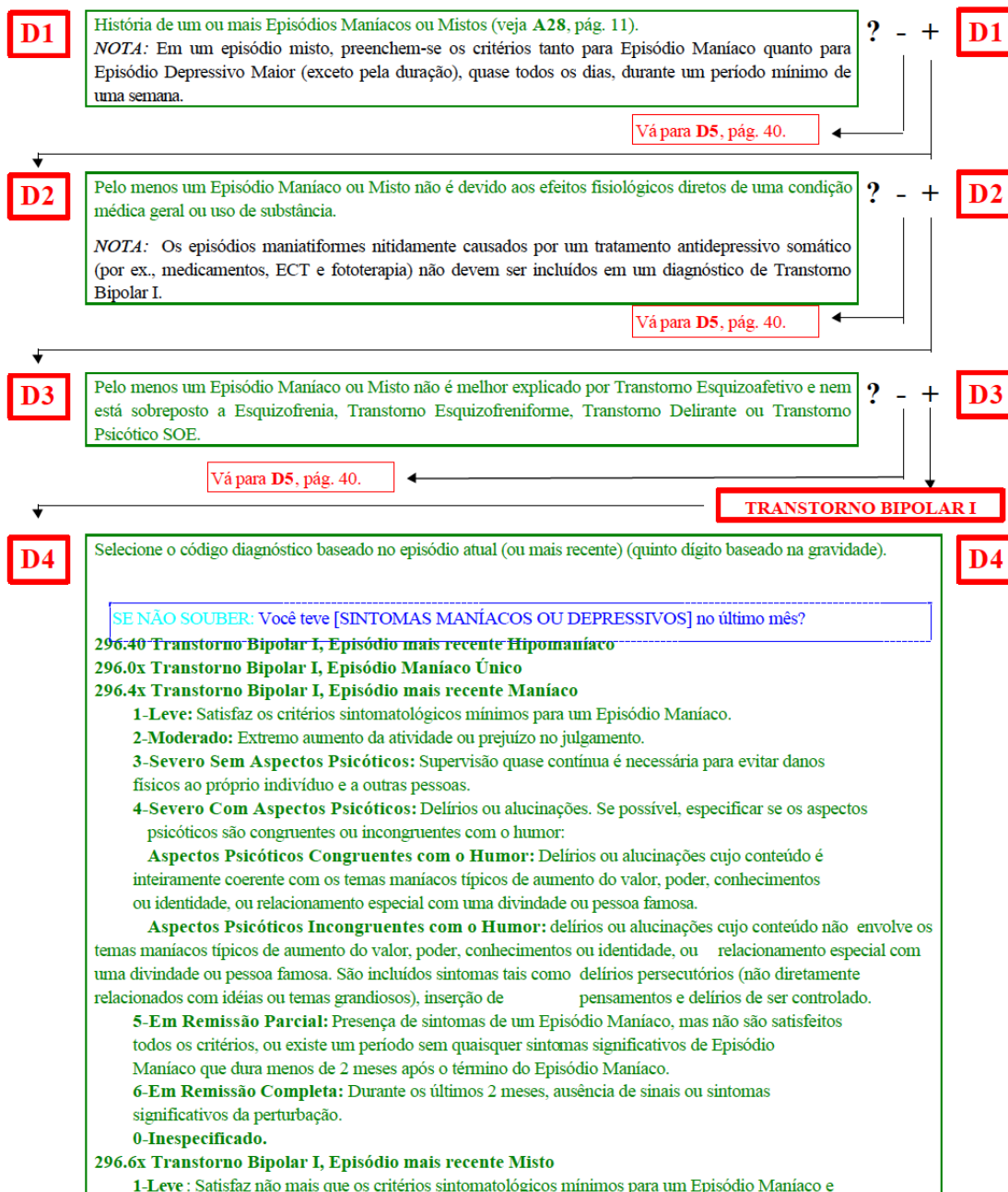
NOME DO PESQUISADOR: _____

ANEXO VII: SCID

D. TRANSTORNOS DE HUMOR

Se nunca houve quaisquer sintomas de humor clinicamente significativos, vá para **Módulo E**, pág. 44.

