

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA

**INTERFACE ENTRE NEUROPSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA: FUNÇÕES  
EXECUTIVAS, VARIÁVEIS CLÍNICAS, QUALIDADE DE VIDA E  
FUNCIONALIDADE NA DEPRESSÃO E NO TRANSTORNO BIPOLAR**

**CHARLES COTRENA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Psicologia.**

**Porto Alegre  
Fevereiro, 2015**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA

**INTERFACE ENTRE NEUROPSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA: FUNÇÕES  
EXECUTIVAS, VARIÁVEIS CLÍNICAS, QUALIDADE DE VIDA E  
FUNCIONALIDADE NA DEPRESSÃO E NO TRANSTORNO BIPOLAR**

**CHARLES COTRENA**

**ORIENTADORA:** Profa. Dra. Rochele Paz Fonseca

Dissertação de Mestrado realizada no Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Psicologia. Área de Concentração em Cognição Humana.

**Porto Alegre  
Fevereiro, 2015**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA

**INTERFACE ENTRE NEUROPSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA:  
FUNÇÕES EXECUTIVAS, VARIÁVEIS CLÍNICAS, QUALIDADE DE VIDA E  
FUNCIONALIDADE NA DEPRESSÃO E NO TRANSTORNO BIPOLAR**

**CHARLES COTRENA**

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROFA. DRA. MÁRCIA KAUER SANT'ANNA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROFA. DRA. ELISA BRIETZKE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

**Porto Alegre  
Fevereiro, 2015**

## RESUMO

Atualmente a neuropsicologia contribui à psicopatologia pela busca e identificação de características cognitivas de diferentes quadros psicopatológicos, e sua relação com fatores clínicos, demográficos, de capacidade funcional e qualidade de vida. Neste contexto, o transtorno depressivo maior (TDM) e o transtorno bipolar (TB) tem sido alvo de diversas investigações, embora ainda preliminares e com limitada aplicabilidade clínica e generalizabilidade devido a sua heterogeneidade metodológica. Assim, o objetivo desta pesquisa foi investigar a interrelação entre fatores cognitivos, clínicos, demográficos, a qualidade de vida e funcionalidade de amostra naturalística de pacientes com TDM e TB, comparados a participantes saudáveis. O primeiro estudo visou a identificar diferenças entre o TDM, TBI, TBII e participantes controles quanto aos processos neurocognitivos de funções executivas, atenção e velocidade de processamento. Pacientes com TDM apresentaram prejuízos na atenção sustentada e dividida, memória de trabalho, fluência verbal livre, controle inibitório e tomada de decisão, especialmente em tarefas envolvendo avaliações temporais de desempenho. Pacientes com TBII apresentaram desempenho heterogêneo, e alta prevalência de déficits no controle de interferências atencionais. Por último, pacientes com TBI apresentaram maior número de componentes executivos prejudicados quando comparados ao restante dos grupos, além de maior prejuízo atencional e inibitório do que o TDM. Com base nestes achados e evidências quanto à variabilidade de perfis cognitivos dentro de diferentes categorias diagnósticas, o segundo estudo buscou identificar perfis de funcionamento executivo nos transtornos do humor por meio de análise de clusters. Foram solicitados quatro agrupamentos distintos de participantes. O primeiro caracterizou-se pela ausência de prejuízos executivos e predominância de participantes controles, e o segundo por prejuízos leves no controle inibitório, atenção dividida, memória de trabalho e fluência verbal. Os *clusters* 3 e 4, compostos unicamente por participantes clínicos, apresentaram prejuízos inibitórios e mnemônicos de trabalho (*cluster* 3) e comprometimento no controle inibitório e flexibilidade cognitiva (*cluster* 4). Em vista da heterogeneidade de perfis identificados, e do conhecido impacto da cognição no desfecho funcional e na qualidade de vida de pacientes com transtornos do humor, o terceiro estudo buscou especificar perfis de funcionalidade e qualidade de vida no TDM

e TB, e sua associação com variáveis clínicas, demográficas e cognitivas. A análise de *clusters* hierárquicos baseada nas subescalas dos questionários WHODAS 2.0 e WHOQOL-BREF identificaram três perfis de qualidade de vida e de funcionalidade. No perfil 1, enquadraram-se a maioria dos participantes controle, assim como alguns membros dos grupos clínicos, apresentando os maiores escores de funcionalidade e qualidade de vida da amostra. O *cluster* 2, em posição intermediária, foi composto em maior parte por pacientes portadores de TDM e TBII e em menor proporção por pacientes com TBI e controles. Por último, o *cluster* 3 apresentou o pior desempenho geral e foi composto predominantemente por pacientes portadores de TBI, alguns pacientes com TBII e com TDM, e ausência de controles. Prejuízos na funcionalidade e qualidade de vida associaram-se a alterações no controle inibitório, tomada de decisão e controle atencional. Em conjunto, os estudos ofereceram dados importantes a respeito dos perfis cognitivos, de funcionalidade e qualidade de vida nos transtornos do humor, permitindo a identificação de um *continuum* de gravidade e apontando possíveis focos para abordagens terapêuticas desenvolvidas para estas categorias diagnósticas.

Palavras-chave: transtorno bipolar; transtorno depressivo maior; avaliação neuropsicológica; funções executivas.

**Área conforme classificação CNPq:** 7.07.00.00-1 (Psicologia)

**Sub-área conforme classificação CNPq:** 7.07.06.00-1 (Psicologia Cognitiva).  
7.07.02..00-4 (Psicologia Experimental).

## ABSTRACT

Several neuropsychological and psychopathological studies have sought to identify the cognitive features associated with different psychiatric conditions and their relationship with clinical and demographic variables, functioning and quality of life. Major depressive (MDD) and bipolar disorder (BD) have been the subject of several such investigations, although findings are still preliminary and limited in their clinical applicability and generalizability due to the methodological heterogeneity of studies in the area. Therefore, the goal of this research was to investigate the relationship between cognitive, clinical and demographic features as well as quality of life and functioning in a naturalistic sample of patients with MDD and TB as compared to healthy subjects. The first study investigated differences between the cognitive performance of patients with MDD, BDI, BDII and adults with no mood disorders. Patients with MDD showed impairments in sustained and divided attention, working memory, verbal fluency, inhibitory control and decision making, especially in timed tasks. Patients with BDII showed variable performance and high rates of impairment in attentional interference control. Finally, patients with BDI showed consistently poorer performance than the remaining groups on most cognitive tasks, as well as greater impairments in attention and inhibition than individuals with MDD. In light of these findings and studies regarding the variability of cognitive profiles within diagnostic categories, the second study aimed to identify executive functioning profiles in mood disorders using hierarchical cluster analysis. Four distinct groups of participants were identified. The first was characterized by the absence of executive impairment and was mostly composed of control participants, while the second group showed slight impairments in inhibitory control, divided attention, working memory and verbal fluency. Clusters 3 and 4, composed clinical participants only, showed impairments in inhibitory control and working memory (cluster 3), and inhibitory control and cognitive flexibility (cluster 4). Given the heterogeneity of profiles identified, and the known impact of cognition on functional outcome and quality of life in mood disorders, the third study sought to identify profiles of functioning and quality of life in MDD and BD, as well as their association with clinical, demographic and cognitive variables. The subscales of the WHODAS 2.0 and WHOQOL-BREF questionnaires were submitted to a hierarchical cluster analysis, which assigned patients into three groups. The first, composed mostly of control participants and a small percentage of psychiatric

patients, had the highest scores on these measures. The second group obtained intermediate scores, and contained mostly individuals with MDD and BDII, and, to a lesser extent, BDI and control participants. Lastly, cluster 3 had the worst overall performance and was composed predominantly of patients with TBI, and some patients with TBII and TDM. No control participants were included in this group. Poor functioning and quality of life were associated with impairments in inhibitory control, decision making and attentional control. Together, these studies provided important data regarding cognition, functioning and quality of life in mood disorders, revealing a continuum of severity and several possible targets for therapeutic approaches developed specifically for these diagnostic categories.

Keywords: bipolar disorder; major depressive disorder; neuropsychological assessment; executive functions.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	4
<b>RESUMO.....</b>	7
<b>ABSTRACT.....</b>	9
<b>RELAÇÃO DE TABELAS.....</b>	12
<b>RELAÇÃO DE FIGURAS.....</b>	13
<b>1 APRESENTAÇÃO.....</b>	14
1.2 INTRODUÇÃO GERAL.....	16
1.2.1 Psicopatologia: Transtorno Bipolar e Transtorno Depressivo Maior.....	16
1.2.1.1 Epidemiologia dos Transtornos Do Humor.....	18
1.2.1.2 Comorbidades.....	19
1.2.1.3 Qualidade de Vida e Funcionalidade.....	20
1.2.1.4 Evolução.....	21
1.2.1.5 Prejuízos Cognitivos nos Transtornos Do Humor.....	23
1.2.2 Neuropsicologia: funções executivas.....	24
1.2.2.1 Funções Executivas nos Transtornos Do Humor.....	26
1.2.2.2 Mecanismos Subjacentes aos Prejuízos Clínicos e Cognitivos: Hipóteses Neurocognitivas para os Transtornos do Humor.....	28
1.3 JUSTIFICATIVA.....	30
1.4 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	32
1.4.1 Estudo 1.....	32
1.4.2 Estudo 2.....	32
1.4.3 Estudo 3.....	33
<b>2. ESTUDOS.....</b>	<b>54</b>
2.1 ESTUDO 1.....	54
2.2 ESTUDO 2.....	106
2.2 ESTUDO 3.....	144
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>180</b>
ANEXO A.....	183
ANEXO B.....	186



**RELAÇÃO DE TABELAS<sup>c</sup>**

Tabela 1.1 .....	67
Tabela 1.2 .....	68
Tabela 1.3 .....	70
Tabela 1.4 .....	74
Tabela 1.5 .....	79
Tabela 1.6 .....	80
Tabela 2.1 .....	114
Tabela 2.2 .....	115
Tabela 2.3 .....	118
Tabela 3.1 .....	149
Tabela 3.2 .....	150
Tabela 3.3 .....	152
Tabela 3.4 .....	155

**RELAÇÃO DE FIGURAS**

Figura 2.1 .....	114
Figura 2.2.....	117
Figura 2.3.....	120

## 1. APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado insere-se na intersecção entre a neuropsicologia cognitiva, neuropsicologia clínica e a psicopatologia dos transtornos do humor. Este trabalho foi composto por três estudos empíricos que tiveram por objetivo pesquisar componentes executivos e sua relação com variáveis clínicas, de capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior (TDM) e Transtornos Bipolar tipo I e II. O principal foco dos estudos foi a busca por perfis de processamento de funções executivas (FE) e sua relação com o desempenho funcional. Esta pesquisa fez parte do projeto guarda-chuva “*Interface entre neuropsicologia e psicopatologia: em busca de perfis clínicos de processamento de funções executivas na depressão e no transtorno bipolar*” avaliado e aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Psicologia sob a responsabilidade da Prof. Dra. Rochele Paz Fonseca (Ofício número 014/2013), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CAEE nº 23995513.5.0000.5336; parecer nº 482.688 de 06/12/2013) além de ter sido aprovado pela instituição coparticipante - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Psiquiátrico São Pedro.

Foram realizados três estudos, o primeiro intitulado-se “*Funções Executivas na Depressão e no Transtorno Bipolar: Relação entre neurocognição, funcionalidade e fatores sociodemográficos*”. Este foi um estudo comparativo entre pacientes portadores de TBI, TBII, TDM e participantes controles quanto ao seu desempenho em uma bateria neuropsicológica flexível de exame de componentes executivos, mnemônicos e atencionais. Neste estudo, procurou-se, ainda, verificar a relação entre desempenho neurocognitivo, fatores clínicos, demográficos, qualidade de vida e capacidade funcional. A segunda investigação, intitulada “*Clusters Executivos no Transtorno Bipolar e na Depressão Maior: em busca de marcadores neurocognitivos nos transtornos do humor*”, trata-se de um estudo que objetivou identificar e caracterizar subgrupos com base no desempenho cognitivo com foco em funções executivas (FE) em pacientes portadores de transtornos do humor e controles, procurando-se investigar diferentes marcadores neurocognitivos destas psicopatologias. O terceiro estudo intitula-se “*Capacidade funcional, qualidade de vida e neurocognição no transtorno bipolar e na depressão maior: um estudo de análise de clusters hierárquicos*”. Nesta investigação, pacientes portadores de transtornos do humor e controles foram agrupados com base no

desempenho funcional e de qualidade de vida de forma a caracterizar perfis de acordo com estes parâmetros e sua relação com o desempenho cognitivo.

