

FRANCY DE BRITO FERREIRA FERNANDES

**Reconhecimento de emoções faciais como
candidato a marcador endofenótipo no
transtorno bipolar**

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

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Gonçalves Nery

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Francy de Brito Ferreira

Reconhecimento de emoções faciais como candidato a marcador endofenótipo
no transtorno bipolar / Francy de Brito Ferreira Fernandes. -- São Paulo, 2014.

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

Orientador: Fabiano Gonçalves Nery.

Descritores: 1.Endofenótipos 2.Emoções 3.Família 4.Expressões faciais
5.Transtorno bipolar 6.Neuropsicologia

USP/FM/DBD-041/14

***Grandioso és tu, Jesus ó rei da glória,
de majestade coroado estás;
Em tudo o pai te concedeu vitória,
E a vitória aos teus fiéis darás.***

Dedicatória

*Dedico à minha família, principalmente à
minha mãe que, viu o seu sonho realizado na minha escolha profissional...*

Agradecimentos

Ao meu orientador **Prof. Dr. Fabiano Gonçalves Nery** pela confiança, pelas orientações e conhecimentos transmitidos durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. **Beny Lafer** pela demonstração de confiança.

Ao **Prof. Dr. Orestes Vicente Forlenza**, meu maior incentivador à volta aos estudos e pela contribuição para que a faculdade fosse um sonho possível.

À **Dra. Cristiana Castanho de Almeida Rocca**, que acreditou no meu potencial desde as primeiras supervisões como avançada, no curso de especialização em neuropsicologia, e depois disso, pelo incentivo, conselhos, companheirismo e amizade.

Ao **Prof. Dr. Daniel Fuentes** pela oportunidade oferecida no curso de especialização;

Ao Neuropsicólogo **Everton Duarte**, muito amigo, companheiro de mutirões aos sábados e ouvinte das angustias sobre o caminhar desta pesquisa.

À Banca de Qualificação, composta pela **Profa. Dra. Mariana K. Flaks**, **Profa. Dra. Sheila Caetano** e **Profa. Dra. Tânia Alves** pelas importantes sugestões.

A todos os **pacientes, seus familiares e participantes do grupo controle** por gentilmente dedicarem parte de seu tempo à coleta de dados que permitiu esta pesquisa.

À Psicóloga **Mariangeles Berruti** pelo companheirismo e pela colaboração ao longo de toda a pesquisa.

Ao **Dr. José Antonio Amaral** pela grande contribuição nas avaliações clínicas dos participantes da pesquisa.

À **Camila Moreira e Gabriela Zanin**, enfermeiras que auxiliaram no agendamento dos participantes da pesquisa.

À **Vivian Pereira e Michelle Silva**, enfermeiras que auxiliaram na fase final da pesquisa.

À **Thais Albuquerque Barreto** pela grande ajuda administrativa.

A todos os profissionais do grupo de pesquisa do **PROMAN** pelo acolhimento e parceria.

Ao **Bernardo dos Santos, Melaine Oliveira e Tiago Mendonça**, pela paciência e preparo da análise estatística dos dados.

À **Eliza S. Fukushima e Isabel Ataíde**, secretárias da pós-graduação, pelo auxílio constante.

A todos do **Serviço de Psicologia e Neuropsicologia** do IPQ-HC-FMUSP, pelo auxílio, amizade e incentivo em muitas oportunidades.

Á Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior **(Capes)** e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico **(CNPq)** pelo suporte financeiro no início da pesquisa.

A todos os **meus familiares** que me deram suporte durante todo o processo da pesquisa.

A todos **meus amigos** pela compreensão e apoio ao longo desses anos.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de Siglas
Lista de Quadros
Lista de Tabelas
Lista de Gráficos
Resumo
Summary

1	Introdução	1
1.1	Transtorno Bipolar	1
1.1.1	Cognição no Transtorno Bipolar	2
1.1.2	Neuropsicologia das emoções: um enfoque no reconhecimento de emoções faciais	6
1.1.3'	Transtorno Bipolar e Herança Genética	12
1.2	Endofenótipos nos transtornos psiquiátricos e estudos sobre aspectos da cognição no Transtorno Bipolar	13
1.3	Reconhecimento de emoções faciais: função cognitiva pouco investigada como candidata a endofenótipo no Transtorno Bipolar	17
1.4	Justificativa do estudo	20
1.5	Objetivos	21
2	Hipóteses	22
3	Metodologia	23
3.1	Aspectos éticos	23
3.2	Amostra	24
3.3	CrITÉrios de inclusão	24
3.4	CrITÉrios de exclusão	25
3.5	Avaliações – ClÍnicas, Cognitivas e Questionários	26
3.5.1	Avaliação clÍnica	26
3.5.1.1	Entrevista clÍnica estruturada	26

3.5.1.2	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton	27
3.5.1.3	Escala de Avaliação de Mania de Young	27
3.5.2	Avaliação Cognitiva	27
3.5.2.1	Vocabulário e Raciocínio Matricial	27
3.5.2.2	Teste Neuropsicológico Computadorizado	27
3.6	Análise estatística.....	31
4	Resultados	32
4.1	Processo de triagem.....	32
4.2	Caracterização.....	34
4.3	Reconhecimento de emoções	36
4.4	Discriminação de emoções.....	38
4.5	Acuidade emocional	39
5	Discussão.....	40
5.1	Limitações.....	49
5.2	Pesquisas futuras	52
6	Conclusões	53
7	Anexos.....	55
	Anexo A - Aprovação CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	56
	Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
	Anexo C - Escala Abreviada de Inteligência Wechsler - WASI.....	61
	Referências.....	65

Abreviaturas, Símbolos e Siglas

ANOVA	Análise de Variância
CAPPESQ	Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa
DP	Desvio Padrão
DSM IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – quarta edição revisada
FE	Funções Executivas
FER	Reconhecimento de Emoções em Faces
HAMD	Escala de Depressão de Hamilton
MS	Milissegundos
PENNCNP	Bateria neurocognitiva computadorizada da Pensilvânia
PROMAN	Programa de Pesquisa em Transtorno Bipolar
QI	Quociente Intelectual
RM	Ressonância Magnética
SCID	Structured Clinical Interview
SPSS	Software Statistical Package for Social Sciences
TB	Transtorno Bipolar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TD	Transtorno de Conduta
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOD	Transtorno Opositor Desafiador
ToM	Teoria da Mente
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence
YMRS	Escala de Mania de Young

Tabelas

Tabela 1 -	Estudos com transtorno bipolar e endofenótipo.....	19
Tabela 2 -	Dados sócio-demográficos do grupo com transtorno bipolar, do grupo de parentes de primeiro grau dos pacientes e do grupo controle – IPQ HC FMUSP - 2011 a 2013.....	34
Tabela 3 -	Resultados obtidos na aplicação da Bateria PENNCNP no subteste de reconhecimento de emoções no grupo de pacientes, grupo de parentes e grupo controle	37
Tabela 4 -	Resultados obtidos na aplicação da Bateria PENNCNP no subteste de discriminação de emoções no grupo de pacientes, grupo de parentes e grupo controle	38
Tabela 5 -	Resultados obtidos na aplicação da Bateria PENNCNP no subteste de acuidade emocional no grupo de pacientes, grupo de parentes e grupo controle.....	39

Figuras

Figura 1 –	Subteste de reconhecimento de emoções.....	28
Figura 2 –	Subteste de discriminação de emoções	29
Figura 3 –	Subteste de acuidade emocional.....	30
Figura 4 –	Processo de triagem dos participantes do estudo	33

Resumo

Fernandes FBF. *Reconhecimento de emoções faciais como candidato a marcador endofenótipo no transtorno bipolar* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno grave, crônico e recorrente, e com um alto grau de prejuízo social e ocupacional. Pacientes com TB apresentam déficits em funções cognitivas como atenção, memória de trabalho verbal, funcionamento executivo. Estudos recentes têm sugerido que algumas dessas funções cognitivas podem ser candidatas a endofenótipos para o TB. Pacientes com TB também apresentam déficits na função cognitiva de reconhecimento de emoções faciais, mas o papel dessa função cognitiva como candidata a endofenótipo para o TB tem sido pouco estudado. O objetivo deste estudo foi avaliar a existência de déficits no reconhecimento de emoções em pacientes com TB e em seus parentes de primeiro grau quando comparados a um grupo de controles saudáveis. Foram estudados 23 pacientes com TB tipo I, 22 parentes de primeiro grau desses pacientes, e 27 controles saudáveis. Os instrumentos utilizados nas avaliações neuropsicológicas foram: Bateria de Reconhecimento de Emoções da Pennsylvannia (PENNCNP), e os subtestes de Vocabulário e Raciocínio Matricial da Escala Wechsler de Inteligência Abreviada (WASI). A partir dos dados obtidos, realizaram-se análise de variância (ANOVA) para variáveis que seguiam distribuição normal ou teste de Kruskal-Wallis para as demais. Os resultados mostraram que houve diferença estatisticamente significativa no número de respostas corretas para o reconhecimento de emoção tipo medo ($p = 0,01$) entre os três grupos. Pacientes com TB apresentaram menor número de respostas corretas para a emoção medo quando comparados a seus parentes e a controles saudáveis. Não houve diferença no reconhecimento de emoções faciais para tristeza, felicidade, raiva e neutra. Houve também uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos no tempo médio de resposta para a emoção do tipo felicidade ($p = 0,00$). Conclui-se assim que distúrbios no reconhecimento de emoções em faces podem não ser candidatos a endofenótipos para o TB tipo I.

Descritores: 1.Endofenótipos 2.Emoções 3.Família 4.Expressões faciais 5.Transtorno bipolar 6.Neuropsicologia

Summary

Fernandes FBF. *Recognition of facial emotion as a candidate endophenotype marker in bipolar disorder* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Bipolar disorder (BD) is a severe, chronic and recurrent disorder, and with a high degree of social and occupational impairment. TB patients have deficits in cognitive functions such as attention, verbal working memory, executive functioning. Recent studies have suggested that some of these cognitive functions may be candidate endophenotypes for TB. TB patients also have deficits in cognitive function of recognition of facial emotions, but the role that cognitive function as a candidate endophenotype for TB has been little studied. The aim of this study was to evaluate the existence of deficits in emotion recognition in patients with TB and their first-degree relatives when compared to a group of healthy controls. 23 patients with BD type I, 22 first-degree relatives of these patients, and 27 healthy controls were studied. The instruments used in neuropsychological evaluations were: Battery Recognition of Emotions Pennsylvania (PENNCNP), and subtests Vocabulary and Matrix Reasoning Scale of the Wechsler Abbreviated Intelligence (WAS). From the data obtained, performed analysis of variance (ANOVA) for variables that followed a normal distribution or the Kruskal - Wallis test to the other. The results showed a statistically significant difference in the number of correct answers for the recognition of emotion fear ($p = 0.01$) between the three groups type. TB patients had a lower number of correct responses to the emotion fear when compared to their relatives and healthy controls. There was no difference in the recognition of facial emotions sadness, happiness, anger and neutral. There was also a statistically significant difference between groups in the average response time for the emotion of happiness type ($p = 0.00$). It follows therefore that disturbances in recognizing emotions in faces may not be Candidates for endophenotypes for BD type I.