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I



(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

40

um Episódio Depressivo.

2-Moderado: Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "severo".

3-Severo Sem Aspectos Psicóticos: Supervisão quase contínua é necessária para evitar danos físicos ao próprio indivíduo e a outras pessoas.

4-Severo com Aspectos Psicóticos: Delírios ou alucinações. Se possível, especificar se os aspectos psicóticos são congruentes ou incongruentes com o humor:

Aspectos Psicóticos Congruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo é inteiramente coerente com os temas maníacos ou depressivos típicos.

Aspectos Psicóticos Incongruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo não envolve os temas maníacos ou depressivos típicos. São incluídos sintomas tais como delírios persecutórios (não diretamente relacionados aos temas grandiosos ou depressivos), inserção de pensamentos, irradiação de pensamentos e delírios de ser controlado.

5-Em Remissão Parcial: Presença de sintomas de um Episódio Misto, mas não são satisfeitos todos os critérios, ou existe um período sem quaisquer sintomas significativos de um Episódio Misto que dura menos de 2 meses após o término do Episódio Misto.

7-Em Remissão Completa: Durante os últimos 2 meses, ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação.

8-Inespecificado.

296.5x Transtorno Bipolar I, Episódio mais recente Depressivo

1-Leve: Poucos sintomas (se existem) excedendo aqueles exigidos para o diagnóstico, e os sintomas resultam apenas em pequeno prejuízo no funcionamento ocupacional, em atividades sociais habituais ou relacionamentos com outros.

2-Moderado: Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "severo".

3-Severo Sem Aspectos Psicóticos: Diversos sintomas excedendo aqueles necessários para fazer o diagnóstico e os sintomas interferem acentuadamente no funcionamento ocupacional, em atividades habituais ou relacionamentos com outros.

4-Severo com Aspectos Psicóticos: Delírios ou alucinações. Se possível, especificar se os aspectos psicóticos são congruentes ou incongruentes com o humor.

Aspectos Psicóticos Congruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo é inteiramente coerente com os temas depressivos típicos de inadequação pessoal, culpa, doença, morte, niilismo ou punição merecida.

Aspectos Psicóticos Incongruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo não envolve os temas depressivos típicos de inadequação pessoal, culpa, doença, morte, niilismo ou punição merecida. Estão incluídos sintomas tais como delírios persecutórios (não diretamente relacionados aos temas depressivos), inserção de pensamentos, irradiação de pensamentos e delírios de controle.

5-Em Remissão Parcial: Presença de sintomas de um Episódio Depressivo Maior, porém não são satisfeitos todos os critérios ou existe um período sem quaisquer sintomas significativos de Episódio Depressivo Maior que dura menos um Episódio Depressivo Maior. (Se o Episódio Depressivo Maior esteve sobreposto a um Transtorno Distímico, o diagnóstico isolado de Transtorno Distímico é dado apenas quando não mais são satisfeitos todos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.)

7-Em Remissão Completa: Durante os últimos 2 meses, ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação.

8-Inespecificado.