Na tentativa de ilustrar e descrever os procedimentos e estudos realizados, o presente trabalho foi dividido em cinco grandes partes: (1) Introdução Geral, (2) Estudos Empíricos e, (3) Considerações finais. Na parte, foi realizada uma breve introdução dos pressupostos teóricos, aspectos que justificam a condução do presente trabalho em seus três estudos, além de seus objetivos específicos e hipóteses. Na seção 2 foram apresentados os estudos empíricos realizados acompanhados de seus respectivos resultados, discussão com a literatura de ponta na área, considerações e conclusões. Na parte final da presente dissertação, na seção 3, os resultados obtidos foram discutidos em conjunto acompanhados das limitações e sugestões para a realização de estudos futuros.

## 1.2 INTRODUÇÃO GERAL

### 1.2.1 Psicopatologia: Transtorno Bipolar e Transtorno Depressivo Maior

A neuropsicologia clínica é uma neurociência aplicada que tem como objeto o estudo da relação entre o comportamento e o funcionamento cerebral, tendo suas raízes na neurologia clássica e na avaliação mental (Cautin & Lilienfeld, 2015). Os estudos nesta área do conhecimento têm avançado nos últimos anos apresentando sofisticação em seus métodos investigativos comportamentais e neurofuncionais (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Classicamente a neuropsicologia teve como objeto de estudo a descrição e compreensão das repercussões de lesões neurológicas no funcionamento cognitivo. Após esse período inicial houve significativa expansão do foco para a realização de investigações acerca do funcionamento cerebral de indivíduos saudáveis (Burke et al., 2011), a formulação de modelos cognitivos (Diamond, 2013) e o estudo do funcionamento neurocognitivo na psicopatologia.

O estudo das disfunções neuropsicológicas tem recebido especial atenção nos últimos anos devido à identificação de padrões distintos de alterações cognitivas em quadros psicopatológicos como a esquizofrenia (Hill et al., 2009), o transtorno obsessivo-compulsivo (Abramovitch, Abramowitz, & Mittelman, 2013), o transtorno depressivo maior (TDM) (Trivedi & Greer, 2014) e o transtorno bipolar (TB) (Xu et al., 2012). De maneira interessante, apesar de sua crescente importância como fatores explicativos relacionados ao impacto clínico e funcional enfrentado nos transtornos mentais, especialmente nos transtornos do humor, os marcadores neurocognitivos destes quadros permanecem pouco explorados quanto a sua especificidade, gravidade e progressão.

O TDM e o TB, anteriormente unidos em única seção diagnóstica do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000) denominada transtornos do humor, são caracterizados pela presença marcante de perturbações patológicas do humor. Estes quadros diagnósticos foram reagrupados no DSM-5, e separados em seções distintas denominadas “Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados” e “Transtornos Depressivos”. Essa modificação ocorreu como parte da proposta do manual na tentativa de se estabelecer uma ponte entre os transtornos psicóticos como a esquizofrenia e os transtornos bipolares. Isso porque procurou-se identificar um *continuum* entre estas apresentações clínicas com base em

suas características sintomatológicas, genéticas e presença de histórico familiar (American Psychiatric Association, 2013).

Os episódios de humor alterado que caracterizam o TDM e o TB são divididos em episódio maníaco, hipomaníaco e depressivo maior. O episódio depressivo maior (EDM) é caracterizado pela presença de no mínimo cinco das seguintes características: ocorrência de humor deprimido a maior parte do dia, quase todos os dias, anedonia, alteração significativa de peso ou apetite, alterações significativas de sono, alterações psicomotoras, fadiga ou perda de energia, baixa autoestima ou sentimentos de inadequação e culpabilidade, prejuízo na capacidade intelectual, de concentração ou de tomada de decisão, além de rumações sobre morte ou ideação suicida. Para o diagnóstico de EDM, é necessário que o paciente demonstre no mínimo um dos dois primeiros sintomas. Ressalta-se que os comportamentos citados (p. ex. perda de sono ou alterações de apetite) são considerados sintomas apenas se ocorrem com frequência diária, e se representam mudanças significativas quando comparadas ao comportamento anterior do indivíduo. Tais episódios estão presentes no TDM e muitas vezes no TB, sendo que os critérios para o diagnóstico de EDM nos transtornos bipolares obedecem às mesmas características clínicas observadas nos transtornos depressivos (American Psychiatric Association, 2013). Alguns autores (Furukawa et al., 2000; F. Goodwin & Jamison, 2007) identificam algumas características capazes de diferenciar o EDM apresentado por pacientes portadores de TB daqueles com TDM. Entre estas características encontram-se maior retardo psicomotor, sintomas atípicos como a paralisia de chumbo, hipersonia e hiperfagia e a presença de sintomas psicóticos. Estes quadros, via de regra, apresentam um início mais precoce e episódios mais frequentes, bem como costumam ter uma resposta mais limitada aos antidepressivos (Mitchell, 2000).

Além destes episódios, os TB e quadros relacionados envolvem alterações de humor descritas como episódio maníaco (EM) e/ou episódio hipomaníaco (EH). Condição diagnóstica exclusiva à presença de TB tipo I (TBI), o EM exige o preenchimento de características relativas à presença de um período distinto de humor elevado, expansivo ou irritável, com uma duração mínima de uma semana, ou menos, caso a gravidade dos sintomas tenha levado à hospitalização. Ainda, é exigida a presença de no mínimo três dos seguintes sintomas (quatro se o humor apresentado for irritável): ideias de grandiosidade, necessidade reduzida de sono, aumento da fala espontânea ou pressão para falar, fuga de ideias, distraibilidade, aumento da atividade dirigida a

objetivos ou agitação psicomotora e envolvimento excessivo em atividades prazerosas (American Psychiatric Association, 2013). Cerca de 50% dos casos de mania também apresentam características psicóticas (Goodwin & Sachs, 2012). Quanto à possibilidade de recorrência, sabe-se que entre as pessoas que tiveram um episódio maníaco, há a possibilidade de mais de 90% de ocorrência de novos episódios de humor alterado (American Psychiatric Association, 2013). Por sua vez, o EH é caracterizado pelos mesmos sintomas encontrados em quadros de mania. Contudo, a hipomania distingue-se da mania por causar menor prejuízo funcional, pela ausência de sintomas psicóticos assim como pela menor duração de tempo exigida para o diagnóstico. O DSM-5 exige quatro dias de presença de alterações no humor e prejuízos na funcionalidade para a caracterização de um EH (American Psychiatric Association, 2013).

Em contrapartida, a ausência de alterações patológicas de humor é definida como eutímia (American Psychiatric Association, 2013) e sua obtenção figura como a principal meta dos tratamentos atuais. Goodwin e Sachs (2012) definem a eutímia como o período de humor normal entre os episódios de depressão e mania. A presença de alterações de humor *vs.* eutímia é avaliada com base em questionários e observação clínica. Mesmo que ainda não esteja estabelecida uniformemente entre os pesquisadores, os instrumentos mais utilizados para aferir sintomas de depressão, mania ou sua ausência (eutímia) são a *Young Mania Rating Scale* (YMRS; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) e a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS; Hamilton, 1960) (Bonnín et al., 2010; Lahera et al., 2012; Malhi et al., 2007; Mora, Portella, Forcada, Vieta, & Mur, 2012). Ainda que os pontos de corte específicos para o diagnóstico de EDM e EM/EH variem entre estudos, a maior parte da literatura adota escores iguais ou inferiores a oito na HDRS (Bonnín et al., 2010; Mora et al., 2012) e iguais ou inferiores a seis na YMRS (Bonnín et al., 2010; Mora et al., 2012) para caracterizar a eutímia. Também há alguma variabilidade no tempo necessário para diagnosticar eutímia, com alguns estudos considerando que pacientes necessitam permanecer assintomáticos por 6 meses (Bonnín et al., 2010) e outros por 3 meses (Malhi et al., 2007).

### **1.2.1.1 Epidemiologia dos Transtornos do Humor**

A prevalência mundial dos transtornos do espectro bipolar tem sido estimada em 2,4% (Merikangas et al., 2011), e, no Brasil, estudos recentes apontam que a prevalência de diagnósticos de TB na rede pública pode chegar a 3,6% (Castelo et al., 2012). O início

do TB costuma ser mais precoce do que o do TDM, havendo um pico entre os 15 e os 19 anos (Merikangas et al., 2007). Devido à variabilidade nos critérios utilizados na definição do transtorno e nos métodos empregados por estudos de prevalência, há alguma variabilidade nas estimativas de prevalência dos transtornos bipolares. A prevalência do TBI durante a vida em amostras comunitárias tem variado de 0,4 a 1,6% (American Psychiatric Association, 2000), enquanto a prevalência em 12 meses deste transtorno tem sido estimada entre 0,0% a 0,6% (American Psychiatric Association, 2013). A prevalência do TBII pode variar de 0,3% (American Psychiatric Association, 2013) a 1,1% (Merikangas et al., 2011).

Na América do Sul, especificamente, as taxas de prevalência de TBI e TBII foram estimadas em 0,6% e 0,4%, respectivamente, por Merikangas e colaboradores (2011). De acordo com o mesmo estudo, a prevalência do transtorno no último ano variou de 0,4% para o TBI e 0,3% para o TBII, 0,8%. No Brasil, um estudo conduzido por Moreno e Andrade (2010), encontrou uma prevalência de espectro bipolar ao longo da vida de 8,3%.

O TDM, apontado como o quadro psiquiátrico de maior prevalência pela National Comorbidity Survey, tem uma prevalência ao longo da vida de 16,6% Kessler et al., 2005. O TDM é duas vezes mais comum em pacientes do sexo feminino (Bebbinton et al., 2003). A herdabilidade da depressão de acordo com estudos comparativos de gêmeos dizigóticos e monozigóticos tem sido estimada em 37%, embora a literatura indique que o quadro não é causado por um único gene, e sim pela configuração de múltiplos fatores genéticos (Belmaker & Agam, 2008). Dada sua alta prevalência e associação com diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares (Belmaker & Agam, 2008), a depressão representa a segunda maior causa de anos perdidos por incapacidade no mundo (Ferrari et al., 2013).

### **1.2.1.2 Comorbidades**

De uma forma geral, as comorbidades são frequentes na psiquiatria, e no TB não é diferente. Em estudo conduzido por Merikangas et al. (2011) em pacientes com TB, 75% dos pacientes apresentavam no mínimo um diagnóstico adicional, e mais da metade apresentava três diagnósticos.

A comorbidade entre transtornos do espectro bipolar e quadros de ansiedade têm recebido crescente atenção do meio acadêmico, e, em estudo realizado por Merikangas et al., (2011), 50% da amostra de pacientes com TB também apresentava ataques de pânico. Transtornos relacionados ao uso de substâncias também são comuns em populações com



TB. Em um estudo de Merikangas et al. (2007), 39,1% dos sujeitos pesquisados apresentavam comorbidades com dependência de álcool e 23,1% com abuso desta substância. Ainda, 56,3% apresentavam dependência e 60,3% faziam uso abusivo de outras drogas.

De acordo com estudos recentes, as condições mais frequentemente observadas concomitantemente ao TDM são a distímia, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, dependência de álcool, transtorno psicótico e transtornos alimentares (Ittasakul, Thaipisuttikul, Waleprakhon, Wisajun, & Jullagate, 2014) . O TDM também tem se caracterizado por comorbidades clínicas, estando fortemente associado a morbimortalidade cardiovascular, e a aumentos de até 65% na probabilidade do desenvolvimento de diabetes (Kupfer, Frank, & Phillips, 2012).