Descriptors: 1.Endophenotype 2.Emotions 3.Relatives 4.Facial expressions
5.Bipolar Disorder 6.Neuropsychology

1 Introdução

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno grave, crônico e recorrente (Goodwin; Jamison, 2007). O TB caracteriza-se por episódios de alterações de humor depressivo (chamado episódio depressivo maior, caracterizado por tristeza profunda ou choro fácil, aumento ou redução de sono e do apetite, perda de interesse ou prazer, cansaço, dificuldade de concentração, falta de esperança e ideias recorrentes de morte ou suicídio), ou humor eufórico (chamado episódio maníaco, caracterizado por euforia ou irritabilidade intensas, aumento de energia, diminuição da necessidade de sono, aumento na velocidade do pensamento, pressão de discurso, distraibilidade, impulsividade, e comportamentos de risco como gastos excessivos, abuso de álcool e drogas, sexualidade exacerbada) (Goodwin; Jamison, 2007). Tanto o episódio depressivo quanto o episódio maníaco acarretam um alto grau de sofrimento pessoal, familiar e social (Goodwin; Jamison, 2007; Suppes; Dennehy, 2009).

Por se tratar de um transtorno crônico, recorrente e altamente incapacitante, o TB é associado com um alto grau de prejuízo social e ocupacional (Kunz et al., 2009). Há também evidências que pacientes com

TB apresentam altas taxas de comprometimento cognitivo, o que pode estar associado ao prejuízo social e ocupacional que os pacientes apresentam (Sanchez-Moreno e cols., 2009).

1.1.1 Cognição no Transtorno Bipolar

Pacientes com TB, na vigência de um episódio depressivo maior ou maníaco, apresentam evidentes dificuldades de concentração, memória e atenção, e que são parte central das manifestações clínicas daqueles episódios. Ao longo dos últimos 15 anos, diversas pesquisas procuraram identificar e descrever os déficits cognitivos presentes em pacientes com TB, e sua associação com os episódios de humor. De fato, em uma revisão de literatura publicada entre 1990 e 2005, Rocca e Lafer (2006) avaliaram 53 estudos controlados e com amostra acima de 10 pacientes sobre alterações cognitivas em pacientes com TB. Os resultados desta revisão mostraram que pacientes com TB em episódio de depressão apresentam dificuldades em tarefas de função executiva quando comparados a pacientes deprimidos unipolares; pacientes em episódio maníaco apresentam dificuldades no controle inibitório, no processamento de informações visuoespaciais e na fluência verbal quando comparados ao grupo de esquizofrênicos e ao grupo de controles saudáveis.

De forma interessante, além dos déficits cognitivos presentes nos episódios de humor, houve um interesse em estudar se pacientes com TB também apresentam déficits cognitivos durante as fases de remissão da

doença. Em sua revisão, Rocca e Lafer (2006) descreveram que pacientes com TB eutímicos apresentam déficits cognitivos, tais como prejuízo na memória verbal e visuoespacial (mais específico na aplicação de estratégias), bem como em outros componentes do funcionamento executivo, tais como habilidades de planejamento, análise e síntese.

Estudos posteriores relataram diversos déficits cognitivos em pacientes em TB em eutímia.

Trivedi e cols. (2008), com o objetivo de avaliar o funcionamento cognitivo de pacientes com TB I recentemente em eutímia, avaliaram 15 pacientes com TB tipo I comparados a 15 controles saudáveis. A avaliação neuropsicológica contemplava os domínios de atenção, funções executivas e memória de trabalho. Os autores relataram que os pacientes com TB apresentaram desempenho inferior em tarefa de funções executivas e diferenças mais sutis sem valor estatisticamente significativo em atenção e memória de trabalho em comparação com os controles saudáveis.

Em 2009, Hsiao e cols., com o objetivo de comparar diferentes funções cognitivas, avaliaram 67 pacientes em período de eutímia há uma semana (30 pacientes TB tipo I e 37 pacientes TB tipo II) comparados a 22 controles saudáveis. Os autores usaram testes que avaliavam memória verbal, velocidade psicomotora e funções executivas. Os autores verificaram que os pacientes com TB tipo I apresentaram desempenho inferior em memória verbal, velocidade psicomotora e funções executivas em comparação com os pacientes TB tipo II e ao grupo controle; por sua vez, os

pacientes com TB tipo II mostraram desempenho intermediário em velocidade psicomotora em relação aos pacientes TB I e ao grupo controle.

Finalmente, Torres e cols. (2010), com o objetivo de verificar se os déficits cognitivos estavam presentes em pacientes clinicamente estáveis logo após a saída do primeiro episódio de mania, avaliaram 45 pacientes com TB tipo I comparados a 25 controles. Os autores usaram uma bateria neuropsicológica para avaliar funcionamento intelectual verbal, aprendizagem, raciocínio, atenção e funções executivas. Os autores relataram que os pacientes apresentaram grandes prejuízos na aprendizagem, raciocínio, funções executivas e atenção sustentada em relação ao grupo controle.

Portanto, embora déficits cognitivos sejam parte da constelação clínica dos episódios de humor, eles são detectados mesmo nos períodos de remissão prolongada da doença, isto é, quando o paciente não se apresenta na vigência de um episódio depressivo maior ou de um episódio maníaco (Kapczinski e cols., 2009). A presença desses déficits na ausência de um episódio depressivo ou maníaco sugere que tais déficits cognitivos talvez se iniciem durante os episódios e em seguida permanecem como resíduos daquele episódio após a resolução dos mesmos, ou existam independentemente dos episódios de humor e sejam uma manifestação nuclear do TB.

Há evidências também de que tais déficits cognitivos podem ser responsáveis, em parte, pelo alto grau de comprometimento da funcionalidade e da capacidade de trabalho do paciente com TB (Kunz e

cols., 2009). Bearden e cols. (2011) avaliaram a associação entre cognição e função ocupacional em 79 pacientes adultos com TB tipo I. Os pacientes foram avaliados logo após a recuperação de um episódio maníaco, e a cada 3 meses até um máximo de 9 meses, com testes de memória episódica, atenção, memória de trabalho, função executiva, memória visual e velocidade de processamento, e um questionário de vida funcional. Os autores relataram que um baixo desempenho cognitivo no início do estudo predizia uma baixa recuperação funcional em pacientes com TB ao final do estudo, o que sugere que a disfunção neurocognitiva persistente pode desempenhar um papel significativo nos custos sociais e financeiros associados ao TB (Bearden e cols., 2011).

Em resumo, pacientes com TB apresentam déficits cognitivos nas esferas de atenção, aprendizagem, raciocínio, memória operacional, funções executivas e memória visual. Alguns desses déficits cognitivos podem estar presentes mesmo nos períodos de remissão da doença. É possível também que tais déficits cognitivos podem estar associados a prejuízos pessoais e ocupacionais do paciente com TB. Dessa forma, o estudo da função cognitiva de pacientes com TB é extremamente importante para a prevenção e a recuperação funcional dos pacientes.

1.1.2 Neuropsicologia das emoções: um enfoque no reconhecimento de emoções faciais

O estudo das expressões faciais iniciou-se com Charles Darwin que teve o primeiro trabalho publicado sobre expressões humanas e de animais em 1872 (Ekman, 2003). As expressões faciais consideradas básicas universalmente são: raiva, medo, nojo, felicidade, tristeza e surpresa. O conhecimento dessas expressões emocionais nos permite teorizar sobre a importância da expressão emocional e da sua identificação correta sobre as relações individuais e sociais (Esperidião-Antonio et al., 2007).

Ao estudar o reconhecimento de expressões emocionais pelo sujeito, é importante considerar que é necessário que a pessoa observe a expressão facial de outro, identifique corretamente qual a emoção que o outro está expressando e dessa forma possa modular o seu próprio comportamento. Prejuízos na percepção e no reconhecimento de emoções podem causar dificuldades importantes no cotidiano do indivíduo, inclusive em sua interação social, pois se considera que a expressão facial é uma importante fonte de informação não-verbal que auxilia a guiar o comportamento nos relacionamentos interpessoais (Kornreic e cols., 2002). Além disso, a capacidade de reconhecer faces e expressões emocionais tem um importante valor adaptativo, sendo que a correta “leitura” das emoções no contexto social fornece pistas sobre as condições presentes e assim, indica as direções comportamentais que o comportamento de um indivíduo deve seguir, a fim de ser socialmente apropriado.

Alguns estudos mostram que pacientes com transtornos psiquiátricos, tais como autismo e esquizofrenia, podem não fazer esta identificação corretamente, o que tende a ocasionar problemas nas relações pessoais (Kohler e cols., 2004). Nos últimos anos, houve um interesse crescente em saber se pacientes com TB também apresentam déficits no reconhecimento de emoções faciais.

Rocca et al. (2009), em revisão de literatura sobre estudos controlados sobre déficits no reconhecimento de emoções em pacientes com TB, publicados no período de 1990 a junho de 2008, avaliaram 32 estudos com mais de 10 participantes na amostra.

Novamente, foi demonstrada uma associação de déficits no reconhecimento de emoções faciais e estados de humor no TB. Pacientes com TB em eutimia apresentam prejuízo no reconhecimento de nojo e medo. Quando em episódio maníaco, pacientes com TB apresentam dificuldades para reconhecer medo e tristeza. No episódio depressivo, pacientes com TB apresentam prejuízos na capacidade de reconhecer felicidade. Com todos esses achados, Rocca e cols. (2009) concluíram que os déficits afetivos e cognitivos em bipolares sofrem variações dependendo do estado de humor.

Após esta revisão de literatura, vários outros autores continuaram na busca de um melhor entendimento em relação ao reconhecimento de emoções no TB.