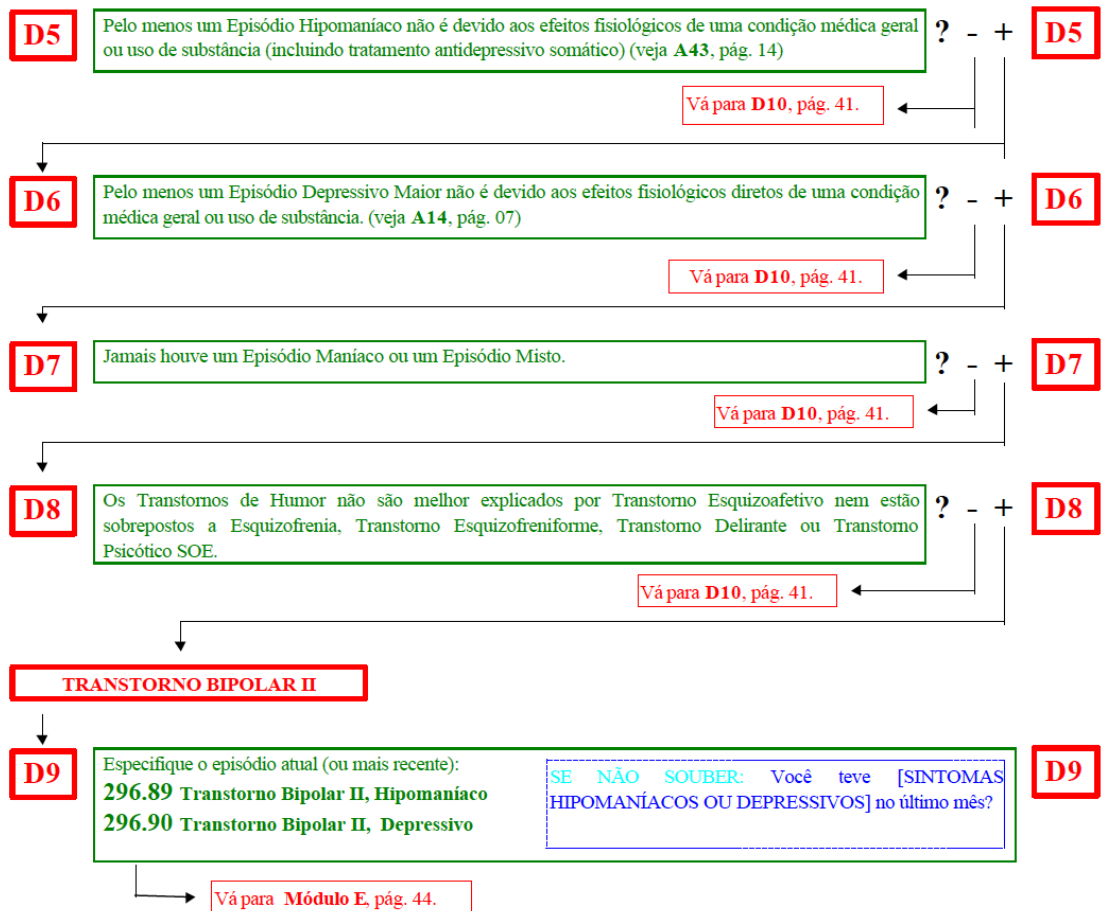
296.7 Transtorno Bipolar I, Episódio mais recente Não Especificado (os critérios, exceto pela duração, são atualmente [ou foram mais recentemente] satisfeitos para um Episódio Maníaco, Episódio Hipomaniaco, Episódio Misto ou Episódio Depressivo Maior.

→ Vá para Módulo E, pág. 44.