### **1.2.1.3 Qualidade de Vida e Funcionalidade**

A qualidade de vida é um construto multidimensional relacionado ao valor subjetivo dado por cada indivíduo a sua própria vida, em função das suas oportunidades, sua percepção, funcionalidade, e quaisquer prejuízos ocasionados por doenças, ferimentos, tratamentos, ou políticas públicas (Mendlowicz & Stein, 2000). Este conceito está intimamente relacionado a remissão de sintomas, prognóstico e eficácia terapêutica no TDM (IsHak et al., 2011), e também sido alvo de um crescente número de pesquisas em populações com TB (Murray & Michalak, 2012)

Os estudos com TB apontam como fator importante na baixa qualidade de vida destes sujeitos a gravidade dos sintomas na fase depressiva (Vojta, Kinosian, Glick, Altshuler, & Bauer, 2001). Esta hipótese foi corroborada por estudo conduzido em nosso meio, por Berlim et al., (2004), que encontrou piores escores de qualidade de vida em deprimidos bipolares do que pacientes unipolares em episódio depressivo.

Embora a presença de sintomatologia depressiva não seja necessariamente sinônimo de prejuízos na qualidade de vida (da Rocha, Power, Bushnell, & Fleck, 2009), diversos estudos realizados em amostras de pacientes com TDM evidenciam a relação entre estes fatores. O TDM exerce influência negativa significativa na funcionalidade e em diversos aspectos da qualidade de vida, como o bem-estar, a percepção de saúde física, dor física, e percepções de saúde geral (Saarijarvi, Salminen, Toikka, & Raitasalo, 2002). Rapaport, Clary, Fayyad, e Endicott (2005) apontam que o prejuízo na qualidade de vida observado em pacientes com TDM pode ser maior até do que aquele observado nos transtornos de ansiedade e no TEPT. No Brasil, Berlim e Fleck (2007) identificaram

associações significativas entre a gravidade de sintomas depressivos e maior impacto na qualidade de vida.

Um construto intimamente relacionado à qualidade de vida é a funcionalidade, que refere-se ao desempenho de cada indivíduo em atividades domésticas, laborais e de lazer (IsHak et al., 2011). Embora estes dois conceitos sejam muitas vezes considerados sinônimos, é importante ressaltar que se referem à construtos distintos, porém relacionados e de certa forma complementares. A dissociação entre estes construtos, e o impacto do TB sobre ambos, pode ser observado em estudo conduzido por Gazalle et al. (2007), no qual amostras de pacientes bipolares em episódio maníaco, depressivo e em eutímia foram avaliadas e comparadas quanto a sua qualidade de vida. Durante a fase maníaca, pacientes apresentaram escores de qualidade de vida similares aos de indivíduos eutímicos e pacientes controles, e melhores do que os de pacientes deprimidos. Os autores ressaltam, no entanto, que os bipolares maníacos apresentavam piores escores na Escala Global de Avaliação de Funcionamento (AGF). Estes achados ressaltam a diferença entre a variável subjetiva representada pela qualidade de vida, e a medida objetiva de *performance* definida como funcionalidade. Apesar da existência de diversos estudos a respeito destes construtos em populações com transtornos do humor, ainda restam muitas questões a serem investigadas. No caso do TDM, faz-se necessário o estudo da associação entre qualidade de vida, variáveis demográficas e fatores clínicos, a fim de verificar a contribuição da baixa qualidade de vida para o desenvolvimento do transtorno (IsHak et al., 2011). A escassez de estudos nesta área também tem sido apontada na literatura a respeito do TB, onde estudos a respeito da qualidade de vida não têm sido capazes de precisar a relação entre este conceito e a funcionalidade, fatores neurobiológicos, e diferenças individuais na resposta terapêutica a diferentes intervenções (Murray & Michalak, 2012).

#### **1.2.1.4 Evolução**

Evidências demonstram que o prognóstico do TB tende a ser desfavorável, com menos da metade dos indivíduos retornando às atividades pré-mórbidas (Gitlin, Swendsen, Heller, & Hammen, 1995). Mesmo após um período de tempo longo, aproximadamente 33% dos sujeitos avaliados ainda apresentavam comprometimento ocupacional. De forma geral, entre 35 e 39% da amostra apresentavam alterações profissionais e sociais em média por 4,3 anos (Gitlin et al., 1995). Um estudo europeu conduzido por Goetz et al. (2007) em pacientes com TB apontou que, no ano anterior ao

seu episódio maníaco mais recente, 68% dos indivíduos entrevistados apresentaram dificuldades ocupacionais graves, e 21% encontraram-se completamente incapacitados. Tais prejuízos permanecem estáveis mesmo após longos períodos de tempo, como observado no estudo de Tsuang, Woolson, e Fleming (1979). Estes autores apontaram que 33% da sua amostra de pacientes bipolares apresentavam prejuízo ocupacional e 24% encontravam-se incapacitados por doença mental após 30 anos de seguimento. Outros pesquisadores também encontraram um declínio na situação laboral e deterioração em várias áreas do funcionamento psicossocial de pacientes com TB (Coryell et al., 1995).

O prejuízo funcional observado em indivíduos com TB tem importantes repercussões em termos de custo social e de qualidade de vida. Estudos indicam que o TB ocupa a 5ª colocação como causa de anos vividos com incapacidade entre as pessoas de 15 a 44 anos e a 9ª colocação entre pessoas de qualquer idade, segundo a Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2001).

Quanto à persistência de sintomas em pacientes com TB ao longo de suas vidas, um estudo prospectivo conduzido por Judd et al. (2003) demonstrou que os portadores de TB I passaram 46,6% do tempo de seguimento sintomáticos, enquanto pacientes com TBII permaneceram sintomáticos por 55,8% dos 20 anos ao longo dos quais o estudo foi realizado. Outro aspecto a ser considerado é o fato de que tanto para os TBI, quanto para os TBII, a maior parte do tempo (60%) foi consumida por sintomas depressivos, enquanto sintomas maníacos ou hipomaníacos estiveram presentes em apenas 2% do tempo (Judd et al., 2003). Sintomas depressivos subsindrômicos estão associados a dificuldades na adaptação ocupacional e podem persistir por muito tempo, mesmo na presença de tratamento adequado. Desta forma, grande atenção deve ser dada a estes sintomas subsindrômicos em ambos os polos do TB, pois sua presença pode ser até 3 vezes mais frequente do que a de EDM “clássicos” (Judd et al., 2003).

Em muitos casos, a evolução do transtorno também implica em uma redução da expectativa de vida. Quando comparados com a população geral, os homens com TB tem uma redução de 13,6 anos na expectativa de vida e as mulheres tem 12,1 anos de redução (Laursen, 2011). Em complementaridade, uma situação que demanda constante alerta do clínico é o risco de suicídio. Em estudo realizado por Merikangas et al. (2011), 1 em cada 4 pacientes com TBI, 1 em cada 5 com TBII e 1 em cada 10 sujeitos com sintomas subclínicos de TB apresentaram histórico de tentativas de suicídio.

Em contraste aos achados referentes ao TB, o curso do TDM é bastante variável, com alguns indivíduos apresentando períodos claros de remissão entre episódios, e outros desenvolvendo um quadro de doença depressiva crônica (Richards, 2011). A cronicidade dos sintomas depressivos está associada ao aumento da probabilidade do desenvolvimento de quadros como transtornos da personalidade, ansiedade e abuso de substâncias (Richards, 2011). O tempo entre o início dos sintomas e o tratamento adequado também pode ter impacto negativo no curso da doença, com maiores períodos de doença não-tratada estando associado a idade de início precoce e maior número de episódios até o início do tratamento (Altamura, Dell'osso, Vismara, & Mundo, 2008).

A recuperação de pacientes com TDM inicia geralmente de três meses a um ano após o início dos sintomas, com o início recente representando um forte determinante da probabilidade de recuperação em curto prazo, ou mesmo recuperação espontânea (Richards, 2011)(American Psychiatric Association, 2013). Em estudo naturalístico de Rhebergen et al. (2009), pacientes com TDM demonstraram taxa de remissão de 70,9% após um ano, aumentando para 77,6% após três anos. Ainda, de acordo com o mesmo estudo, a comorbidade de quadros depressivos, como a distímia e depressão maior, pode contribuir para pior prognóstico, e aumentar a probabilidade de recorrência de episódios de humor.

#### **1.2.1.5 Prejuízos Cognitivos nos Transtornos do Humor**

Prejuízos cognitivos estão entre as consequências mais comuns de quadros como o TB (Kozicky et al., 2013) e o TDM (Trivedi & Greer, 2014), especialmente as alterações em funções como memória verbal, atenção e velocidade de processamento. Embora a presença de alterações cognitivas durante episódios de depressão e mania já seja conhecida de maneira ainda pouco específica, estudos também evidenciam a presença destas disfunções mesmo em períodos de eutímia e de remissão do TB (Clark, Iversen, & Goodwin, 2002; Martínez-Arán et al., 2004; Wingo, Harvey, & Baldessarini, 2009) e TDM (Nakano et al., 2008; Paelecke-Habermann, Pohl, & Leplow, 2005; Preiss et al., 2009; Smith, Muir, & Blackwood, 2006). Nestes casos, um maior comprometimento é observado na aprendizagem verbal, memória, atenção, e marcadamente nas funções executivas, tanto no TB (Robinson & Ferrier, 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007), quanto no TDM.

A prevalência e gravidade de prejuízos cognitivos no TB impulsionaram a busca por baterias cognitivas específicas para este transtorno. Os estudos de Burdick et al. (2011) e de Van Rheenen & Rossell (2014), por exemplo, investigaram a aplicabilidade da bateria de consenso do Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) a populações com TB. Esta bateria foi inicialmente desenvolvida para a investigação de prejuízos cognitivos na esquizofrenia e formulação de estratégias terapêuticas farmacológicas e neuropsicológicas específicas para estes pacientes (Green & Nuechterlein, 2004). Burdick et al. (2011) concluíram que esta bateria foi sensível na detecção de prejuízos cognitivos no TB, identificando déficits em cinco dos sete domínios avaliados pela bateria, além do escore composto. Prejuízos em pacientes com TB com relação a controles foram identificados nas áreas de velocidade de processamento, vigilância, memória de trabalho, aprendizagem verbal e aprendizagem visual. O estudo de Van Rheenen e Rossell (2014) obteve resultados similares, identificando, porém, que após correções estatísticas para múltiplas comparações, diferenças entre participantes com TB e controles saudáveis foram encontrados apenas nos domínios velocidade de processamento, memória de trabalho e aprendizagem visual da bateria MATRICS. Dada a eficácia da bateria MATRICS na detecção de prejuízos cognitivos em pacientes com TB, estudos como o de Yatham et al. (2010) utilizaram este protocolo como base para a elaboração de uma bateria específica para o TB. Além dos subtestes já preconizados pela bateria MATRICS, Yatham et al., (2010) sugeriram a inclusão de medidas mais sensíveis de aprendizagem e, especialmente, de funções executivas, como o Trail Making Test, o teste Wisconsin de classificação de cartas, e o teste Stroop. Tais achados apontam a importância da avaliação das FE no TB, pois confirmam a gravidade e impacto de prejuízos executivos em pacientes com estas condições.

### 1.2.2 Neuropsicologia: Funções Executivas

Muitos dos estudos a respeito do desempenho cognitivo de pacientes com TB ou TDM, assim como grande parte da literatura neuropsicológica recente (Diamond, 2013), concentram-se nos processos neurocognitivos classificados como funções executivas (FE). Tal termo se refere à um conjunto de processos mentais *top-down* voltados a objetivos (Anderson & Knight, 2010) como o planejamento, a organização, o auto-monitoramento, a resolução de problemas, a iniciação e/ou inibição de comportamentos, e a tomada de decisões (Damasio, 1996; Lezak, Howieson, & Loring, 2012; Norman &

Shallice, 1986). As FE estão envolvidas na relação entre cognição e emoção, e são influenciadas por necessidades biológicas relativas às situações (A. Ardila, 2008) como nos contextos de recompensa e de punição (Chan et al., 2008).