McClure e cols. (2005), com o objetivo de comparar pacientes com TB em medidas de cognição social, inibição motora e flexibilidade, avaliaram 40

pacientes jovens eutímicos em tarefas de linguagem, flexibilidade e reconhecimento de expressões faciais de felicidade, tristeza, raiva e medo, e os compararam a 22 controles saudáveis. Como instrumento para a tarefa de reconhecimento de emoções, usaram 24 fotografias de crianças e 24 fotografias de adultos expressando as emoções de felicidade, tristeza, raiva e medo. Os resultados mostraram que pacientes com TB apresentaram desempenho inferior em medidas sócio-cognitiva como linguagem. Na tarefa de reconhecimento de emoções faciais com fotografias de crianças, quando comparados aos controles saudáveis, os pacientes demonstraram desempenho inferior no reconhecimento de emoções de felicidade e raiva. Na tarefa com fotografias de adultos demonstraram desempenho inferior no reconhecimento de emoções de tristeza e raiva.

Shamay-Tsoory e cols. (2009), com o objetivo de relacionar se a empatia cognitiva prejudicada estaria relacionada ao desempenho cognitivo em tarefa de flexibilidade mental, avaliaram 19 pacientes com TB tipo I eutímicos e 20 controles saudáveis com idade entre 18 e 60 anos. Os participantes responderam o Inventário de Habilidades Empáticas e para o reconhecimento de emoções usaram as fotografias de Ekman e Friesen com as expressões de felicidade, tristeza, medo, surpresa, angústia, revolta e raiva. Os resultados mostraram que os pacientes apresentaram desempenho inferior em empatia e Teoria da Mente em relação ao grupo controle. Porém, não houve diferenças entre os grupos na tarefa de reconhecimento de emoções.

Derntl e cols. (2009), com o objetivo de avaliar a capacidade de reconhecimento de emoções entre grupos, avaliaram 26 pacientes TB tipo I (com média de idade de 43,15 anos) 36 pacientes TB tipo II (com média de idade: 42,67 anos) e 62 controles saudáveis (com média de idade: 42,89 anos). Como instrumento, usaram 36 fotografias de expressões faciais (raiva, nojo, medo, alegria, tristeza e neutra). Os resultados mostraram desempenho reduzido em TB tipo I e não no TB tipo II em relação aos controles e uma tendência a confusão em relação às emoções apresentadas, no qual os pacientes confundiram a emoção triste como sendo de medo; a emoção de medo como sendo nojo ou surpresa e emoção de raiva como sendo medo.

Schaefer e cols. (2010), com o objetivo de comparar a precisão e a sensibilidade na percepção de emoção entre depressão unipolar e depressão bipolar, avaliaram 34 pacientes TB tipo I e tipo II em fase depressiva (com média de idade: 46,8 anos), 21 pacientes com diagnóstico de depressão (com idade média de idade: 45 anos) e 24 controles saudáveis (com média de idade: 45,3 anos). Usaram a bateria computadorizada Emotional Expression Multimorph Task para o reconhecimento das emoções de felicidade, tristeza, medo, raiva, nojo e surpresa. Os resultados mostraram que os dois grupos apresentaram sensibilidade prejudicada em todas as emoções estudadas, em comparação ao grupo controle; e que os pacientes com TB precisaram de expressões mais intensas para identificar corretamente a emoção de surpresa.

Hoernagl e cols. (2011), em um estudo transversal com o objetivo de examinar a relação de reconhecimento de emoções faciais e os resultados em termos qualidade de vida e funcionamento psicossocial, avaliaram 47 pacientes com TB tipo I eutímicos (com média de idade: 42,2 anos) e 45 controles saudáveis (com média de idade: 39,9 anos). Como instrumento usaram o teste computadorizado de fotos de atores com expressões faciais de raiva, tristeza, nojo, medo, felicidade e surpresa. Os resultados mostraram que pacientes apresentaram prejuízos no reconhecimento de expressões faciais de felicidade e nojo quando comparados ao grupo controles, e apresentaram tendências de confusão de uma emoção por outra: onde a emoção de surpresa foi confundida com medo ou triste e a emoção de medo confundida com nojo ou surpresa.

David e cols. (2014), com o objetivo de correlacionar o reconhecimento de emoções em faces com tarefa de função executiva, avaliaram 110 pacientes com TB tipo I (41 pacientes em estado de mania, 31 pacientes depressivos e 38 pacientes eutímicos) comparados a 96 controles. Todos os participantes tinham idade entre 18 e 40 anos. Como instrumentos, usaram a bateria de Ekman e Friesen, compostas das 6 emoções básicas: felicidade, tristeza, raiva, medo, nojo e surpresa e o teste Wisconsin para funções executivas. Os autores relataram que os pacientes tiveram desempenho inferior no reconhecimento de emoções em faces em relação aos controles saudáveis nas emoções de medo, felicidade e surpresa.

Benito e cols. (2013), com o objetivo de analisar a identificação, o reconhecimento e a discriminação de emoções faciais no TB, avaliaram 44 pacientes sendo 39 TB tipo I e 5 TB tipo II (com média de idade: 42,3 anos) e 48 controles saudáveis (com média de idade: 45,73 anos). Usaram a Tarefa de Discriminação e Reconhecimento de emoções para as emoções de felicidade, tristeza, raiva, medo e neutra. Os resultados mostraram que os pacientes demonstraram dificuldades em tarefas de reconhecimento, identificação e discriminação de emoções faciais quando comparados ao grupo controle.

Aydemir e cols. (2013), com o objetivo de investigar a relação de reconhecimento de emoções faciais com características clínicas, sintomas de humor e funcionamento psicossocial subjetiva, avaliaram 109 pacientes com TB, sendo 19 pacientes deprimidos; 20 pacientes em estado de mania e 70 paciente eufímicos. Usaram as Fotografias de Ekman e Friesen, Identificação e Discriminação das emoções faciais de felicidade, tristeza, surpresa, medo, vergonha e raiva. Como resultado obtiveram que, mesmo em eutímia, os pacientes mostraram menos autonomia na manutenção das funções da vida diária, e que os déficits em reconhecimento de emoções é um dos fatores que afetam estas funções.

Portanto, podemos concluir que as dificuldades no reconhecimento de emoções em faces estão presentes em todos os episódios de humor e também durante os períodos eufímicos.

1.1.3 Transtorno Bipolar e Herança Genética

O TB tem alta agregação familiar. Estudos com familiares de pacientes com TB mostram que o risco para desenvolver depressão unipolar em parentes de pacientes com TB é aumentado em três vezes em relação ao risco para desenvolver TB na população geral, enquanto o risco para desenvolver o TB nesses parentes está aumentado em cerca de sete vezes em relação a população geral (Michelon e cols., 2010). Esses dados sugerem que o TB tem uma transmissão genética. Dados agregados sugerem que a herdabilidade do TB é da ordem de 1,5 a 15,5 % (Michelon e cols., 2010). O risco para desenvolver TB está provavelmente ligado a herança genética, agregada a fatores ambientais, padrões de relacionamento familiar e ambiente (Tramontina e cols., 2009).

Em função dessa alta herdabilidade e agregação familiar, existe um interesse crescente em estudar as formas de transmissão genética do TB, e qual é o caminho intermediário para que as informações genéticas se traduzam em manifestações da doença. Uma das maneiras de fazê-lo é através dos estudos de endofenótipos.

1.2 ENDOFENÓTIPOS NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E ESTUDOS SOBRE ASPECTOS DA COGNIÇÃO NO TB

Gottesman e Gould (2003) relatam que a partir de 1966 o termo endofenótipo passou a ser explorado para explorar a etiologia da esquizofrenia e de outros transtornos psiquiátricos. Endofenótipo é o termo utilizado para se referir a um ou mais marcadores biológicos existentes em um quadro patológico, que são transmitidos geneticamente, mas que não são explicitamente observáveis. Esses marcadores podem ser multifatoriais na sua origem e têm como potencial auxiliar na análise genética de doenças psiquiátricas (Gottesman; Gould, 2003).

Pesquisas com endofenótipos permitem investigar a presença de possíveis distinções clínico-neuropsicológicas de neuroimagem ou moleculares que podem direcionar para uma pré-disposição genética, e ao estimar a presença de alguns aspectos em familiares saudáveis de pacientes com um determinado transtorno, é possível propiciar a identificação de substratos genéticos (Tramontina e cols., 2009)

Em pesquisas genéticas psiquiátricas Gottesman e Gould (2003) sugeriram cinco critérios para definir endofenótipos, que são:

1. O endofenótipo deve estar associado com a doença na população;
2. O endofenótipo é hereditário;
3. O endofenótipo é um estado independente (está no indivíduo com ou sem a doença ativa);
4. Nas famílias, endofenótipo e a doença são cossegregados;

5. O endofenótipo encontrado em famílias com a doença é encontrado em membros não afetados da família, com uma taxa maior do que na população geral.

Nos transtornos psiquiátricos uma forma de estudar endofenótipos é por meio do mapeamento cognitivo. Disfunções cognitivas podem apontar para disfunções neurobiológicas em circuitos cerebrais que são subjacentes aos déficits cognitivos. Características pertinentes ao perfil cognitivo têm sido sugeridas como candidatas a endofenótipos em vários transtornos psiquiátricos (Ferrier e cols., 2004). Um exemplo disso são as associações entre os déficits das funções executivas e as disfunções no movimento ocular presentes em pacientes esquizofrênicos e em seus parentes de primeiro grau (Szöke e cols., 2006; Kremen e cols., 2007; Birkett e cols., 2008; Calkins e cols., 2008; Kallimani e cols., 2009).

No caso específico do TB, para que marcadores neurobiológicos sejam considerados endofenótipos, eles devem estar presentes nos pacientes durante períodos de eutimia e também, em menor grau, em seus parentes de primeiro grau que não têm o diagnóstico de TB, constituindo-se assim um possível marcador genético comum (Stoyanov, 2010).

Estudos em populações em alto risco genético para desenvolver TB (como parentes de primeiro grau de pacientes com TB) têm sugerido achados inconsistentes.

Em uma tentativa de identificar possíveis candidatos a endofenótipos neurocognitivos para o TB, Balanza-Martínez e cols. (2008) realizaram uma revisão de literatura entre o período de 1980 a 2007. Preencheram os

critérios para a revisão, 23 artigos com pacientes TB I e TB II, que totalizaram 532 participantes. Os resultados mostraram que os parentes saudáveis teriam um desempenho intacto na memória imediata, fluência verbal e na inteligência. Os autores sugeriram que a memória verbal e a memória de trabalho verbal seriam os endofenótipos mais adequados em estudos genéticos no TB.