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

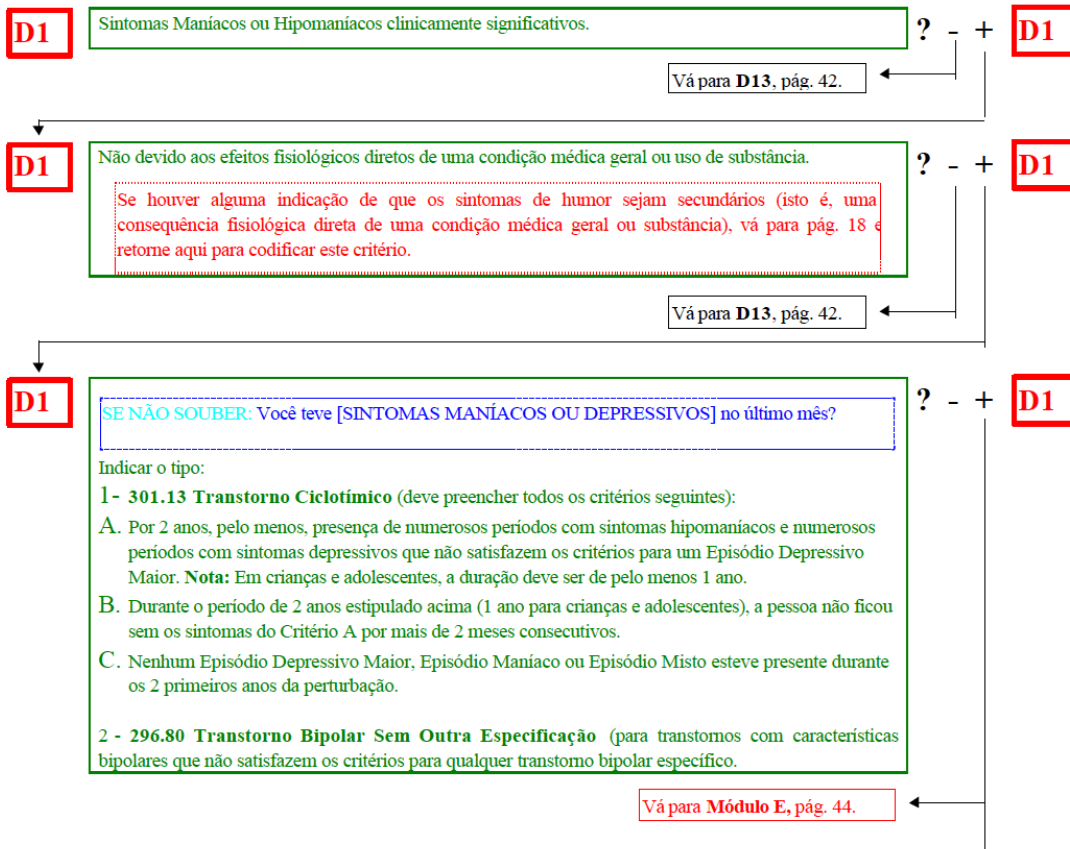
41



CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

42



ANEXO VIII. ARTIGOS PRODUZIDOS COMO CO-AUTOR NO PERÍODO DO DOUTORADO E COM FOCO NA NEUROPROGRESSÃO DO TB

J Clin Psychiatry. 2014 May;75(5):e450-6. doi: 10.4088/JCP.13m08625.

Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning.

Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, Gama CS, Kapczinski F.

Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine-CNPq, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Abstract

OBJECTIVE:

Clinical staging has increasingly been considered suitable for psychiatric disorders such as bipolar disorder. A staging model of bipolar disorder could help clinicians understand the mechanisms underlying the course of the illness and guide prognosis and therapy. This study aimed to investigate differences in functional status and cognitive functioning in patients in different clinical stages of bipolar disorder.

METHOD:

Subjects who met DSM-IV criteria for bipolar disorder (n = 54) were recruited from the Bipolar Disorders Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil) from October 2012 to October 2013. All patients had been in remission (score < 7 on the 17-item HDRS and the YMRS) for at least 1 month before assessment. They were classified into 4 clinical stages according to the model described by Kapczinski et al and

compared to 43 healthy controls. Functional status was assessed by using the Functioning Assessment Short Test (FAST). Neuropsychological measures were performed to investigate cognitive functioning.

RESULTS:

Significant differences in functional status were found between patients in all stages compared to controls ($F = 33.014$, $P < .001$), except for stage I ($P = .104$). Additionally, a very strong linear association was found between FAST scores and clinical stages, with FAST scores increasing from stage I to IV ($F = 149.55$, $P < .001$). In the bipolar group, stage I was associated with better occupational functioning than stage II ($F = 48.344$, $P = .003$). Stage IV patients experienced greater impairment in autonomy than stage III patients ($F = 26.646$, $P = .004$), and stage III patients experienced poorer autonomy than those in stage II ($P = .004$). With regard to cognitive measures, patients in late stages (stages III and IV) were more impaired than healthy controls ($P < .001$). A similar performance was found between patients in early stages (stages I and II) and healthy controls.