Dada a complexidade e multicomponencialidade das FE, a busca por modelos teóricos suficientemente abrangentes e fidedignos deste construto tem sido o alvo de muitas investigações neuropsicológicas recentes. Destacam-se, entre estes estudos, as contribuições de Miyake et al. (2000), cujo modelo teórico identificou componentes-base das FE, denominados *core components*, nos quais as FE mais complexas estariam embasadas. Os *core components* identificados por Miyake et al. (2000) através de uma análise fatorial incluíram a flexibilidade cognitiva, ou *shifting*, o controle inibitório e a atualização ou *updating*. Os autores ilustraram a acurácia deste modelo através de análises estatísticas da contribuição de cada fator para tarefas executivas denominadas “complexas,” como o teste Wisconsin de classificação de cartas e a Torre de Hanoi, que envolvem habilidades como planejamento e categorização. Miyake et al. (2000) identificaram que, embora algumas destas tarefas envolvessem mais de um *core component*, o desempenho de participantes em instrumentos como o teste Wisconsin dependia primariamente em um destes três fatores, com o restante da sua variância sendo explicado por particularidades da própria tarefa ou mesmo erros de mensuração. Modelos como este realizaram importante contribuição para a literatura ao conciliar abrangência e parsimônia na explicação do complexo construto de FE, além de oferecer múltiplas hipóteses testáveis sobre a relação entre as diferentes funções incluídas nesta categoria.

Desde a publicação do estudo de Miyake et al. (2000), seus resultados foram replicados por diversas investigações empíricas (p. ex. Lehto, Juujärvi, Kooistra, & Pulkkinen, 2003) e teóricas, como a recente revisão de Diamond (2013), que teve como objetivo a atualização e complementação deste modelo teórico. Diamond (2013) define os *core components* executivos como sendo a memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva. A memória de trabalho, subdividida em verbal e não verbal/visuoespacial, envolve a capacidade de manipular informações na mente, atualizando-as com dados do passado e informações atuais do ambiente. O controle inibitório, por sua vez, refere-se à competência de inibir fortes estímulos internos ou externos, visando agir da forma mais adequada conforme o contexto. A memória de trabalho e controle inibitório estão correlacionados: é preciso manter o objetivo em mente para saber o que é relevante e apropriado e o que deve ser inibido, assim como a inibição de distratores é necessária para manter o foco em objetivos específicos. Já a flexibilidade

cognitiva envolve a capacidade de mudança de perspectiva espacial ou interpessoal, a mudança de opiniões, e o ajustamento a novas demandas ou prioridades. A flexibilidade cognitiva, por conseguinte, necessita do controle inibitório para inibir a perspectiva anterior e da memória de trabalho para relacionar a nova visão – a flexibilidade cognitiva é fundamentada pelo controle inibitório e memória de trabalho e desenvolve-se muito depois de ambos.

### **1.2.2.1 Funções Executivas nos Transtornos do Humor**

Os pacientes com TB podem apresentar prejuízos executivos graves com marcante impacto funcional (Martinez-Aran et al., 2007). Em uma metanálise envolvendo um total de 689 indivíduos e 721 controles saudáveis, Robinson e Ferrier (2006) apontaram pior desempenho em pacientes com TB comparados a controles saudáveis em diversas variáveis cognitivas, com os maiores níveis de comprometimento sendo encontrados nas FE e aprendizado verbal. As maiores discrepâncias no desempenho executivo encontradas entre controles e pacientes ocorreram em tarefas envolvendo fluência verbal semântica e manipulação de imagens mentais, seguidas por tarefas envolvendo inibição, abstração e *set-shifting*. Nota-se que estes resultados não foram melhor explicados por QI pré-mórbido ou escolaridade. Resultados semelhantes foram encontrados por Bora et al., (2009) em uma metanálise com amostras de bipolares eutímicos e seus familiares. Neste estudo, também foram encontrados prejuízos na inibição e *set shifting*, além de memória verbal e atenção sustentada, tanto no grupo de bipolares quanto no de familiares. Prejuízos executivos também tem sido apontados no TDM por diversos estudos, embora os acometimentos mnemônicos e atencionais ainda pareçam destaque na literatura. Indivíduos com este quadro tendem a apresentar déficits na flexibilidade cognitiva, no controle inibitório e na fluência verbal (Trivedi & Greer, 2014). Prejuízos executivos podem ser observados desde o primeiro EDM: em estudo realizado por Kaymak et al., (2010), mulheres com histórico de um único EDM demonstraram pior desempenho do que participantes controle em medidas de flexibilidade cognitiva e processamento visuomotor, memória de trabalho, e categorização. Em recente metanálise envolvendo 15 amostras distintas e um total de 644 pacientes diagnosticados com um único EDM, prejuízos executivos foram identificados na atenção dividida, fluência verbal, e flexibilidade cognitiva (Lee, Hermens, Porter, & Redoblado-Hodge, 2012). O estudo apontou, ainda, que pacientes internados apresentavam déficits ainda mais graves do que os restantes na memória de trabalho.

É importante ressaltar, ainda, que os prejuízos executivos encontrados durante episódios de humor alterado consistem de *trait-markers* importantes do quadro diagnóstico, não sendo apenas consequências secundárias da sintomatologia apresentada. Por exemplo, embora lentificação motora e cognitiva seja observada tanto em pacientes com TDM quanto em indivíduos com TB durante episódios depressivos (Godard, Grondin, Baruch, & Lafleur, 2011), este sintoma não é inteiramente responsável pelo restante dos déficits cognitivos apresentados por estes pacientes. Em recente metanálise, observou-se que a presença de prejuízos executivos mesmo em tarefas que não calculam escores de tempo (p. ex. teste Wisconsin de classificação de cartas) e a presença de déficits similares em escores de tempo e acurácia indica que a lentificação psicomotora e cognitiva é um fenômeno relacionado porém dissociável do restante dos prejuízos executivos apresentados por estes pacientes (Snyder, 2012).

Evidências adicionais quanto a estabilidade de prejuízos executivos em transtornos de humor pode ser obtida de estudos que avaliam pacientes em diferentes fases da doença. Algumas investigações apontam que os prejuízos executivos no TB permanecem estáveis ao longo do curso da doença, sendo detectados tanto durante a depressão e mania, quanto em períodos de eutimia (Oliveira, Kapczinski, Camey, & Trentini, 2011). De forma similar, Xu et al. (2012) sugerem que prejuízos executivos podem configurar um *trait-marker* do TDM, pois uma avaliação longitudinal revelou que pacientes com este transtorno demonstram padrão estável de déficits em tarefas de FE tanto durante episódios depressivos quanto na eutimia.

Além de permanecerem estáveis ao longo da evolução dos transtornos do humor, déficits executivos correlacionam-se intimamente com a funcionalidade dos pacientes, conferindo especial importância ao estudo destas funções. Malhi et al. (2007) apontam que, além de demonstrarem escores de funcionamento global inferiores aos de controles saudáveis durante períodos de mania e depressão, pacientes com TB evidenciam correlação entre desempenho em tarefas de inibição, memória de trabalho e atenção seletiva e medidas de funcionalidade. Ainda, em estudo realizado por Martinez-Aran et al., (2007) envolvendo pacientes com TB em eutimia, a comparação entre pacientes com baixa e alta funcionalidade evidenciou diferenças significativas em medias de fluência verbal, memória de trabalho e atenção seletiva entre os grupos, com a baixa funcionalidade sendo constantemente associada a pior desempenho executivo.



### **1.2.2.2 Mecanismos Subjacentes aos Prejuízos Clínicos e Cognitivos: Hipóteses Neurocognitivas para os Transtornos do Humor**

Dadas as evidências recentes acerca da cronicidade em termos neurocognitivos dos TB e TDM, há uma linha de investigação com o objetivo de compreender a progressão do impacto neurocognitivo nos transtornos do humor e sua repercussão neurobiológica. No contexto da compreensão neurocognitiva, modelos recentes têm buscado hipóteses explicativas que se apliquem tanto ao prejuízo cognitivo ocasionado por estes quadros, quanto à sua sintomatologia, na tentativa de oferecer uma explicação unificada para as alterações evidenciadas na literatura.

No que se refere ao TB, duas hipóteses principais são descritas: a hipótese neurodesenvolvimental e a hipótese neurodegenerativa. A primeira explicação sugere que a sintomatologia apresentada em termos de prejuízos cognitivos precede o início do transtorno (Bora & Pantelis, 2015; Sigurdsson, Fombonne, Sayal, & Checkley, 1999); enquanto que a hipótese neurodegenerativa enfatiza a perda de cognição observada após a manifestação da psicopatologia (Hellvin et al., 2012). Com relação a esta última hipótese, estudos atuais apontam deterioro na cognição nesses pacientes em concordância com achados evidenciando perda de espessura cortical (Oertel-Knöchel et al., n.d.) e risco aumentado para a aparição de quadros demenciais nessa população (Wu et al., 2013). Ainda, pacientes com TB apresentam maiores níveis de marcadores de stress oxidativo e alterações nas defesas antioxidantes quando comparados a participantes controles (Bengesser et al., 2015). Desta forma, quanto às características longitudinais, distintos aspectos do TB tais como a sua cronicidade (Emre Bora et al., 2009a; Frangou, Donaldson, Hadjulis, Landau, & Goldstein, 2005; Mora et al., 2012), a idade de início (Mora et al., 2012), história de sintomas psicóticos (Simonsen et al., 2011) e número de episódios de humor sofridos (Emre Bora et al., 2009a) apresentam achados heterogêneos de progressão em termos de perdas neurocognitivas. No caso da duração da doença e número de episódios recorrentes, embora alguns estudos correlacionem estas variáveis a um pior desempenho cognitivo (Cavanagh, Van Beck, Muir, & Blackwood, 2002; Martínez-Arán et al., 2004), não há convergência em termos do declínio das FE frente à duração do transtorno e maior número de episódios de humor (Emre Bora et al., 2009a) enfrentados. Observa-se, ainda, ausência de consenso quanto ao efeito de diferentes tratamentos medicamentosos sobre a cognição, com alguns estudos identificando relações negativas entre antipsicóticos, anticonvulsivantes e estabilizadores de humor e o

desempenho cognitivo (Yates, Dittmann, Kapczinski, & Trentini, 2011), e outros citando efeitos neuroprotetivos de medicamentos como o lítio (Kessing, Forman, & Andersen, 2010).

De maneira similar, modelos teóricos também têm buscado a identificação das disfunções subjacentes aos prejuízos cognitivos e clínicos no TDM. Dentre estes modelos, destaca-se a recente publicação de Disner, Beevers, Haigh, e Beck 2011, que buscou identificar os correlatos neurais de modelos cognitivos para o TDM. De acordo com este modelo, características cognitivas do TDM, como o viés negativo observado na atenção, no processamento emocional e no pensamento, podem ser explicados através de disfunções em processos *bottom-up* e *top-down* associados às FE. O viés atencional negativo, por exemplo, é explicado por Disner et al. (2011) através de déficits inibitórios em circuitarias do córtex cingulado anterior, que dificultam o *disengagement* de estímulos negativos.

Anormalidades neurofuncionais são descritas nos transtornos do humor, sendo as áreas pertencentes ao lobo frontal e sistema límbico reconhecidas em sua participação nas alterações neurocognitivas presente nestas patologias. Disfunções no funcionamento da circuitaria frontolímbica são apontadas como base neurobiológica dos prejuízos neuropsicológicos no TDM (Murrough, Iacoviello, Neumeister, Charney, & Iosifescu, 2011) e TB (Radaelli et al., 2014). Alterações estruturais e funcionais nestas áreas no TDM são identificadas pela presença de ativação reduzida no córtex pré-frontal dorsolateral e córtex cingulado anterior (Snyder, 2012) e hiperativação em estruturas límbicas como a amígdala quando comparados a indivíduos controles (Murrough et al., 2011). De maneira similar, conectividade anormal e reduzida é descrita entre o córtex pré-frontal dorsolateral e amígdala em pacientes portadores de TB, fator que pode caracterizar a modulação anormal de humor e processamento emocional do transtorno (Radaelli et al., 2014). Alguns autores propuseram um modelo conceitual em relação à base neurobiológica do TB. Alterações no desenvolvimento precoce (p. ex., conectividade da substância branca) em circuitarias responsáveis pela modulação do comportamento emocional estariam relacionadas a reduções na conectividade entre regiões pré-frontais ventrais e estruturas límbicas, especialmente a amígdala. Tais falhas desenvolvimentais em estruturas frontolímbicas são compatíveis à manifestação sintomática maníaca (Strakowski et al., 2012).