Em uma meta-análise de disfunções cognitivas em parentes de primeiro grau de pacientes portadores de TB, Arts e cols. (2008) avaliaram 28 estudos entre o período de 1998 a 2006 e concluíram que parentes de primeiro grau mostram pior desempenho na memória verbal e em componentes das funções executivas (capacidade de resolução de problemas, planejamento e flexibilidade mental).

Uma outra meta-análise mostrou um resultado um pouco distinto. Bora e cols. (2009), avaliando 17 estudos e 443 sujeitos, demonstraram que déficits no controle inibitório, função executiva, memória verbal e atenção sustentada estão presentes tanto em pacientes com TB quanto em parentes de pacientes, mas que o déficit mais pronunciado em pacientes e parentes era o controle inibitório, sugerindo que esta função executiva é um endofenótipo para o TB.

Um estudo recente, utilizando um desenho multicêntrico e de grande amostra (n=709) avaliou o funcionamento cognitivo, incluindo reconhecimento de emoções, em 328 participantes da Costa Rica, 242 participantes do Texas e 139 participantes do México. Todos os participantes responderam a bateria STAN que inclui 16 testes com 21 medidas distintas,

entre elas, tarefas de atenção, fluência verbal, raciocínio lógico, planejamento e também o teste de memória facial PENN. Os resultados mostraram que pacientes com TB e seus familiares sadios apresentam prejuízos significativos em velocidade de processamento, memória de trabalho e em teste de memória facial (Glahn e cols., 2010).

Samamé e cols. (2012) avaliaram recentemente a cognição social (incluindo tarefas de reconhecimento de emoções) em pacientes com TB através de revisão sistemática da literatura e de meta-análise em 34 estudos de pacientes adultos com TB em eutímia. Do total de estudos, somente um comparou os pacientes com os parentes de primeiro grau e o grupo controle. Os autores relataram que existem evidências consistentes de prejuízos em reconhecimento de emoções em pacientes com TB, embora o tamanho de efeito nos estudos seja de pequena magnitude. Além disso, os prejuízos no reconhecimento de emoções são observados em todas as modalidades de emoções básicas, como por exemplo, felicidade, medo, raiva, nojo e tristeza.

Portanto, evidências sugerem que parentes de primeiro grau de pacientes com TB apresentam determinados déficits cognitivos quando comparados a controles saudáveis, principalmente em funções executivas, memória verbal, memória de trabalho, atenção e controle inibitório; em vista da ausência de doença nos parentes, é possível que tais déficits cognitivos sejam a expressão de um risco genético aumentado para o TB. No entanto, outras funções cognitivas merecem ser investigadas como potencial endofenótipo para o TB.

1.3 RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS: FUNÇÃO COGNITIVA POUCO INVESTIGADA COMO CANDIDATA A ENDOFENÓTIPO NO TB

A percepção de emoções faciais é uma função cognitiva ainda pouco investigada como candidata a endofenótipo no TB.

Com o objetivo de avaliar se a identificação de emoções faciais podem ser um endofenótipo para o TB, Brotman et al. (2008) avaliaram 52 pacientes com TB do tipo I e II; 24 jovens considerados em situação de risco para o transtorno por terem um parente de primeiro grau acometido pelo TB e 78 jovens controles. O instrumento consistia 24 fotografias padronizadas de crianças e 24 fotografias padronizadas de adultos. As fotografias exibiam expressões de felicidade, tristeza, raiva e medo. As fotografias eram apresentadas por um tempo de 2 segundos e o avaliando elegia a expressão. Os autores relataram que em comparação ao grupo controle, tanto os pacientes quanto o grupo de risco cometeram mais erros ao identificar emoções faciais em todas as emoções.

Esse mesmo grupo de pesquisadores, Brotman et al. (2008), com o objetivo de analisar se o déficit no reconhecimento de emoções faciais é específico para certas emoções ou se eles estão presentes em todas as emoções, avaliaram 37 crianças portadoras de TB, 25 crianças que eram parentes de primeiro grau de pacientes com TB e 36 crianças saudáveis. Usaram a bateria computadorizada “Emotional Expression Multimorph Task”, para o reconhecimento das emoções de felicidade, tristeza, raiva, medo,

nojo e surpresa. Os resultados mostraram que tanto crianças com TB, quanto crianças saudáveis, porém com familiares com TB, apresentaram dificuldades no reconhecimento generalizado de emoções como felicidade, surpresa, medo, tristeza, nojo e raiva, sugerindo que o reconhecimento de emoções pode ser um endofenótipo para o TB.

Recentemente, Seidel e cols. (2012) avaliaram o desempenho em reconhecimento de emoções como parte de uma bateria de habilidades empáticas em 21 pacientes com TB, 21 parentes de primeiro grau desses pacientes e 21 controles saudáveis. Pacientes com TB e parentes apresentaram prejuízos no reconhecimento de emoções do tipo felicidade e tristeza quando comparados aos controles saudáveis. Não houve diferença na capacidade de entender a perspectiva do outro, ou em responsividade afetiva. Portanto, o reconhecimento de emoções se apresentou como única competência empática que pode constituir um potencial endofenótipo para o TB.

Detalhes destes estudos são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos com transtorno bipolar e endofenótipo

Autor(es) e ano	Proposta	População Investigada	Instrumentos	Principais Achados
Brotman et al., 2008a	Verificar se a deficiência na rotulagem de emoções pode ser um endofenótipo para o TB	52 pacientes (média de idade 13,30 anos) 24 irmãos (média de idade 11,45 anos) 78 controles (média de idade 14,43 anos)	Diagnostic Analysis of Non Verbal Accuracy Scale – Fotografias de adultos e crianças	Em comparação ao grupo controle, tanto os pacientes quanto o grupo de risco cometeram mais erros na identificação das emoções faciais
Brotman et al., 2008b	Verificar se a dificuldade no reconhecimento de emoções era específica para determinada emoção ou para todas as emoções apresentadas	Idade dos participantes 7-18 anos 37 pacientes 25 parentes saudáveis 36 controles	Emotional Expression Multimorph Task	Em comparação ao grupo controle, tanto os pacientes quanto os parentes saudáveis apresentaram dificuldades no reconhecimento de todas as emoções apresentadas
Seidel et al., 2012		21 pacientes (média de idade 46 anos) 21 parentes (média de idade 38,43 anos) 21 controles (média de idade 41,67 anos)	Emotion Recognition and Age Discrimination Emotional Perspective Taking Affective Responsiveness	A capacidade de reconhecimento de emoções reduzida em pacientes e em parentes com tempo de reação mais longo que o grupo controle

Em resumo, os resultados dos estudos apresentados ainda se mostram contraditórios, demonstrando com isso, que ainda há muitos campos a serem investigados.

A presença de déficits em reconhecimento de emoções em parentes adultos de pacientes com TB tem sido pouco estudada. A possível presença de dificuldades no reconhecimento de emoções, não só nos pacientes com

TB mas também em seus familiares, pode apontar para a necessidade de continuar estudos para caracterizar em que extensão tais déficits estão associados a prejuízos sociais ou ocupacionais, ou mesmo, em risco para desenvolver a doença nestes familiares e elaborar estratégias de prevenção primária para a doença.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A determinação de endofenótipos auxilia na compreensão da etiopatogenia e fisiopatologia da doença e no acompanhamento de indivíduos em risco genético para a mesma, possibilitando o desenvolvimento de estratégias de prevenção primária. Quanto ao TB especificamente, várias funções cognitivas têm sido consideradas como candidatas a endofenótipos, ressaltando-se a memória verbal e as funções executivas. No entanto, considerando que o TB é caracterizado centralmente por uma desregulação das emoções, parece de fundamental importância avaliar aspectos cognitivos associados ao processamento das emoções, como por exemplo, o reconhecimento de emoções faciais. Se déficits no reconhecimento de emoções faciais estiverem presentes em pacientes e em parentes de pacientes (mesmo que estes não apresentem sintomas do transtorno), tais déficits podem ser candidatos a endofenótipos para o TB.

1.5 OBJETIVOS

Geral:

Investigar a presença de déficits no reconhecimento de emoções como um possível endofenótipo para o TB.

Específico:

Investigar a função cognitiva de reconhecimento de emoções em pacientes adultos portadores de TB, em seus parentes de primeiro grau saudáveis e em controles saudáveis.

2 Hipóteses

- 1) Portadores de TB apresentarão piores desempenhos em tarefas de reconhecimento de emoções que seus parentes de primeiro grau saudáveis e que controles saudáveis.
- 2) Os parentes de primeiro grau saudáveis de pacientes com TB, apresentarão piores escores que os controles saudáveis.

3 Metodologia

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ) (Protocolo-0415/11). Todos os sujeitos participaram da pesquisa de forma voluntária e assinaram Termo de Consentimento Livre Esclarecido antes da participação na pesquisa. Os sujeitos receberam, por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos dos estudos. Após esclarecimento de todas as dúvidas, foi solicitada a assinatura de termo de consentimento informado. As informações foram tratadas de forma confidencial, e as identidades dos sujeitos nas publicações que decorrerem do estudo serão protegidas. Os sujeitos foram assegurados da possibilidade de interrupção de participação a qualquer momento, se assim o desejassem.

3.2 AMOSTRA

A amostra para o presente estudo foi constituída por: 23 pacientes portadores de TB tipo I acompanhados em ambulatório no Programa de Pesquisa em Transtorno Bipolar (PROMAN) ou em outros serviços da comunidade; 22 irmãos ou filhos destes pacientes e 27 controles saudáveis que foram selecionados por meio de anúncios na mídia local e/ou de folhetos distribuídos no Instituto.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para os pacientes com TB:

1. Diagnóstico de TB tipo I de acordo com o DSM IV (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (Washington, DC; 1995).
2. Idade entre 18 e 65 anos.
3. Estar em remissão da doença por pelo menos 2 meses (por critérios do DSM-IV, e escores de HAMD e YMRS menores que 8 no dia da avaliação – Tohen et al., 2009).
4. Ter pelo menos 1 irmão ou filho maior de 18 anos disponível para participar da pesquisa.
5. Possuir pelo menos 5 anos de escolaridade.
6. Quociente intelectual maior ou igual a 80.
7. Ter assinado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

Para os parentes de primeiro grau saudáveis

1. Ser irmão ou filho adulto de paciente portador de TB tipo I de acordo com o DSM-IV.
2. Idade entre 18 e 65 anos.
3. Ausência de transtornos psiquiátricos de Eixo I na vida.
4. Possuir pelo menos 5 anos de escolaridade.
5. Quociente intelectual maior ou igual a 80.
6. Ter assinado TCLE para participação no estudo.