DISCUSSION:

This study showed progressive functional changes from stage I to stage IV of bipolar disorder, with a greater impairment in patients in later stages of the illness. FAST scores seem to have a good discriminant ability to distinguish between patients in early versus late stages of bipolar disorder and could therefore contribute to the development of a bipolar disorder staging system.

Rev Bras Psiquiatr. 2011 Sep;33(3):268-74.

Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance.

Kunz M1, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, Belmonte-de-Abreu PS, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Gama CS.

Abstract

OBJECTIVE:

Previous reports suggest that cytokines act as potential mediators of the interaction between the immune and neuroendocrine systems, and that a proinflammatory state may be associated with bipolar disorder and schizophrenia. The aim is to compare cytokine levels in both disorders.

METHOD:

Twenty euthymic bipolar disorder patients, 53 chronic stabilized schizophrenia patients and 80 healthy controls were recruited. Subjects were all non-smokers and non-obese. Cytokines TNF- α , IL-6, and IL-10 were examined by sandwich ELISA.

RESULTS:

IL-6 levels were increased in schizophrenia patients when compared to controls ($p < 0.0001$) and euthymic bipolar disorder patients ($p < 0.0001$). IL-6 levels were no different in controls compared to euthymic bipolar disorder patients ($p = 0.357$). IL-10 was lower in controls compared to schizophrenia patients ($p = 0.001$) or to bipolar disorder patients ($p = 0.004$). There was no significant difference in TNF- α serum levels

among the groups ($p = 0.284$). Gender-based classification did not significantly alter these findings, and no correlation was found between the antipsychotic dose administered and cytokine levels in patients with schizophrenia.

DISCUSSION:

These findings evidence a chronic immune activation in schizophrenia. Bipolar disorder seems to present an episode-related inflammatory syndrome. Increased anti-inflammatory factor IL-10 in bipolar disorder and schizophrenia suggests different patterns of inflammatory balance between these two disorders. Results further support the need to investigate cytokines as possible biomarkers of disease activity or treatment response.

Acta Psychiatr Scand. 2014 May;129(5):393-400. doi: 10.1111/acps.12192. Epub 2013 Aug 20.

Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial.

Grande I, Magalhães PV, Chendo I, Stertz L, Fries GR, Cereser KM, Cunha ÂB, Goi P, Kunz M, Udina M, Martín-Santos R, Frey BN, Vieta E, Kapczinski F.

Abstract

OBJECTIVE:

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is consistently associated with acute mood episodes in bipolar disorder, but there is a lack of longitudinal data to support this hypothesis. In this 16-week open-label clinical trial, we tested the predictive role of BDNF Val66Met polymorphism on serum BDNF levels and the relationship of serum BDNF and clinical response in people with bipolar disorder during an acute illness episode.

METHOD:

Sixty-four people with bipolar disorder who were medication-free at baseline and in an acute mood episode were recruited. They were matched with 64 healthy controls. Clinical evaluation, serum BDNF, and BDNF Val66Met polymorphism were determined at baseline, and change in serum BDNF was assessed in patients at weeks 2, 4, 8 and 16.

RESULTS:

There were no differences between patients and controls in serum BDNF or in frequencies of the BDNF Val66Met polymorphism genotype at baseline. The multivariable model showed that Met carriers had a significantly different change in BDNF levels compared with Val homozygotes. Not achieving a complete remission was also associated with lower prospectively assessed BDNF levels.

CONCLUSION:

This study provides the first longitudinal evidence that both the BDNF Val66Met polymorphism and remission status predict change in circulating BDNF levels.