Desenha-se atualmente na literatura a ideia de um *continuum* de gravidade entre os prejuízos cognitivos e funcionais observados nos transtornos depressivos, bipolares e na esquizofrenia (Hill et al., 2009). Tal hipótese é reforçada pela reorganização e sequenciamento das categorias diagnósticas referentes aos transtornos do humor e quadros psicóticos no DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Desta forma, estudos recentes vêm investindo na comparação entre estes grupos clínicos a fim de identificar seus pontos de convergência e divergência em termos de desempenho cognitivo, funcionalidade e gravidade clínica. Observam-se, ainda, tentativas incipientes de buscar subperfis de desempenho cognitivo e funcional entre amostras com sintomatologia heterogênea (Hermens et al., 2011). Os estudos realizados na presente dissertação inserem-se neste contexto com o objetivo de contribuir para o delineamento dos perfis cognitivos, clínicos e de funcionalidade do transtorno bipolar e depressivo maior identificando suas similaridades e pontos de divergência.

### 1.3 JUSTIFICATIVA

A presente dissertação contribuirá de modo preliminar para o avanço da interface entre neuropsicologia e psicopatologia, pela ação em subáreas como avaliação neuropsicológica, neuropsicologia clínica e cognitiva, e avaliação clínica psiquiátrica de pacientes com TB e TDM. Abaixo, são descritos alguns apontamentos importantes que justificam a realização dos três estudos propostos:

- Caracterização e especificação das FE preservadas e prejudicadas em pacientes com TB e TDM. Faz-se necessária a investigação mais específica dos prejuízos executivos nestes pacientes, pois na literatura, de maneira geral, ainda é incipiente a descrição dos distintos componentes executivos preservados e prejudicados nestes indivíduos. Esta investigação é de fundamental importância, uma vez que prejuízos cognitivos mostram-se preditores de desfecho funcional e prognóstico (Reinares et al., 2013). Além disso, indícios de perfis neurocognitivos poderão auxiliar psicoterapeutas e médicos psiquiatras a eleger as melhores intervenções frente à estimativa de desfecho e de adesão ao tratamento baseada no perfil de funcionamento executivo de cada paciente.

- Realização da avaliação neuropsicológica das FE utilizando maior diversidade de instrumentos do que aquela atualmente encontrada na literatura. De maneira geral, os estudos realizados apresentam número limitado de instrumentos que mensuram FE e

impossibilitam a avaliação específica de seus múltiplos componentes. Dada a existência de outras ferramentas de avaliação com validade e fidedignidade comprovadas em outras patologias, aponta-se a necessidade de mensuração cuidadosa e extensa dos processos de FE em pacientes com TB. Ressalta-se ainda que poucos estudos efetuaram comparações entre pacientes com TB e participantes controles com extensa bateria de avaliação neurocognitiva. Ainda, os estudos apresentam amostras mistas (unindo TB e depressão maior) de modo que se sabe pouco a respeito das alterações cognitivas específicas a cada quadro. Embora haja consenso sobre a alteração em alguns componentes cognitivos no TB, achados na literatura diferem quanto a natureza dos prejuízos executivos específicos encontrados nestes pacientes (Xu et al., 2012). Neste contexto, o presente projeto conta com a realização de extensa bateria de instrumentos de FE, incluindo a mensuração de diferentes componentes executivos com paradigmas adaptados e validados, e utilizados internacionalmente nos transtornos do humor.

- Investigação da relação entre prejuízos em distintos componentes das FE em pacientes com TB, qualidade de vida e funcionalidade. Alguns perfis de desempenho neuropsicológico estão associados a maior prejuízo funcional e necessitam de programas extensos de reabilitação neuropsicológica. Logo, a avaliação neuropsicológica pode contribuir para a criação de tratamentos especializados para diferentes perfis cognitivos (Reinares et al., 2013). Ainda, o desempenho cognitivo pode ser preditor de situação econômica, condição relacionada à qualidade de vida e funcionalidade. A mensuração destas variáveis pode auxiliar na identificação de pacientes que teriam maiores dificuldades ocupacionais e auxiliaria no desenvolvimento de intervenções voltadas a este fator (Gilbert & Marwaha, 2013).

- Investigação da relação entre variáveis clínicas e neuropsicológicas nos transtornos do humor. Embora alguns estudos tenham buscado investigar o desempenho cognitivo de pacientes com transtornos do humor no contexto de sua interação com variáveis clínicas, como o número de episódios do humor sofridos, a duração da doença e gravidade de sintomas, não há consenso quanto a complexa relação entre estas variáveis. Considerando-se a importância das FE como interface entre neuropsicologia e psiquiatria, uma vez que grande parte dos quadros apresenta alteração destes componentes, o estudo pormenorizado das relações entre fatores clínicos nos transtornos do humor e desempenho/funcionalidade executiva podem realizar importantes contribuições para a pesquisa e prática clínica nestas áreas.

## 1.4 OBJETIVOS E HIPÓTESES

### 1.4.1 Estudo 1

#### *Objetivos:*

- Verificar se há diferenças entre pacientes portadores de TBI, TBII, TDM e participantes controles quanto ao desempenho neurocognitivo envolvendo componentes executivos (flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e controle inibitório), atencionais (atenção concentrada, dividida, e sustentada) e de velocidade de processamento.

- Comparar pacientes portadores de transtornos do humor e participantes controles quanto à funcionalidade e qualidade de vida.

- Verificar associações de variáveis funcionais e de qualidade de vida com o desempenho neurocognitivo com foco em FE de pacientes bipolares e depressivos.

#### *Hipóteses:*

Esperava-se que os participantes clínicos se diferenciasssem dos controles por apresentarem prejuízos cognitivos significativos além de menor capacidade funcional e qualidade de vida. Dentre os participantes clínicos, estimou-se que aqueles pacientes com maior idade, menor escolaridade e/ou portadores de TBI apresentariam maior prejuízo cognitivo, funcional e de qualidade de vida quando comparados aos demais grupos clínicos.

*Delineamento:* estudo quantitativo, comparativo transversal e correlacional (Cozby, 2003).

### 1.4.2 Estudo 2

#### *Objetivos:*

- Observar como se agrupam (*clusters*), em termos de perfis distintos de desempenho neurocognitivo com foco em funções executivas (flexibilidade cognitiva,

memória de trabalho e controle inibitório), pacientes portadores de TBI, TBII, TDM e participantes controles.

- Verificar se há diferenças entre os *clusters* quanto a variáveis clínicas e demográficas (idade, número de anos estudo, frequência de hábitos de leitura e escrita, classe socioeconômica).

- Averiguar se há diferenças entre a frequência de ocorrência de prejuízos neurocognitivos entre os diferentes *clusters*.

#### *Hipóteses:*

Esperava-se que participantes controles fossem alocados em maior número em um único *cluster* seguido dos demais agrupamentos com maior número de pacientes. Hipotetizou-se que os *clusters* com pior desempenho alocassem pacientes com maior idade e menor escolaridade. Com base na classificação dos *clusters* em termos de frequência de déficits, esperava-se que os agrupamentos se dispusessem em um *continuum* de gravidade e ocorrência dos prejuízos neurocognitivos.

*Delineamento:* estudo quantitativo, comparativo transversal e correlacional (Cozby, 2003).

#### 1.4.3 Estudo 3

##### *Objetivos:*

- Observar como se agrupam (*clusters*), em termos de perfis distintos de funcionalidade e qualidade de vida, pacientes portadores de TBI, TBII e TDM e participantes controles.

- Verificar se há diferenças entre os *clusters* quanto a variáveis clínicas, demográficas (idade, número de anos estudo, frequência de hábitos de leitura e escrita, classe socioeconômica) e neurocognitivas (velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, controle inibitório, atenção concentrada, dividida e sustentada).

- Verificar se há diferenças significativas entre o desempenho cognitivo dos diferentes *clusters* com base em análise comparativa de frequência de ocorrência de déficits.

*Hipóteses:*

Esperava-se relação entre a gravidade de fatores clínicos com maior impacto funcional/qualidade de vida. Levantou-se a hipótese de que os subgrupos clínicos mais prejudicados em termos de funcionalidade apresentassem características clínicas mais severas e desempenho cognitivo mais comprometido.

*Delineamento:*

Estudo quantitativo, comparativo transversal e correlacional (Cozby, 2003).

## Referências

- Abramovitch, A., Abramowitz, J. S., & Mittelman, A. (2013). The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1163–71. doi:10.1016/j.cpr.2013.09.004
- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., ... Courtet, P. (2011). Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 70(4), 357–65. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.018
- Alosco, M. L., Spitznagel, M. B., Cleveland, M. J., & Gunstad, J. (2013). Cognitive deficits are associated with poorer simulated driving in older adults with heart failure. *BMC Geriatrics*, 13(1), 58. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3681599&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Altamura, a C., Dell'osso, B., Vismara, S., & Mundo, E. (2008). May duration of untreated illness influence the long-term course of major depressive disorder? *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(2), 92–6. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.11.004
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)* (4th ed., Vol. 1). Arlington, VA: American Psychiatric Association. doi:10.1176/appi.books.9780890423349
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th Ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview ( MINI ): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview ( MINI ): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview, 22(3).
- Ancín, I., Santos, J. L., Teijeira, C., Sánchez-Morla, E. M., Bescós, M. J., Argudo, I., ... Cabranes-Díaz, J. A. (2010). Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(3), 235–45. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01532.x
- Anderson, T. M., & Knight, R. G. (2010). The long-term effects of traumatic brain injury on the coordinative function of the central executive. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1074–1082. doi:10.1080/13803391003733560
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68(1), 92–99. doi:10.1016/j.bandc.2008.03.003



- Ardila, R. (2007). The Nature of Psychology: The Great Dilemmas. *American Psychologist*, 62(8), 904–912. doi:10.1037/0003-066X.62.8.904
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(3), 190–205. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). (2008). Critério de classificação econômica Brasil/2008. Retrieved from [http://www.abep.org/codigosguias/criterio\\_brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/criterio_brasil_2008.pdf)
- Bakker, S. F., Pouwer, F., Tushuizen, M. E., Hoogma, R. P., Mulder, C. J., & Simsek, S. (2013). Compromised quality of life in patients with both Type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 30(7), 835–9. doi:10.1111/dme.12205
- Barbosa, I. G., Rocha, N. P., Huguet, R. B., Ferreira, R. A., Salgado, J. V., Carvalho, L. A., ... Teixeira, A. L. (2012). Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *Journal of Affective Disorders*, 137, 151–155. doi:10.1016/j.jad.2011.12.034
- BARRATT, E. S. (1959). Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills*, 9(3), 191–198. Retrieved from <http://www.amsciepub.com/doi/abs/10.2466/pms.1959.9.3.191>
- Bauer, M. S., Altshuler, L., Evans, D. R., Beresford, T., Williford, W. O., & Hauger, R. (2005). Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*.
- Baune, B. T., Miller, R., McAfoose, J., Johnson, M., Quirk, F., & Mitchell, D. (2010). The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Research*, 176(2-3), 183–9. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.001
- Bechara, A. (2007). *Iowa gambling task: professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Bechara, A., Damasio, A., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7–15. doi:10.1016/0010-0277(94)90018-3
- Belmaker, R., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMra073096
- Bengesser, S. a., Lackner, N., Birner, a., Fellendorf, F. T., Platzer, M., Mitteregger, a., ... Reininghaus, E. Z. (2015). Peripheral markers of oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder—Gender and obesity effects. *Journal of Affective Disorders*, 172, 367–374. doi:10.1016/j.jad.2014.10.014