Para os controles saudáveis:

1. Idade entre 18 e 65 anos.
2. Possuir pelo menos 5 anos de escolaridade.
3. Quociente intelectual maior ou igual a 80.
4. Ter assinado TCLE para participação no estudo.
5. Ausência de diagnósticos psiquiátricos de Eixo I na vida e em parentes de primeiro grau.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para todos os sujeitos

1. História de doença cerebral-orgânica.
2. Doença clínica grave, descompensada.

3. Dependência ou abuso de substância nos últimos 6 meses (para pacientes) ou na vida (para parentes de primeiro grau saudáveis e para controles saudáveis).

Controles saudáveis:

1. Diagnóstico de qualquer transtorno do Eixo I, pessoal ou familiar (parentes de 1º grau) de acordo com o DSM-IV.
2. História de doença cerebral-orgânica.
3. Doença clínica grave, descompensada.
4. Dependência ou abuso de substância nos últimos 6 meses.

3.5 AVALIAÇÕES – CLÍNICAS, COGNITIVAS E QUESTIONÁRIOS

3.5.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica psiquiátrica foi realizada usando-se os seguintes instrumentos:

3.5.1.1 Entrevista Clínica Estruturada para Diagnósticos do DSM-IV (SCID, do inglês *Structured Clinical Interview for Diagnoses*): Entrevista semi-estruturada para diagnóstico clínico de transtornos psiquiátricos do eixo I de acordo com critérios diagnósticos do DSM IV (First e cols., 1995).

3.5.1.2 Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD, do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*): Escala utilizada para avaliação de níveis de gravidade do estado depressivo, expressos em escores parciais (para cada sintoma avaliado) e total (Hamilton, 1960). Foi utilizada a versão com 17 itens.

3.5.1.3 Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS, do inglês *Young Mania Rating Scale*): Escala utilizada para avaliação de níveis de gravidade do estado hipo/maníaco, expressos em escores parciais (para cada sintoma avaliado) e total (Young e cols., 1978). Como forma de assegurar o estado de eutimia dos pacientes.

3.5.2 Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada através dos seguintes testes:

3.5.2.1 Subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial da Escala Wechsler de Inteligência Abreviada (WASI), para calcular o quociente intelectual estimado, com duração da prova de aproximadamente 25 minutos (Wechsler, 1999).

3.5.2.2 Sistema de Testes Neuropsicológicos Computadorizados da Universidade da Pennsylvania (Gur e cols., 2001): - PENNCNP – usando os seguintes subtestes:

1. Subteste de Reconhecimento de Emoções: São mostradas quarenta faces, uma de cada vez e pede-se para o examinando decidir que emoção esta expressa em cada face, escolhendo uma das seguintes opções: feliz, triste, raiva, medo, ou neutra. O examinando clica com o *mouse* sobre a palavra que descreve a emoção de cada face. Há quatro faces femininas e quatro faces masculinas para cada emoção.

O resultado é baseado no maior número de respostas corretas, no menor número de respostas falso positivo – é considerado como falso positivo identificar uma emoção errada - e no menor tempo de resposta.

(Figura 1)



Figura 1 – Subteste de Reconhecimento de emoções

2. Subteste de Discriminação de Emoções: São mostradas 40 pares de faces, um par de cada vez. Cada par de faces é composto por duas imagens da mesma pessoa, com ou sem diferença sutil na intensidade da emoção. O examinando terá que decidir se em uma delas a emoção é mais intensa ou se elas estão expressando a mesma intensidade de emoção. Há 18 respostas para a emoção mais feliz, 18 respostas para a emoção mais triste e quatro respostas para as emoções de igualmente felizes ou igualmente tristes.

O resultado é baseado no maior número de respostas corretas, no menor número de respostas incorretas e no menor tempo de resposta.

(Figura 2)

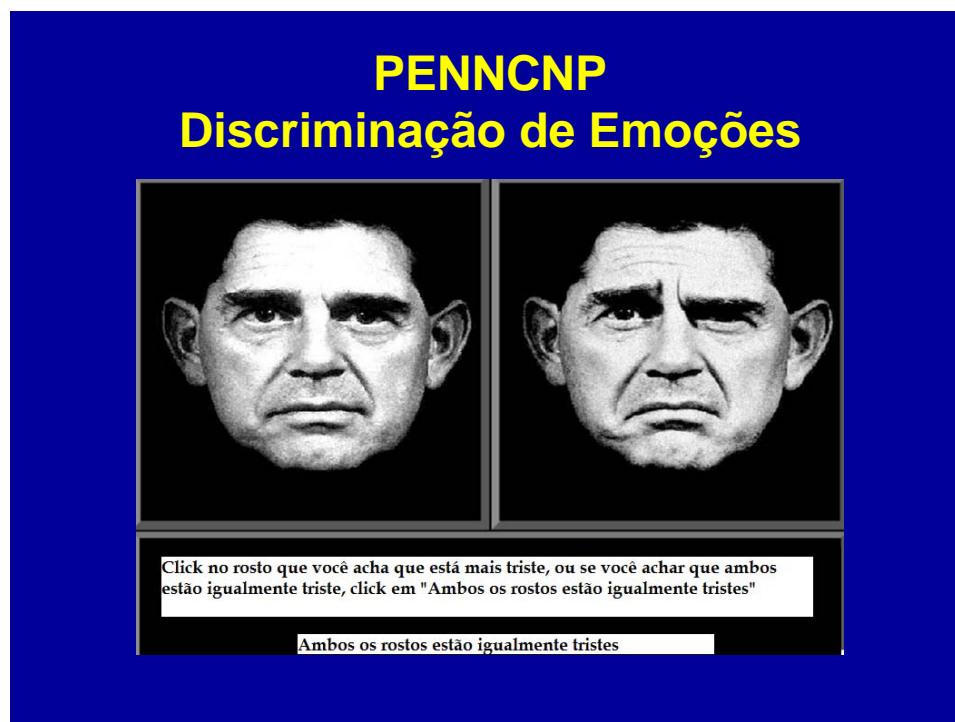


Figura 2 – Subteste de Discriminação de emoções

3. Subteste de Acuidade Emocional: Este subteste é composta por 40 faces, sendo vinte faces femininas (cinco expressando felicidade, cinco tristeza e dez neutralidade), e vinte faces masculinas (cinco expressando felicidade, cinco tristeza e 10 neutralidade). Os participantes devem classificar a expressão emocional de cada face entre as opções: muito triste; moderadamente triste; um pouco triste; neutro; um pouco feliz; moderadamente feliz e muito feliz.

O resultado é baseado no número total de respostas corretas, no número total de respostas corretas dentro de uma categoria esperada e no menor tempo de resposta. (Figura 3)



Figura 3 – Subteste de Acuidade emocional

A duração da avaliação cognitiva é de aproximadamente 45 minutos.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por meio do Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows versão 14 (SPSS Inc., 2005). Dados contínuos foram representados por média e desvio-padrão (DP). Para todas as análises adotou-se um valor de significância de 0,05.

Para comparar as variáveis contínuas entre os três grupos, foi usado o teste de Kruskal-Wallis para variáveis que não seguiam a distribuição normal, e análise de variância (ANOVA) para variáveis que seguiam a distribuição normal. Para variáveis categóricas, foi usado o teste de qui-quadrado.

Para as comparações entre os três grupos com resultados estatisticamente significativos, foram realizadas comparações aos pares pelo método de Tukey, no caso de variáveis com distribuição normal, e com testes de Mann-Whitney, no caso de variáveis de distribuição não normal. Como esse estudo é um estudo piloto, nenhuma correção para múltiplas comparações foi feita.

Em função da ausência de estudos prévios na literatura sobre reconhecimento de emoções em pacientes adultos com TB e em seus parentes de primeiro grau saudáveis no momento em que este estudo foi planejado e executado, não foi possível calcular o poder estatístico da amostra a priori. Assim, este estudo foi executado como estudo exploratório e piloto.

4 Resultados

4.1 PROCESSO DE TRIAGEM

Em relação ao processo de triagem, 31 pacientes com diagnóstico de TB foram triados por um pesquisador psiquiatra do Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN) e incluídos no estudo. Destes, 1 paciente não entrou em período de eutímia, 1 mudou de cidade e 3 desistiram do estudo. Vinte e seis pacientes concluíram a avaliação, porém 3 pacientes apresentaram QI menor que 80. No grupo de parentes de primeiro grau dos pacientes, 26 passaram pela triagem e foram incluídos no estudo. Destes, 1 apresentou quadro de depressão e 2 desistiram do estudo. Vinte e dois parentes concluíram a avaliação, porém 1 parente apresentou QI menor que 80. No grupo controle, 31 indivíduos passaram pela triagem e foram incluídos no estudo. Destes, a mãe de um deles desenvolveu quadro de ansiedade e 1 desistiu do estudo. Vinte e nove pessoas concluíram a avaliação, porém, 2 indivíduos apresentaram QI menor que 80.