KEYWORDS:

biomarkers; bipolar disorder; brain-derived neurotrophic factor; quetiapine; treatment response

**PLoS One. 2013 Nov 11;8(11):e79673. doi: 10.1371/journal.pone.0079673.
eCollection 2013.**

Bipolar disorder affects behavior and social skills on the Internet.

Martini T, Czepielewski LS, Fijtman A, Sodr e L, Wollenhaupt-Aguiar B, Pereira CS, Vianna-Sulzbach M, Goi PD, Rosa AR, Kapczinski F, Kunz M, Kauer-Sant'anna M.

Abstract

BACKGROUND:

Bipolar disorder (BD) is a significant cause of functional, cognitive, and social impairment. However, classic studies of functioning and social skills have not investigated how BD may impact behavior on the Internet. Given that the digital age has been changing the way people communicate, this study aims to investigate the pattern of Internet use in patients with BD.

METHODS:

This cross-sectional study assessed 30 patients with BD I or II and 30 matched controls. Patients were not in an acute mood episode, according to DSM-IV. A standard protocol examined sociodemographic variables and social behavior on the Internet, assessed by Facebook number of friends (FBN) and lifetime estimated number of offline contacts (social network number, SNN).

RESULTS:

SNN ($p < 0.001$) and FBN ($p = 0.036$) of patients with BD were significantly lower than those of controls. Also, variables related with Internet use were significantly lower in patients, e.g., close contacts on Facebook ($p = 0.021$), Internet experience ($p = 0.020$), and knowledge of terms associated with social networking sites ($p = 0.042$). Also, patients showed lower rates of the expected pattern of Internet use (based on their age generation), including a poorer knowledge of SNS ($p = 0.018$) and a lower frequency of Internet use ($p = 0.010$).

DISCUSSION:

This study suggests that patients with BD show smaller social networks both in real-world settings and on the Internet. Also, patients tend to use the Internet and social networking sites less frequently and show a poorer knowledge of Internet and social media than healthy controls, below the expected for their generation. These significant differences between patients and controls suggest that the effects of BD on social relationships and functioning extend to electronic media.

PMID: 24244541 [PubMed - in process] PMCID: PMC3823569

European Neuropsychopharmacology, in press, accepted manuscript, available online 16 Sept 2014.

Verbal Episodic Memory Along the Course of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a New Perspective

Czepielewski LS; Massuda R; Goi P; Sulzbach-Viana M; Reckziegel R; Costanzi M; Kapczinski F; Rosa AR; Gama CS

Abstract

Impairment on episodic memory (EM) has been strongly correlated to psychiatric disorders, including schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD). Moreover, the effects of course and progression of the illness on cognitive functioning has not been well established. The aim of the present study is to assess performance of episodic memory in BD and SZ according to their clinical stages.

Subjects who met DSM-IV criteria for bipolar disorder (n=43) and schizophrenia (31), on euthymia or clinical remission, were recruited from the outpatients facilities at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil). They were classified into two clinical stages (early or late for BD, and recent onset or chronic for SZ) and compared to 54 healthy controls. Episodic memory performance was assessed by means the Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R), that measures verbal learning and episodic memory in both disorders. Our results showed that patients in early stage of BD (EBD) performed better performance on the total immediate free recall ($p < 0.0001$, $F = 12.060$) as well as in delayed free recall ($p < 0.0001$, $F = 13.914$) compared to late stage (LBD) and SZ groups. In the ability to retain words learned, LBD and chronic (CSZ) were more impaired than other groups. Furthermore, the variation of learning (i.e., learning effects) along the 3 trials of immediate free recall was similar between groups.

In conclusion, we found a cognitive decline alongside with the progression of BD whereas such impairment was evident in the early of SZ. Despite of this, both groups (BD and SZ) seem to maintain the ability to learn. It emphasizes the relevance of studying new therapeutic strategies, in particular, cognitive rehabilitation/remediation techniques' as promissory treatment for psychiatric patients, even in those with moderate disabilities.

Key words: Episodic Memory; Cognitive dysfunction; Bipolar Disorder; Schizophrenia;