- Berlim, M. T., & Fleck, M. P. A. (2007). Quality of life and major depression. In *Quality of Life Impairment in Schizophrenia, Mood and Anxiety Disorders* (pp. 241–252). Netherlands: Springer.
- Berlim, M. T., Pargendler, J., Caldieraro, M. A., Almeida, E. A., Fleck, M. P., & Joiner, T. E. (2004). Quality of life in unipolar and bipolar depression: are there significant differences? *J Nerv Ment Dis*, *192*(11), 792–795. doi:00005053-200411000-00011 [pii]
- Bertocci, M. A., Bebko, G. M., Mullin, B. C., Langenecker, S. A., Ladouceur, C. D., Almeida, J. R. C., & Phillips, M. L. (2012). Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females. *Psychological Medicine*. doi:10.1017/S003329171100242X
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, a, Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, a R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *121*(1-2), 156–60. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *67*(11), 1097–105. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.020
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-episode Bipolar Disorder: Comparison with First-episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 1–10. doi:10.1093/schbul/sbu198
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009a). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, *113*(1-2), 1–20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009b). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *195*(6), 475–82. doi:10.1192/bjp.bp.108.055731
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(3), 149–62. doi:10.1111/acps.12133
- Bowie, C. R., Gupta, M., Holshausen, K., Jokic, R., Best, M., & Milev, R. (2013). Cognitive Remediation for Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *201*, 680–685. doi:10.1097/NMD.0b013e31829c5030

- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*, 90. doi:10.1186/1741-7015-9-90
- Brown, P. J., & Roose, S. P. (2011). Age and anxiety and depressive symptoms: The effect on domains of quality of life. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*, 1260–1266. doi:10.1002/gps.2675
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., Harrow, M., Faull, R. N., & Malhotra, A. K. (2006). Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *194*(4), 255–60. doi:10.1097/01.nmd.0000207360.70337.7e
- Burdick, K. E., Goldberg, T. E., Cornblatt, B. a, Keefe, R. S., Gopin, C. B., Derosse, P., ... Malhotra, A. K. (2011). The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(8), 1587–92. doi:10.1038/npp.2011.36
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton Tests: Thames Valley Test Company Bury St. *Edmonds, England*.
- Burke, S. M., van de Giessen, E., de Win, M., Schilt, T., van Herk, M., van den Brink, W., & Booij, J. (2011). Serotonin and dopamine transporters in relation to neuropsychological functioning, personality traits and mood in young adult healthy subjects. *Psychological Medicine*, *41*(2), 419–29. doi:10.1017/S0033291710000486
- Cáceda, R., Nemeroff, C. B., & Harvey, P. D. (2014). Toward an Understanding of Decision Making in Severe Mental Illness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1–18. doi:10.1176/appi.neuropsych.12110268
- Castelo, M. S., Hyphantis, T. N., Macêdo, D. S., Lemos, G. O., Machado, Y. O., Kapczinski, F., ... Carvalho, A. F. (2012). Screening for bipolar disorder in the primary care: a Brazilian survey. *Journal of Affective Disorders*, *143*(1-3), 118–24. doi:10.1016/j.jad.2012.05.040
- Cautin, R., & Lilienfeld, S. (2015). The Encyclopedia of Clinical Psychology. *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, 1–13. doi:10.1002/9781118625392.wbecp563
- Cavanagh, J. T. O., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. R. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *180*, 320–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925354>
- Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2004). Cognition in mania and depression: psychological models and clinical implications. *Current Psychiatry Reports*, *6*(6), 451–458.

- Chan, R. C. K., Chan, R. C. K., Shum, D., Shum, D., Touloupoulou, T., Touloupoulou, T., ... Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(2), 201–216. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010
- Chaves, M. L. F., & Izquierdo, I. (1992). Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *85*(6), 378–382.
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *180*(4), 313–319. Retrieved from <http://bjp.rcpsych.org/content/180/4/313.short>
- Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Keller, M. B., Leon, A. C., & Akiskal, H. S. (1995). Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, *152*(3), 385–390. Retrieved from <http://75.126.76.160/data/Journals/AJP/3638/385.pdf>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Zimmermann, N., Cardoso, C. O., Grassi-Oliveira, R., & Fonseca, R. P. (2014). Impaired decision-making after traumatic brain injury: The Iowa Gambling Task. *Brain Injury: [BI]*, *28*(8), 1070–5. doi:10.3109/02699052.2014.896943
- Cozby, P. C. (2003). *Methods in Behavioral Research* (8th ed.). Boston: McGraw-Hill Education.
- Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., & Prieb, R. G. (2005). *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas-adaptação e padronização brasileira*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Cyr, J. J., & Brooker, B. H. (1984). Use of appropriate formulas for selecting WAIS--R short forms. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. doi:10.1037/0022-006X.52.5.903
- D, J. J. D. P., D, A. F. L. M., D, I. A. C. M., A, J. E. K. M., N, M. A. R., N, S. R. R., & N, M. (2000). Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression, *60*, 13–23.
- Da Rocha, N. S., Power, M. J., Bushnell, D. M., & Fleck, M. P. (2009). Is there a measurement overlap between depressive symptoms and quality of life? *Comprehensive Psychiatry*, *50*(6), 549–555.
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *351*, 1413–1420. doi:10.1098/rstb.1996.0125
- De Oliveira Cardoso, C., Carvalho, J. C. N., Cotrena, C., Bakos, D. di G. S., Kristensen, C. H., & Fonseca, R. P. (2010). Estudo de fidedignidade do instrumento

neuropsicológico Iowa Gambling Task. *J Bras Psiquiatr*, 59(4), 279–285.  
Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v59n4/03>

- De Wilde, B., Verdejo-García, A., Sabbe, B., Hulstijn, W., & Dom, G. (2012). Affective decision-making is predictive of three-month relapse in polysubstance-dependent alcoholics. *European Addiction Research*, 19(1), 21–28.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., ... Dougherty, D. (2010). RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16(5), 298–307. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x
- Demant, K. M., Almer, G. M., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Miskowiak, K. W. (2013). Effects of cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted patients with bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14(1), 378. doi:10.1186/1745-6215-14-378
- Depp, C. A., Savla, G. N., de Dios, L. A. V., Mausbach, B. T., & Palmer, B. W. (2012). Affective symptoms and intra-individual variability in the short-term course of cognitive functioning in bipolar disorder. *Psychological Medicine*. doi:10.1017/S0033291711002662
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. Retrieved from <http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. a, Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., & Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 315–31. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. a P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(8), 467–77. doi:10.1038/nrn3027
- Evans, V. C., Chan, S. S. L., Iverson, G. L., Bond, D. J., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (n.d.). Systematic review of neurocognition and occupational functioning in major depressive disorder, 3(2013), 97–105.
- Fleck, M. P. A., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., & Santos, L. (2000). *Revista de Saúde Pública Journal of Public Health*, 34(2).
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). *Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Pergamon Press. Retrieved from [http://www.health.fgov.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie2divers/19074388\\_nl.pdf](http://www.health.fgov.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie2divers/19074388_nl.pdf)

- Fonseca, R. P., Oliveira, C., Gindri, G., Zimmermann, N., Reppold, C., & Parente, M. (2010). Teste Hayling: um instrumento de avaliação de componentes das funções executivas. *Avaliação Psicológica E Neuropsicológica de Crianças E Adolescentes*, 337–364.
- Fonseca, R. P., Parente, M. A., Cote, H., Ska, B., & Joannette, Y. (2008). Introducing a communication assessment tool to Brazilian speech therapists: the MAC Battery. *Profono Revista de Atualizacao Cientifica*.
- Fonseca, R. P., Salles, J. F., & Parente, M. A. de M. P. (2009). *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin*. Porto Alegre: Vetor.
- Fonseca, R. P., Zimmermann, N., Pawlowski, J., Oliveira, C. R., Gindri, G., Scherer, L. C., ... Parente, M. A. de M. P. (2012). Métodos em avaliação neuropsicológica: pressupostos gerais, neurocognitivos, neuropsicolinguísticos e psicométricos no uso e desenvolvimento de instrumentos. In J. Landeira-Fernandez & S. S. Fukusima (Eds.), *Métodos de pesquisa em neurociência clínica e experimental*. (pp. 266–296). São Paulo: Manole.
- Fonseca, R., Zimmermann, N., Cotrena, C., Cardoso, C., Kristensen, C. H., & Grassi-Oliveira, R. (2012). Neuropsychological assessment of executive functions in traumatic brain injury: hot and cold components. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 183–190. Retrieved from <http://www.psycneuro.org/index.php/path/article/viewArticle/236>
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58(11), 859–64. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.056
- Furukawa, T. a., Konno, W., Morinobu, S., Harai, H., Kitamura, T., & Takahashi, K. (2000). Course and outcome of depressive episodes: Comparison between bipolar, unipolar and subthreshold depression. *Psychiatry Research*, 96, 211–220. doi:10.1016/S0165-1781(00)00212-2
- Gazalle, F. K., Frey, B. N., Hallal, P. C., Andreazza, A. C., Cunha, Â. B. M., Santin, A., & Kapczinski, F. (2007). Mismatch between self-reported quality of life and functional assessment in acute mania: A matter of unawareness of illness? *Journal of Affective Disorders*, 103(1-3), 247–252.
- Gilbert, E., & Marwaha, S. (2013). Predictors of employment in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 145, 156–164. doi:10.1016/j.jad.2012.07.009
- Gindri, G., Zibetti, M. R., & Fonseca, R. P. (2008). Funções executivas pós-lesão de hemisfério direito: estudo comparativo e frequência de déficits. *Psico*, 39(3). Retrieved from <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/view/3901>

- Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L., & Hammen, C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*(11), 1635–1640.
- Godard, J., Baruch, P., Grondin, S., & Lafleur, M. F. (2012). Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study. *Psychiatry Research*, *196*(1), 145–53. doi:10.1016/j.psychres.2011.09.013
- Godard, J., Grondin, S., Baruch, P., & Lafleur, M. F. (2011). Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *190*(2-3), 244–52. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.014
- Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., Vieta, E., Aarre, T. F., ... Vieta, E. (2007). Functional impairment in patients with mania: Baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 45–52.
- Goodwin, F., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-Depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression* (Vol. 1). Oxford University Press, USA. Retrieved from [http://books.google.com.br/books?hl=en&lr=&id=rnr\\_OxfcqDcC&oi=fnd&pg=PR11&dq=goodwin+fk,+2007++&ots=vU646a9\\_yS&sig=JcfSIgQm0qv0J35eZRUvcznl8Aw](http://books.google.com.br/books?hl=en&lr=&id=rnr_OxfcqDcC&oi=fnd&pg=PR11&dq=goodwin+fk,+2007++&ots=vU646a9_yS&sig=JcfSIgQm0qv0J35eZRUvcznl8Aw)
- Goodwin, G. M., & Sachs, G. (2012). *Bipolar Disorder: Fast Facts* (p. 99). Health Press.
- Gorenstein, C., Andrade, L. H. S. G., & Zuardi, A. W. (2000). *Escalas de avaliação de prática clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. Lemos Editorial.
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 1–3. doi:10.1016/j.schres.2004.09.006
- Greer, T. L., Sunderajan, P., Grannemann, B. D., Kurian, B. T., & Trivedi, M. H. (2014). Does duloxetine improve cognitive function independently of its antidepressant effect in patients with major depressive disorder and subjective reports of cognitive dysfunction? *Depression Research and Treatment*, *2014*, 627863. doi:10.1155/2014/627863
- Haley, W. E., Roth, D. L., & Building, R. (2012). Quality of life after stroke : a prospective longitudinal study, *20*(6), 799–806. doi:10.1007/s11136-010-9810-6.Quality
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*(1), 56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/>