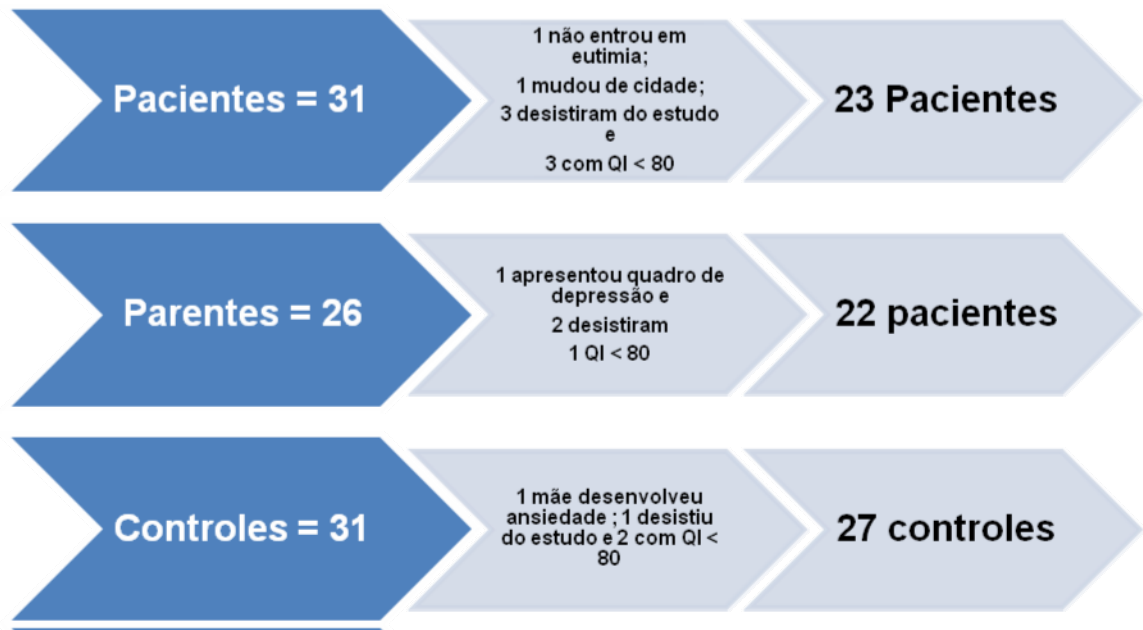


Figura 4 - Processo de triagem dos participantes do estudo

4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Os pacientes com TB apresentaram média de idade e frequência de indivíduos do sexo femininos ligeiramente maiores que os parentes de primeiro grau e os controles saudáveis, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 2). Os três grupos foram bastante similares em termos de média de anos de escolaridade e QI estimado (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados sócio-demográficos do grupo de pacientes com transtorno bipolar, do grupo de parentes de primeiro grau dos pacientes e do grupo controle

	Pacientes (N=23)	Parentes (N=22)	Controles (N=27)	Valor de p (p<0,05)
Idade (anos) Média e DP*	37,17 (9,21)	31,95 (6,58)	32,85 (10,42)	0,12**
Escolaridade (anos) Média e DP*	12,61 (2,57)	13,55 (3,36)	14,00 (2,38)	0,21**
Gênero N (%) Feminino	19 (67,9))	15 (57,7)	20 (64,5)	0,73***
QI Estimado Média e D.P.*	93,96 (10,55)	94,14 (12,35)	99,11 (11,95)	0,21**

D.P.* – desvio padrão

Test Anova**

Qui-quadrado***

No grupo de pacientes, a média da pontuação nas escalas utilizadas para avaliar eutímia foi evidentemente baixa, já que havia um ponto de corte menor que 8. A média da pontuação da escala YMRS para avaliar sintomas maníacos foi 1,22, e o desvio padrão foi 2,17, e a média na escala HAMD para avaliar sintomas de depressão foi 2,04 com desvio padrão igual a 2,16.

Em relação aos pacientes com TB, 10 (43%) tinham comorbidade de abuso de álcool; 1 (4%) com abuso de drogas; 2 (8%) com TOC; 3 (12%) com fobia; 2 (8%) com pânico; 9 (39%) deles já haviam sido internados em hospitais psiquiátricos com idade média de 20 anos; e 4 (17%) já haviam tentado o suicídio. Nesta amostra 6 (26%) relataram história familiar de TB; a média de números de episódios de humor foi de 6,83 (DP±5,34); média de números de episódios de depressão foi de 2,43 (DP±1,91); média de números de episódios de mania 4,94 (DP±4,56) e idade média do diagnóstico de TB foi de 23,5 anos.

Em relação à medicação no momento da avaliação, 15 (65%) estavam em uso de antidepressivo; 4 (17%) em uso de antipsicóticos atípicos; 3 (13%) em uso de anticonvulsivantes e 1 (4%) em uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina e 10 (43%) estavam fazendo uso de Lítio.

4.3 RECONHECIMENTOS DE EMOÇÕES

Houve diferença estatisticamente significativa no número de respostas corretas para a emoção de medo ($p = 0,04$) entre os 3 grupos. Pacientes com TB apresentaram menor número de respostas corretas para emoções de medo do que parentes saudáveis e controles saudáveis. Não houve diferença estatisticamente significativa para reconhecimento de emoções do tipo feliz, triste, raiva ou neutra entre pacientes e parentes saudáveis e entre parentes saudáveis e controles saudáveis.

Teste de comparações aos pares para o número de respostas corretas para a emoção de medo mostrou que a diferença entre pacientes e controles saudáveis foi estatisticamente significativa ($p = 0,012$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes e parentes saudáveis ($p = 0,231$) e entre parentes saudáveis e controles saudáveis ($p = 0,213$).

Não houve diferença estatisticamente significativa no número de respostas do tipo falso positivo para reconhecimento de emoções entre os 3 grupos de pacientes com TB, parentes saudáveis, e controles saudáveis.

Houve também uma diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos no tempo médio de resposta para emoção do tipo felicidade ($p = 0,004$). Pacientes com TB apresentaram maior tempo médio de resposta para faces de felicidade do que parentes saudáveis e controles saudáveis. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos para tempo de resposta para reconhecimento de face das emoções tipo raiva,

medo, triste e neutra. Os detalhes desses resultados estão mostrados na Tabela 2.

Teste de comparações aos pares para o tempo médio de resposta para a emoção feliz mostrou que a diferença entre pacientes e controles saudáveis foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes e parentes saudáveis ($p = 0,185$) e entre parentes saudáveis e controles saudáveis ($p = 0,533$).

Tabela 3 - Resultados obtidos na aplicação da Bateria PENNCNP no subteste de reconhecimento de emoções no grupo de pacientes, grupo de parentes saudáveis e grupo de controle saudáveis

	Pacientes (Média-DP)	Parentes (Média-DP)	Controles (Média-DP)	Valor de p
Corretas				
Raiva	4,74±1,29	5,04±1,53	4,88±1,31	0,76
Medo	6,30±1,72	6,95±1,05	7,33±0,78	0,04*
Feliz	7,74±0,69	7,95±0,21	7,89±0,32	0,37
Neutra	5,91±2,56	5,86±2,14	6,22±2,22	0,66
Triste	6,65±1,66	6,77±1,15	7,44±0,69	0,09
Falso Positivo				
Raiva	0,39±1,07	0,63±1,21	0,44±0,93	0,66
Medo	1,00±1,21	1,50±1,34	1,00±1,11	0,28
Feliz	0,82±1,02	0,72±1,03	0,37±0,63	0,18
Neutra	2,17±1,97	1,45±1,79	1,78±1,95	0,30
Triste	3,00±3,70	1,95±2,01	2,37±2,09	0,66
Tempo de Resposta (ms)*				
Raiva	3056±1840	3037±1856	2696±0971	0,91
Medo	3091±1160	3266±1459	2937±1429	0,49
Feliz	2303±0673	2055±0681	1791±0278	0,01*
Neutra	3065±1500	3410±1296	3212±1676	0,56
Triste	2574±1201	2897±1088	2518±0921	0,35

*milissegundos

4.4 DISCRIMINAÇÃO DE EMOÇÕES

Não houve diferença estatisticamente significativa no número de respostas corretas e no tempo médio de resposta para o subteste de discriminação de emoções entre os 3 grupos (Tabela 3). Pacientes com TB apresentaram menor número de respostas corretas para emoções do tipo felicidade do que parentes saudáveis e controles saudáveis, mas essa diferença apenas aproximou-se do limiar de significância estatística ($p = 0,06$).

Tabela 4 - Resultados obtidos na aplicação da Bateria PENNCNP no subteste de discriminação de emoções no grupo de pacientes, grupo de parentes e grupo controle

	Pacientes (Média-DP)	Parentes (Média-DP)	Controles (Média-DP)	Valor de p
Corretas				
Feliz	7,91±3,69	10,40±3,69	9,92±3,52	0,06
Triste	11,34±3,48	11,68±4,08	12,14±2,89	0,73
Tempo de Resposta (ms*)				
Feliz	6197±2568	5869±2445	6386±2615	0,65
Triste	5029±2309	5278±2096	5026±1511	0,71

*ms: milissegundos

4.5 ACUIDADE EMOCIONAL

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos no número de respostas corretas no subtteste de Acuidade Emocional (Tabela 4). No entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos para o tempo de resposta para a emoção muito feliz ($p = 0,04$).

Tabela 5 - Resultados obtidos na aplicação da Bateria PENNCNP no subtteste de acuidade emocional no grupo de pacientes, grupo de parentes e grupo controle

	Paciente (Média-DP)	Parentes (Média-DP)	Controles (Média-DP)	Valor de p
Corretas				
Muito Feliz	4,13±1,25	4,22±1,15	3,70±1,06	0,23
Muito Triste	3,21±0,95	2,68±1,24	3,11±1,50	0,33
Tempo de Resposta (ms*)				
Muito Feliz	2639±0853	2617±1658	1959±0,507	0,04*
Muito Triste	3994±2313	3212±1403	2706±0,852	0,10

*milissegundos

Pacientes com TB apresentaram maior tempo de resposta para emoção do tipo muito feliz, parentes saudáveis apresentaram tempo de resposta intermediário, e controles saudáveis menor tempo de resposta.

O teste de comparação aos pares para a emoção de muito feliz mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com TB e controles saudáveis ($p = 0,001$), mas não entre pacientes com TB e parentes saudáveis ($p = 0,231$) ou entre parentes saudáveis e controles saudáveis ($p = 0,238$).

5 Discussão

Esta pesquisa teve como objetivo investigar a função cognitiva de reconhecimento de emoções faciais em pacientes adultos portadores de TB e em seus parentes de primeiro grau saudáveis, na tentativa de identificar se o reconhecimento de emoções faciais seria um candidato a endofenótipo para o TB.

Trata-se do primeiro estudo realizado no Brasil a comparar o desempenho em reconhecimento de emoções em faces nos pacientes portadores de TB tipo I comparados aos seus parentes de primeiro grau saudáveis e a controles saudáveis.

Nossos resultados sugerem que pacientes com TB, parentes de primeiro grau saudáveis desses pacientes com TB, e controles saudáveis não diferem essencialmente em sua performance em testes de reconhecimento de emoções faciais. Para a maioria das emoções, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos na performance das tarefas de reconhecimento de emoções, discriminação de emoções, e acuidade emocional. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos no número de respostas corretas para as emoções de medo, e no tempo médio para a resposta da emoção felicidade no subteste de reconhecimento de emoções.

A instrução para esta tarefa era que o sujeito observasse uma face expressando uma emoção e escolhesse entre as seguintes respostas: medo, raiva, feliz, triste e neutro.

Nossos resultados de dificuldades no reconhecimento de emoções tipo medo e ausência de dificuldade no reconhecimento de outras emoções são consistentes com estudos descritos na literatura (Lembke; Ketter, 2002; Rocca et al., 2009). Yurgelun-Todd et al. (2000) relataram que os pacientes demonstraram dificuldade no reconhecimento da emoção de medo mas não tiveram dificuldade para reconhecer a emoção de felicidade. Em estudo de Venn et al. (2000) e de Martino et al. (2011), pacientes também apresentaram dificuldade no reconhecimento de emoção de medo mas não de outras emoções, incluindo (felicidade, surpresa, tristeza, raiva e nojo). Assim como no presente estudo, os achados acima foram descritos em pacientes em eutimia (Venn et al., 2000; Martino et al., 2011), o que sugere que a dificuldade no reconhecimento de emoções do tipo medo possa ser um traço do TB, isto é, presente no TB mesmo na ausência de alterações de humor.

No presente estudo os pacientes precisaram de mais tempo para reconhecer a emoção de tipo felicidade, embora não tenha havido diferença no número de respostas corretas para tal emoção. Esse resultado é parcialmente consistente com o estudo de Malhi et al. (2007) que, com o objetivo de determinar as respostas neuronais no reconhecimento das emoções de medo e nojo, avaliaram 10 pacientes TB I femininas e 10 controles saudáveis. Usaram um programa computadorizado com teclas de

respostas específicas. O resultado mostrou que os dois grupos foram igualmente precisos na identificação das expressões mas o grupo de pacientes foram mais lentos para a identificação das emoções de medo e nojo.

É possível observar que tais resultados não podem ter sido causados pelo uso da medicação, uma vez que o tempo de resposta aumentado foi somente para a emoção de felicidade. Se o aumento no tempo de resposta fosse devido à lentificação psicomotora, causada pelo transtorno em si ou por medicação, esperaríamos um aumento generalizado no tempo de resposta. Nossos resultados sugerem que pode tratar-se apenas de uma dificuldade específica no reconhecimento da emoção felicidade.

Nossos resultados são parcialmente consistentes com o único estudo com pacientes TB adultos que compararam parentes de primeiro grau dos pacientes a controles saudáveis em tarefa de reconhecimento de emoções (Seidel et al., 2012). Neste estudo, os pacientes apresentaram uma maior precisão no reconhecimento da emoção felicidade e maior lentificação no reconhecimento da emoção medo em comparação ao grupo controle. No presente estudo, houve diferença estatisticamente significativa para o número de respostas para o reconhecimento da emoção de medo, mas não houve maior precisão para reconhecer emoção de felicidade (uma vez que o grupo de pacientes necessitou de mais tempo para reconhecer tal emoção. A diferença entre nossos achados pode ser devido às características da amostra em relação ao tipo de transtorno, uma vez que estudo prévio relata

um desempenho reduzido em TB I e não em TB II em comparação ao grupo controle na tarefa de reconhecimento de emoções (Derntl et al., 2009).

A dificuldade no reconhecimento de face de medo é vista como uma relação que existe entre um teor negativo que acompanha o humor do paciente (Venn et al., 2004) ou pode estar relacionada com as experiências passadas, tal como períodos de depressão, períodos de mania ou internações (Malhi et al., 2007). Em contrapartida, Fox et al. (2000) relatam que a detecção rápida de perigo tem valor adaptativo, ou seja, é importante conseguir discriminar e com maior eficiência quando alguém está expressando medo ou raiva e que não é necessário uma identificação imediata quando a expressão é de felicidade.

No estudo destes autores, com alunos de graduação, foi verificado que estes alunos reconheciam mais rapidamente uma face expressando medo ou raiva entre outras do que quando tinham que encontrar uma face expressando felicidade. A detecção de uma ameaça é mais rápida ou eficiente do que a detecção de outras expressões emocionais positivas (Fox e cols., 2000).

Pensando que o reconhecimento da emoção medo tem valor adaptativo, e que os pacientes com TB apresentam déficits no reconhecimento de tal emoção, é possível explorar esses resultados por meio de tarefas de Teoria da Mente (ToM) pois, considera-se que as dificuldades globais em outros aspectos cognitivos presentes nos pacientes com TB, podem levar a um rebaixamento da capacidade de reconhecer o

estado mental de outras pessoas e mentalizar estados emocionais, o que pode dificultar o reconhecimento de emoções (Bora et al., 2009).

Houve uma diferença estatisticamente significativa para tempo de resposta no reconhecimento de emoções de felicidade. Pacientes com TB apresentaram maior tempo de resposta, parentes apresentaram tempo intermediário, e controles apresentaram os menores tempos de resposta. É interessante observar que os pacientes conseguiram identificar corretamente as faces de felicidade, apesar do tempo maior requerido para fazê-lo. Em um estudo no qual os pacientes conseguiram discriminar tão bem quanto os controles a emoção de medo, os pacientes garantiram a precisão da resposta às custas de um tempo maior na análise da face (Malhi et al., 2007).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos no número de respostas falso positivo para nenhuma das emoções testadas (felicidade, raiva, medo, e tristeza). O resultado da tarefa nos daria o valor de tendência de confusão. Nossos resultados não são consistentes com os estudos de Derntl et al. (2009) e nem com o estudo de Hoernagl et al. (2011) pois, diferentes dos resultados apresentados pelos autores, nossos pacientes com TB não confundiram uma emoção por outra.

Os resultados obtidos no teste de discriminação de emoções mostram que não houve diferença estatística entre os três grupos para o reconhecimento das emoções de felicidade e tristeza. Neste subteste, o sujeito teria que olhar para duas faces de uma mesma pessoa que

representa a mesma emoção (felicidade ou tristeza) e deveria discriminar qual face está mais expressiva.

A instrução é que o sujeito escolha qual das duas faces está mais feliz ou mais triste, ou ainda se ele acha que ambas estão iguais. A hipótese para este achado é que por se tratar da mesma emoção, fica mais fácil discriminar a pista no rosto que faz a expressão estar mais intensa ou menos intensa. Seria possível imaginar que não haveria possibilidade de confundir com outra emoção por tratar-se apenas da análise de uma mesma emoção. Porém, esse dado difere de Benito et al. (2013) que relataram dificuldades gerais nos pacientes em tarefa de discriminação de emoções quando comparados ao grupo controle. Os dois estudos se diferem também tanto em relação aos instrumentos usados na avaliação quanto na característica clínica da amostra. Benito et al. (2013) avaliaram pacientes TB tipo I e II, enquanto no nosso estudo avaliamos apenas TB tipo I.

No teste de acuidade emocional os resultados sugerem que não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos no número de respostas corretas. Porém, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos para o tempo de resposta para o reconhecimento da emoção muito feliz.

Resultado semelhante em relação ao grupo de pacientes foi encontrado no estudo de Seidel et al. (2012), quando avaliaram 21 pacientes TB tipo I eutímicos, 21 parentes de primeiro grau desses pacientes e 21 controles com o objetivo de esclarecer se as habilidades empáticas podem servir como um endofenótipo para o TB. Usaram uma bateria de testes

compostas por reconhecimento de emoções e discriminação de idade, tomada de perspectiva emocional, responsividade afetiva e questionário de empatia. Os resultados mostraram a capacidade de reconhecimento de emoções reduzida em pacientes e em seus parentes, com tempo de reação mais longo que o grupo controle. No entanto, nosso estudo diferiu quanto à performance dos parentes, que ficou mais próxima daquela observada no grupo controle.

É importante relatar também que no estudo de Seidel et al. (2012) havia dez pacientes TB do tipo I e onze pacientes eram TB do tipo II, ou seja, a população investigada difere da população do nosso estudo.

Nosso estudo também difere do estudo de Seidel et al. (2012) em relação à média de idade da amostra, os pacientes com média de 46 anos; parentes 38 e controles 41,67. Nossos pacientes eram mais jovens, com média de idade 37,7 anos, o que nos faz pensarmos que tínhamos uma amostra menos prejudicada clinicamente, ou seja, menos anos de doença. Esse dado nos faz teorizar que a nossa amostra estava mais preservado cognitivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de parentes saudáveis e controles saudáveis para nenhuma das tarefas de reconhecimento de emoções faciais. Isso diferente da hipótese desse estudo. O único estudo na literatura que comparou parentes adultos de pacientes com TB também não achou diferenças estatisticamente significativas em tarefas de reconhecimento de emoções em parentes de pacientes com TB comparados a controles saudáveis (Seidel et al., 2012).

Por outro lado, nossos resultados são diferentes de Brotman et al., 2008a e Brotman et al., 2008b, que acharam dificuldades em tarefas de reconhecimento de emoções em crianças e adolescentes que eram parentes de primeiro grau de pacientes com TB. Talvez esses resultados do presente estudo e dos de Brotman et al., 2008a e 2008b, não sejam diretamente comparáveis porque os testes de reconhecimento de emoções utilizados por eles são diferentes dos nossos. A diferença de média de idade entre os participantes da amostra, e as comorbidades tais como, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno opositor desafiador (TOD) e transtorno de conduta (TD) no grupo de pacientes podem ser também outra explicação; parentes de pacientes com TB podem apresentar dificuldades no reconhecimento de emoções na infância e adolescência, e essas dificuldades se esvanecem com o amadurecimento. Uma outra explicação para nossos achados negativos é que nossa amostra foi de tamanho pequeno, e não podemos afastar erros tipo I ou erros tipo II. Pode ser que o tamanho de efeito de uma real diferença em reconhecimento de emoções entre parentes saudáveis de pacientes com TB e controles saudáveis seja muito pequeno e necessite de uma amostra maior para ser demonstrado. Por outro lado, nossos resultados sugerem que parentes de pacientes com TB tipo I não apresentam déficits no reconhecimento de emoções faciais, e talvez essa tarefa cognitiva não seja um candidato a endofenótipo para o TB tipo I.

Alguns pontos fortes deste estudo devem ser mencionados. A seleção de sujeitos no nosso estudo foi cuidadosa para contornar possíveis fatores

de confusão com relação a idade, gênero, escolaridade e quociente intelectual. Diversos estudos mostram que o reconhecimento de emoções faciais pode sofrer influência de variáveis como idade (Orgeta; Phillips, 2008; Williams e cols., 2009; West e cols., 2012) e gênero (Williams e cols., 2009). A performance no teste neuropsicológico pode também sofrer influência de grau de escolaridade e de quociente intelectual. No presente estudo, a distribuição destas quatro variáveis foi razoavelmente bem equilibrada, o que diminui a chance de que alguma dessas variáveis possa estar influenciando os resultados.