- Hammar, A., & Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression--a summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(September), 26. doi:10.3389/neuro.09.026.2009
- Harvey, P. D., Wingo, A. P., Burdick, K. E., & Baldessarini, R. J. (2010). Cognition and disability in bipolar disorder: Lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disorders*.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29, 1765–1781. doi:10.1038/sj.npp.1300506
- Hegde, S., Thirthalli, J., Rao, S. L., Raguram, A., Philip, M., & Gangadhar, B. N. (2013). Cognitive deficits and its relation with psychopathology and global functioning in first episode schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(6), 537–43. doi:10.1016/j.ajp.2013.07.002
- Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S. R., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. a, & Melle, I. (2012). Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(3), 227–238. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01004.x
- Hermens, D. F., Redoblado Hodge, M. A., Naismith, S. L., Kaur, M., Scott, E., & Hickie, I. B. (2011). Neuropsychological clustering highlights cognitive differences in young people presenting with depressive symptoms. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17, 267–276. doi:10.1017/S1355617710001566
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Harris, M. S. H., Rosen, C., Marvin, R. W., Deleon, O., & Sweeney, J. A. (2009). A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 167–75. doi:10.1016/j.schres.2009.04.020
- IsHak, W. W., Greenberg, J. M., Balayan, K., Kapitanski, N., Jeffrey, J., Fathy, H., ... Rapaport, M. H. (2011). Quality of life: the ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 19(5), 229–39. doi:10.3109/10673229.2011.614099
- Ittasakul, P., Thaipisuttikul, P., Waleeprakhon, P., Wisajun, P., & Jullagate, S. (2014). Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2097. doi:10.2147/NDT.S72026
- Jefferson, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carvalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. a, & Jones, R. N. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1403–11. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03499.x



- Jeyakumar, S. L. E., Warriner, E. M., Raval, V. V., & Ahmad, S. A. (2004). Balancing the Need for Reliability and Time Efficiency: Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educational and Psychological Measurement*. doi:10.1177/0013164403258407
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., ... Keller, M. B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*(3), 261–269.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., ... Keller, M. B. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, *62*(12), 1322–1330.
- Kaufman, A. S., & Kaufman, J. C. (2001). Emotional intelligence as an aspect of general intelligence: what would David Wechsler say? *Emotion (Washington, D.C.)*, *1*(3), 258–264. doi:10.1037/1528-3542.1.3.258
- Kaymak, S. U., Demir, B., Şentürk, S., Tatar, I., Aldur, M. M., & Uluğ, B. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *260*(3), 217–223.
- Kessing, L. V., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2010). Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disorders*, *12*(1), 87–94.
- Kozicky, J. M., Ha, T. H., Torres, I. J., Bond, D. J., Honer, W. G., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2013). Relationship between frontostriatal morphology and executive function deficits in bipolar I disorder following a first manic episode: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disorders*, *15*(6), 657–668.
- Kugler, B. B., Lewin, A. B., Phares, V., Geffken, G. R., Murphy, T. K., & Storch, E. a. (2013). Quality of life in obsessive-compulsive disorder: the role of mediating variables. *Psychiatry Research*, *206*(1), 43–9. doi:10.1016/j.psychres.2012.10.006
- Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*, *379*(9820), 1045–55. doi:10.1016/S0140-6736(11)60602-8
- Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herrería, E., Montes, J. M., & Fernández-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *200*(2), 135–41. doi:10.1097/NMD.0b013e3182438eae
- Latalova, K., Prasko, J., Diveky, T., & Velartova, H. (2011). Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, *155*(1), 19–26. doi:10.1192/bjp.bp.105.017269

- Laursen, T. M. (2011). Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia Research*, *131*(1-3), 101–104. doi:10.1016/j.schres.2011.06.008
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(1), 59–80. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1348/026151003321164627>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2004). Executive functions and motor performance. In *Neuropsychological assessment* (pp. 611–646).
- Lim, C. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., & Sim, K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Maalouf, F. T., Klein, C., Clark, L., Sahakian, B. J., LaBarbara, E. J., Versace, A., ... Phillips, M. L. (2010). Impaired sustained attention and executive dysfunction: Bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia*, *48*, 1862–1868. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.015
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 114–125. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x/full>
- Maller, J. J., Thaveenthiran, P., Thomson, R. H., McQueen, S., & Fitzgerald, P. B. (2014). Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *Journal of Affective Disorders*, *169*, 118–27. doi:10.1016/j.jad.2014.08.016
- Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Leite, W. B., Abreu, N., Coutinho, G., De Paula, J. J., ... Fuentes, D. (2010). Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *59*(2), 99–105. doi:10.1590/S0047-20852010000200004
- Malloy-Diniz, L. F., Neves, F. S., Abrantes, S. S. C., Fuentes, D., & Corrêa, H. (2009). Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *112*(1-3), 231–236. doi:10.1016/j.jad.2008.03.019
- Malloy-Diniz, L., Fuentes, D., Leite, W. B., Correa, H., & Bechara, A. (2007). Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder:

characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(04), 693–698. Retrieved from [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S1355617707070889](http://journals.cambridge.org/abstract_S1355617707070889)

- Mann, L., Burnett, P., Radford, M., & Ford, S. (1997). The Melbourne Decision Making Questionnaire: An instrument for measuring patterns for coping with decisional conflict. *JOURNAL OF BEHAVIORAL DECISION MAKING*, 10(1), 1–19. doi:10.1002/(SICI)1099-0771(199703)10:13.0.CO;2-X
- Martinez-Aran, a, Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., ... Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 103–13. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Salamero, M. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(February), 262–270. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.262
- McIntyre, R. S., Lophaven, S., & Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 17(10), 1557–67. doi:10.1017/S1461145714000546
- Mendlowicz, M. V, & Stein, M. B. (2000). Quality of life in individuals with anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 157(5), 669–682. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.669
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64, 543–552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
- Mitchell, P. B. (2000). Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49(4), 303–312.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex ““ Frontal Lobe ”” Tasks : A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Mora, E., Portella, M. J., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2012). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in

- lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychological Medicine*.
- Moreno, D. H., & Andrade, L. H. (2010). Latent class analysis of manic and depressive symptoms in a population-based sample in São Paulo, Brazil. *Journal of Affective Disorders*, *123*(1), 208–215. doi:10.1016/j.jad.2009.09.023
- Moreno, R. A., & DH, M. (1998). Escalas de depressão de Montgomery & {\textbackslash}{AAsberg} ({MADRS}) e de Hamilton ({HAM-D}). *Revista de Psiquiatria Clínica*, *25*(5), 262–72. Retrieved from <http://urutu.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n5/depre255d.htm>
- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2008). Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(5), 712–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435565>
- Murray, G., & Michalak, E. E. (2012). The quality of life construct in bipolar disorder research and practice: Past, present, and possible futures. *Bipolar Disorders*.
- Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011). Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of Learning and Memory*.
- Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., Kitajima, A., Sakai, Y., Baba, K., ... Arai, H. (2008). Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of Affective Disorders*, *111*(1), 46–51.
- Nascimento, E. (2004). *WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, *12*(4), 313–324.
- Nierenberg, a a, Husain, M. M., Trivedi, M. H., Fava, M., Warden, D., Wisniewski, S. R., ... Rush, a J. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report. *Psychological Medicine*, *40*(1), 41–50. doi:10.1017/S0033291709006011
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (Vol. 4, pp. 1–18). Plenum.
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., ... Knöchel, C. (n.d.). Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.060>

- Ojeda, N., Yoller, A. B., & Napal, O. (2012). An explanatory model of quality of life in schizophrenia : the role of processing speed and negative symptoms, *40*(1).
- Oliveira, S., Kapczinski, F., Comey, S., & Trentini, C. (2011). Assessment of Executive Functions in a Brazilian Sample of Bipolar Subjects. *Spanish Journal of Psychology*.
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., & Lepow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, *89*(1-3), 125–135.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(6), 768–774. doi:10.1002/1097-4679(199511)51:6<768
- Pawlowski, J., Remor, E., Parente, M. A. de M. P., de Salles, J. F., Fonseca, R. P., & Bandeira, D. R. (2012). The influence of reading and writing habits associated with education on the neuropsychological performance of Brazilian adults. *Reading and Writing*, *25*(9), 2275–2289. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/s11145-012-9357-8>
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 88–109. doi:10.1038/sj.npp.1301574
- Pompei, F., Jogia, J., Tatarelli, R., Girardi, P., Rubia, K., Kumari, V., & Frangou, S. (2011). Familial and disease specific abnormalities in the neural correlates of the Stroop Task in Bipolar Disorder. *NeuroImage*, *56*(3), 1677–84. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.052
- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Stepankova, H., Sos, P., & Kawaciukova, R. (2009). Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*, *169*(3), 235–9. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.042
- Radaelli, D., Sferrazza Papa, G., Vai, B., Poletti, S., Smeraldi, E., Colombo, C., & Benedetti, F. (2014). Fronto-limbic disconnection in bipolar disorder. *European Psychiatry*.
- Rapaport, M. H., Clary, C., Fayyad, R., & Endicott, J. (2005). Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, *162*(6), 1171–1178.
- Reinares, M., Papachristou, E., Harvey, P., Mar Bonnín, C., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., ... Frangou, S. (2013). Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *Journal of Affective Disorders*, *144*, 65–71. doi:10.1016/j.jad.2012.06.005

- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1995). Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist*, *9*(1), 50–56. doi:10.1080/13854049508402057
- Rhebergen, D., Beekman, A. T., Graaf, R. De, Nolen, W. a, Spijker, J., Hoogendijk, W. J., & Penninx, B. W. (2009). The three-year naturalistic course of major depressive disorder, dysthymic disorder and double depression. *Journal of Affective Disorders*, *115*(3), 450–9. doi:10.1016/j.jad.2008.10.018
- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clinical Psychology Review*.
- Ridha, B., & Rossor, M. (2005). The mini mental state examination. *Population*, *11*, 15. Retrieved from <http://www.demneuropsy.com.br/imageBank/PDF/v4n1a06.pdf>
- Robinson, L. J., & Ferrier, I. N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x
- Rosa, a R., Bonnín, C. M., Vázquez, G. H., Reinares, M., Solé, B., Tabarés-Seisdedos, R., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *Journal of Affective Disorders*, *127*(1-3), 71–6. doi:10.1016/j.jad.2010.05.014
- Rueda, F. J. M., Noronha, A. P. P., Sisto, F. F., & Bartholomeu, D. (2008). Evidência de validade de construto para o teste de atenção sustentada. *Psicologia: Ciência E Profissão*, *28*(3), 498–505. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/pcp/v28n3/v28n3a05.pdf>
- Russo, M., Mahon, K., Shanahan, M., Ramjas, E., Solon, C., Braga, R. J., & Burdick, K. E. (2014). Affective temperaments and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *169*, 51–6. doi:10.1016/j.jad.2014.07.038
- Saarijarvi, S., Salminen, J. K., Toikka, T., & Raitasalo, R. (2002). Health-related quality of life among patients with major depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, *56*(4), 261–264. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/08039480260242741>
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, *164*, 130–138.
- Sánchez, J. L., Torrellas, C., Martín, J., & Barrera, I. (2011). Study of sociodemographic variables linked to lifestyle and their possible influence on cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. doi:10.1080/13803395.2011.567976
- Sánchez-Cubillo, I., Periáñez, J. a, Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and

visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 15(3), 438–50. doi:10.1017/S1355617709090626

- Savitz, J. B., Price, J. L., & Drevets, W. C. (2014). Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: View from the medial prefrontal cortical network. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd.
- Schneider, D., & Parente, M. A. (2006). O desempenho de adultos jovens e idosos na Iowa Gambling Task (IGT): um estudo sobre a tomada de decisão. *Psicologia: Reflexão E Crítica*, 19(3), 442–450.
- Schoenberg, M. R., Dawson, K. A., Duff, K., Patton, D., Scott, J. G., & Adams, R. L. (2006). Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 693–703.
- Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, L. R., Testa, S. M., Munro, C. A., ... Diaz-Asper, C. M. (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62(2), 179–186. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632230601198X>
- Selva, G., Salazar, J., Balanzá-Martínez, V., Martínez-Arán, A., Rubio, C., Daban, C., ... Tabarés-Seisdedos, R. (2007). Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *Journal of Psychiatric Research*, 41(3-4), 265–272. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.03.007
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., ... Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive Function in Late Life Depression: Relationships to Depression Severity, Cerebrovascular Risk Factors and Processing Speed. *Biological Psychiatry*, 60, 58–65. doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.019
- Sigurdsson, E., Fombonne, E., Sayal, K., & Checkley, S. (1999). Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 174(FEB.), 121–127.
- Silveira, C., Parpinelli, M. A., Pacagnella, R. C., Camargo, R. S. de, Costa, M. L., Zanardi, D. M., ... Andreucci, C. B. (2013). [Cross-cultural adaptation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) into Portuguese]. *Revista Da Associação Médica Brasileira (1992)*, 59, 234–40. doi:10.1016/j.ramb.2012.11.005
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Færden, A., ... Melle, I. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 73–83. Retrieved from <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/37/1/73.short>
- Sisto, F. F., Noronha, A. P. P., Lamounier, R., Bartholomeu, D., & Rueda, F. J. M. (2006). *Testes de Atenção Dividida e Sustentada*. São Paulo: Vetor Editora.

- Smith, D. J., Muir, W. J., & Blackwood, D. H. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 8(1), 40–46. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00275.x
- Snyder, H. R. (2012). Major Depressive Disorder Is Associated With Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychological Bulletin*.
- Solé, B., Bonnin, C. M., Torrent, C., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., ... Vieta, E. (2012). Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 309–17. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01759.x
- Stern, A., Pollak, Y., Bonne, O., Malik, E., & Maeir, A. (2013). The Relationship Between Executive Functions and Quality of Life in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. doi:10.1177/1087054713504133
- Stern, Y. (2010). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.Cognitive
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., ... Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disorders*.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*.
- Tadayonnejad, R., Yang, S., Kumar, A., & Ajilore, O. (2014). Multimodal brain connectivity analysis in unmedicated late-life depression. *PLoS ONE*, 9(4).
- Tamam, L., Karakus, G., & Ozpoyraz, N. (2008). Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: Prevalence and clinical correlates. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(7), 385–393.
- The WHOQOL Group. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 41(10), 1403–9. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Amann, B., Balanzá-Martínez, V., del Mar Bonnin, C., ... Vieta, E. (2011). Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry*, 52(6), 613–22. doi:10.1016/j.comppsy.2010.12.009
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., ... Vieta, E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), e899–905. doi:10.4088/JCP.11m07471



- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(s434), 17–26. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x/full>
- Townsend, J. D., Torrisi, S. J., Lieberman, M. D., Sugar, C. A., Bookheimer, S. Y., & Altshuler, L. L. (2013). Frontal-Amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *73*, 127–135. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.030
- Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, *152-154*, 19–27. doi:10.1016/j.jad.2013.09.012
- Trivedi, M. H., Morris, D. W., Wisniewski, S. R., Lesser, I., Nierenberg, A. A., Daly, E., ... Rush, A. J. (2013). Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *American Journal of Psychiatry*, *170*(6), 633–641.
- Tsuang, M. T., Woolson, R. F., & Fleming, J. A. (1979). Long-term outcome of major psychoses: I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Archives of General Psychiatry*, *36*(12), 1295. Retrieved from <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/36/12/1295.pdf>
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014a). An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *16*(3), 318–325.
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014b). An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. doi:10.1111/bdi.12134
- Vieta, E. (2012). *Avanços no transtorno bipolar*. São Paulo: Conectarma Publicações científicas Ltda.
- Vilela, J., & Loureiro, S. (2000). Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. In C. Gorenstein, C. L. Andrade, & A. W. Zuardi (Eds.), *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia* (pp. 113–24). São Paulo: Lemos Editorial.
- Vojta, C., Kinosian, B., Glick, H., Altshuler, L., & Bauer, M. S. (2001). Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *42*(3), 190–195. doi:10.1053/comp.2001.23143
- Wagner, F., Pawlowski, J., Yates, D. B., Camey, S. A., & Trentini, C. M. (2010). Viabilidade da estimativa de QI a partir dos subtestes Vocabulário e Cubos da WAIS-III. *Psico-USF (Impresso)*. doi:10.1590/S1413-82712010000200009
- Wagner, F., & Trentini, C. M. (2010). Estratégias de avaliação rápida da inteligência através das Escalas Wechsler. *Neuropsicologia Latinoamericana*, *2*(1), 47–54.

- Wagner, S., Doering, B., Helmreich, I., Lieb, K., & Tadić, A. (2012). A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(4), 281–92. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01762.x
- Wang, K., Song, L.-L., Cheung, E. F. C., Lui, S. S. Y., Shum, D. H. K., & Chan, R. C. K. (2013). Bipolar disorder and schizophrenia share a similar deficit in semantic inhibition: a meta-analysis based on Hayling Sentence Completion Test performance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *46*, 153–60. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.07.012
- Wechsler, D. (2002). *Memory scale* (3rd ed.). San Antonio: Psychological Corporation.
- Wingo, A. P., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications. *Bipolar Disorders*.
- World Health Organization. (2001). *World health report 2001: mental health: new understanding, new hope*. World Health Organization. Retrieved from <http://books.google.com.br/books?hl=en&lr=&id=GQEdA-VFSIgC&oi=fnd&pg=PR9&dq=The+world+health+report+2001.+Mental+health:+new+understanding,+new+hope.&ots=d-VGZLdiwB&sig=yoy2QTopiv9QUTuye98NiGVVNSs>
- Wu, K.-Y., Chang, C.-M., Liang, H.-Y., Wu, C.-S., Chia-Hsuan Wu, E., Chen, C.-H., ... Tsai, H.-J. (2013). Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disorders*, *15*(7), 787–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992521>
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., ... Chen, J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, *136*(3), 328–39. doi:10.1016/j.jad.2011.11.029
- Yates, D. B., Dittmann, S., Kapczinski, F., & Trentini, C. M. (2011). Cognitive abilities and clinical variables in bipolar I depressed and euthymic patients and controls. *Journal of Psychiatric Research*, *45*, 495–504. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.09.006
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, *133*(11), 429–435.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo geral da presente dissertação foi avaliar e inter-relacionar o desempenho cognitivo, características demográficas, clínicas, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes portadores de TB e TDM mediante a realização de três estudos empíricos. De maneira específica, buscou-se investigar a presença de diferenças entre o desempenho neurocognitivo de pacientes classificados nas diferentes categorias diagnósticas dos transtornos do humor (TH) (Estudo 1). Em seguida, dois estudos buscaram a identificação de possíveis perfis dentro dos TH: com base no desempenho neurocognitivo com foco em componentes executivos seguido da verificação de perfis com base em capacidade funcional e qualidade de vida. Desta forma, foram realizados dois estudos em busca de perfis distintos nestes quadros, um com alocação de participantes com base no desempenho neurocognitivo (Estudo 2) e outro com agrupamento dos participantes com base em capacidades funcionais e autorrelato acerca da qualidade de vida (Estudo 3).

No Estudo 1, foi realizada comparação do desempenho de indivíduos com TDM, TBI, TBII e participantes controle com extensa bateria de avaliação neurocognitiva. A comparação entre grupos demonstrou prejuízos na atenção sustentada e dividida, na memória de trabalho, fluência verbal livre, controle inibitório e tomada de decisão de indivíduos com TDM quando comparados a indivíduos controles. A análise de frequência de déficits evidenciou maior prejuízo nestes pacientes em tarefas que envolveram o controle do tempo sugerindo maior dificuldade em termos de velocidade de processamento. Em contraste aos pacientes bipolares, especialmente aqueles com TBI, pacientes com TDM apresentaram melhor desempenho na atenção sustentada e dividida e no controle inibitório. A característica mais marcante de pacientes com TBII foi a presença de prejuízos significativos no controle de interferências atencionais quando comparados ao restante dos grupos clínicos. Conforme esperado, os pacientes com TBI apresentaram padrão mais consistente de prejuízos executivos e maior gravidade em comparação aos pacientes com TBII, TDM e controles.

No segundo estudo empírico, foram investigados subperfis de desempenho executivo entre pacientes com transtorno do humor e controles saudáveis. Participantes foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica, cujos resultados

foram submetidos a análise de *clusters* hierárquicos. Este procedimento revelou quatro agrupamentos distintos de participantes. O maior destes caracterizou-se pela ausência de prejuízos nas FE, sendo composto predominantemente por participantes controles. O segundo agrupamento apresentou prejuízos executivos leves quando comparado aos demais. Os *clusters* 3 e 4 foram compostos unicamente por participantes clínicos, com o *cluster* 3 exibindo prejuízos predominantemente no controle inibitório e na memória de trabalho, e o *cluster* 4 apresentando comprometimento do controle inibitório e flexibilidade cognitiva.

Por fim, no Estudo 3, foi realizada análise de *clusters* hierárquicos baseada nos escores das subescalas dos questionários WHODAS 2.0 e WHOQOL-Bref. Esta análise revelou a presença de três perfis de qualidade de vida e funcionalidade. A maioria dos participantes controle, assim como alguns membros dos grupos clínicos, enquadraram-se no *cluster* 1, caracterizado pelos maiores escores de funcionalidade e qualidade de vida da amostra. O *cluster* 2, em posição intermediária, foi composto em maior parte por pacientes portadores de TDM e TBII e em menor proporção por pacientes com TBI e controles. Por último, o *cluster* 3 apresentou o pior desempenho geral nas variáveis de funcionalidade e qualidade de vida, e incluiu predominantemente por pacientes portadores de TBI, alguns pacientes com TBII e com TDM. Nenhum participante controle foi incluído no *cluster* 3. A avaliação comparativa entre estes *clusters* revelou associações entre funcionalidade, qualidade de vida e a gravidade da sintomatologia clínica dos participantes, especialmente os sintomas depressivos. Foram identificadas, ainda, associações entre a distribuição de participantes entre os diferentes *clusters* e os prejuízos cognitivos em componentes como o controle inibitório, a tomada de decisão e o controle atencional.

De maneira geral e independentemente dos métodos empregados para a análise de dados nos diferentes estudos realizados, os achados dos três estudos contribuem para a hipótese de um *continuum* de gravidade nos prejuízos cognitivos, funcionais e de qualidade de vida entre o TDM e o TB. Os pacientes portadores de TBI apresentaram desempenho executivo mais severamente prejudicado, maior prejuízo em termos de capacidade funcional e pior qualidade de vida. Uma vez que foram comparados quadros de TDM, TBII, TBI e controles, desenha-se com base nos achados gerais, padrão de gravidade de prejuízo executivo e funcional mais

acentuado em pacientes com TBI seguidos (com menor clareza) de pacientes portadores de TBII, TDM e participantes controles. De maneira específica, o TDM mostrou associação com prejuízos cognitivos menos severos que os quadros bipolares, e seu prejuízo funcional e de qualidade de vida assemelham-se ao observado no TBII. Pacientes com TBII distinguem-se daqueles com TBI pela menor gravidade de seus prejuízos cognitivos, e menor prejuízo funcional e na qualidade de vida.

Estes achados corroboram em parte, a noção de *continuum* proposta pelo DSM-5 acerca do aumento de gravidade dos prejuízos funcionais como um dos fatores com potencial de realizar a distinção entre as categorias diagnósticas de TB e TDM. Neste ponto, a presente dissertação realiza contribuição ao encontro desta proposição em termos de funcionalidade nestes quadros, além de ampliar possivelmente o campo de avaliação, ao incluir medidas neuropsicológicas (principalmente componentes de FE) na consideração e estabelecimento de padrão ou perfil de funcionamento neurocognitivo com maior potencial de especificidade entre estas psicopatologias.

Dada a heterogeneidade neurocognitiva evidenciada pelos estudos, no contexto do desenvolvimento de intervenções mais bem adequadas às alterações neurocognitivas, marcadamente presentes nos TH. Ressalta-se que a compreensão e consideração da relação entre a cognição, variáveis clínicas e demográficas, como a categoria diagnóstica, gravidade das perturbações de humor, idade, e escolaridade, contribuem para a clareza, adequação e maior poder em termos de eficácia e eficiência aos tratamentos que utilizarem estes importantes fatores como preditores de desfecho ou como marcadores indiretos de perda cognitiva, espessura cortical e/ou associação com comprometimentos neurológicos. Esta linha de investigação permanece incipiente em termos de clareza acerca da existência ou não de perda progressiva nestes quadros, quais os fatores que funcionam como proteção ou aceleração dos prejuízos e, mais especificamente, quando que a perda neurocognitiva traduz-se em modificações neurofuncionais e estruturais no parênquima cerebral. Esta fronteira de pesquisa, além de representar importante desafio às neurociências atuais, esboça parte do enlace final entre mente, cognição e tecido cerebral.