O critério de eutimia, que foi uma preocupação importante em termos de controle deste estudo, foi cuidadosamente determinado seguindo a pontuação nas escalas de *Hamilton* para Depressão (Hamilton, 1960) e *Young* para Mania (Young e cols., 1978). Além do mais, para participar da avaliação, o paciente precisava permanecer eutímico, de acordo com critérios do DSM-IV, por um período de no mínimo oito semanas. Dessa forma, tentamos controlar um potencial efeito confundidor do estado de humor na performance cognitiva dos participantes da pesquisa.

Existe um volume considerável de evidências sobre déficits no reconhecimento de emoções no TB em estudos com amostras de pacientes com sintomatologia depressiva ou maníaca (Murphy e cols., 1999; Lembke; Ketter, 2002; Lennox e cols., 2004; Rocca; Lafer, 2006). Entretanto, mesmo pacientes eutímicos tendem a apresentar dificuldades no reconhecimento de emoções quando comparados a controles saudáveis (Harmer e cols., 2002; Lembke; Ketter, 2002; Rocca; Lafer, 2006; Mercer; Bezerra, 2012).

Obviamente, nosso objetivo primário não era investigar o efeito de estado de humor no reconhecimento de emoções no TB. Nossa preocupação com o estado de humor foi apenas para diminuir a possível influência de variações no reconhecimento de emoções na presença de sintomatologia depressiva ou maníaca. É importante lembrar que, nos poucos estudos sobre reconhecimento de emoções em pacientes com TB e em parentes de primeiro grau (Brotman e cols., 2008a, Brotman e cols., 2008b, Seidel e cols. 2012), a eutimia como critério de inclusão foi considerado em apenas um (Seidel e cols., 2012).

5.1 LIMITAÇÕES

Este estudo tem várias limitações. Trata-se de um estudo transversal, e inferências acerca de causalidades não podem ser feitas. Isso é mais importante se considerarmos que o endofenótipo é um potencial marcador de risco ou vulnerabilidade para uma doença.

No presente estudo, nós decidimos também avaliar apenas parentes de primeiro grau saudáveis de pacientes com TB (isto é, parentes que nunca haviam apresentado qualquer transtorno psiquiátrico na vida). Nós pretendíamos assim, evitar um potencial fator de confusão em estudos semelhantes com indivíduos em risco, que é o de incluir parentes que sofrem ou sofreram de outro transtorno psiquiátrico que não o TB (como por exemplo, transtorno depressivo maior ou transtornos de ansiedade). A presença destes transtornos poderia ser um fator de confusão e influenciar

os achados. Isso ainda é mais importante em um estudo do tipo transversal, onde relações de causalidade e temporalidade não podem ser feitas. No entanto, ao selecionarmos parentes saudáveis pode ser que tenhamos selecionado parentes com alto grau de resiliência, ou que potencialmente não tenham herdado fatores de vulnerabilidade necessários para desenvolver o TB. Um estudo prospectivo seria mais adequado para avaliar em que extensão qualquer potencial endofenótipo diferencia quem vai desenvolver ou não TB entre os parentes estudados.

Além disso, considerando o fato de que toda pesquisa tem como objetivo generalizar o resultado, quanto maior a amostra maior será a precisão do resultado. Nossa amostra foi pequena e erros do tipo I, que é, rejeitar a hipótese nula e esta ser verdadeira, ou II que é, aceitar a hipótese nula e esta ser falsa não podem ser descartados. Além disso, como se trata de um estudo piloto, optamos por não usar correção para múltiplas comparações. Se tivéssemos usado correções para múltiplas comparações, alguns de nossos resultados não seriam estatisticamente significativos. Dessa forma, nossos achados devem ser considerados preliminares e necessitam ser replicados.

É importante observar que a seleção de sujeitos foi dificultada pelos critérios de inclusão e exclusão rigorosos necessários a este tipo de estudo. Por se tratar de um estudo que avaliaria endofenótipo, um dos critérios importantes de inclusão era que o paciente estivesse eufímico por pelos menos 2 meses. Isso dificultou sobremaneira a inclusão de pacientes no estudo. Por exemplo, em alguns casos foi necessário esperar que pacientes

inicialmente triados e que depois entraram em episódios de humor voltassem a entrar no período de recuperação. Por causa disso, houve pacientes que não conseguiram entrar novamente em eutímia pelo tempo necessário e não puderam concluir o estudo. No grupo de parentes de primeiro grau saudáveis, eles precisavam, além de não ter nenhum transtorno psiquiátrico, disponibilizar seu tempo para vir ao hospital para a entrevista clínica e aplicação dos testes. Como a maioria desses parentes trabalha, e são produtivos, era difícil conseguir que eles obtivessem dispensa do trabalho para participar do estudo.

Entre outras limitações, citamos também o fato de termos visto apenas as emoções consideradas básicas (felicidade, tristeza, medo, raiva e neutra) e não termos vistos outras emoções como, nojo ou surpresa. Há estudos prévios mostrando que pacientes com TB apresentam dificuldades no reconhecimento destas emoções (Derntl et al., 2009; Hoerthagl et al., 2011).

Considerando que a dificuldade no reconhecimento de emoções pode afetar o desempenho das habilidades sociais destes indivíduos, é necessário que estudos futuros possam considerar esta dificuldade em programas de reabilitação, bem como aprofundar a pesquisa correlacionando medidas de reconhecimento de emoções com outras medidas cognitivas que possam influenciar na precisão das respostas, como por exemplo, a atenção.

5.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectivas de estudos futuros, consideramos que estudos com amostras maiores, respeitando o mesmo cuidado e rigor na seleção dos sujeitos, são necessários para investigar se dificuldades no reconhecimento de emoções são candidatos a endofenótipos para o TB, incluindo a investigação de outras emoções, como nojo e desgosto.

Estudos adicionais investigando a associação entre tarefas de reconhecimento de emoções com provas cognitivas que avaliam função visual, tempo de reação e flexibilidade mental são também necessários para aprofundar o entendimento na tarefa de reconhecimento de emoções, buscando entender como outros aspectos neurocognitivos podem interferir no processo de informações de cunho emocional.

Estudos que verifiquem a associação de tarefas de reconhecimento de emoções com medidas de cognição social, tais como tarefas que avaliem Teoria da Mente ou habilidades sociais também podem ser realizados para verificar se o reconhecimento de emoções faciais se traduz em déficits sociais percebidos em pacientes com TB e em seus parentes.

6 Conclusões

Tendo em vista que o objetivo deste estudo foi investigar a presença de déficits no reconhecimento de emoções em pacientes com TB na fase eutímica, em parentes de primeiro grau saudáveis de pacientes com TB, e em controles saudáveis, nossos resultados sugerem que:

- a) Houve diferença estatisticamente significativa no número de respostas corretas para a emoção medo em tarefa de reconhecimento de emoções entre pacientes com TB tipo I, seus parentes de primeiro grau saudáveis e controles saudáveis. Parentes de primeiro grau saudáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados a controles saudáveis.

- b) Não houve diferença estatisticamente significativa no número de respostas falso positivas em tarefas de reconhecimento de emoções, discriminação de emoções e acuidade emocional entre pacientes com TB tipo I, seus parentes de primeiro grau saudáveis e controles saudáveis.

-
- c) Houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos no tempo de resposta para emoções do tipo felicidade nas tarefas de reconhecimento de emoções, e acuidade emocional. Pacientes com TB apresentaram maior tempo de resposta do que parentes saudáveis e controles saudáveis. Essa diferença foi estatisticamente significativa. Parentes de primeiro grau saudáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados a controles em tempo de resposta para reconhecimento de emoções.
- d) Distúrbios no reconhecimento de emoções podem não ser candidatos a endofenótipo para TB tipo I eutímicos.
- e) Devido ao tamanho reduzido da amostra e ao número elevado de comparações, não é possível descartar a existência de erros tipo I e II. Uma amostra maior pode confirmar os achados e explorar a possibilidade de prejuízo em reconhecimento de outras emoções.

7 Anexos

ANEXO A - APROVAÇÃO DA CAPPesq DA DIRETORIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13/07/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0415/11**, intitulado: "**DÉFICITS NO RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES COMO CANDIDATO A ENDOFENÓTIPO NO TRANSTORNO BIPOLAR – UM ESTUDO PILOTO**" apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Fabiano Gonçalves Nery**

Pesquisador (a) Executante: **Francy de Brito Ferreira Fernandes**

CAPPesq, 18 de Julho de 2011

Recebido: 21/07/11, 18h R
Departamento de Psiquiatria da FMUSP


PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **DÉFICITS NO RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES
COMO CANDIDATO A ENDOFENÓTIPO NO TRANSTORNO BIPOLAR – UM ESTUDO PILOTO.**

PESQUISADOR: FABIANO GONÇALVES NERY

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 108645

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DE PSIQUIATRIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

1 – Desenho do estudo e objetivo (s): O objetivo deste projeto é investigar a presença de déficits no reconhecimento de emoções em pacientes com transtorno bipolar e em seus parentes de primeiro grau saudáveis. Compararemos escores de tarefas de reconhecimento de emoções entre portadores de transtorno bipolar, seus parentes de primeiro grau saudáveis e controles saudáveis, e faremos correlações entre medidas de reconhecimento de emoções com medidas de atenção e controle inibitório, e medidas de cognição e habilidades sociais nos três grupos.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Será feita uma série de atividades (conhecidas como testes neuropsicológicos) para entender como está sua atenção, memória, linguagem e pensamento, que deverá levar cerca de duas horas.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como serão realizados: Depois disso, serão realizadas as mesmas atividades com o grupo de parentes de primeiro grau e em seguida com o grupo controle, ou seja, com pessoas que não tem parentesco com o paciente e nem histórico de transtorno bipolar na família.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos do item 2: Este estudo oferece um risco mínimo para você, que é um possível desconforto, caso não goste das atividades propostas. Caso você sinta qualquer desconforto durante as atividades, faremos uma pausa e apenas continuaremos quando você estiver disposto novamente.

5 – Benefício para o participante: Os resultados irão auxiliar no entendimento do perfil cognitivo e estabelecimento de um protocolo de avaliação do mesmo.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos pelos quais o paciente pode optar: Nenhum, uma vez que esse estudo não inclui procedimentos de diagnóstico ou tratamento.

7 – Garantia de acesso: Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas, em qualquer momento. O pesquisador principal é o Prof. Dr. Fabiano G. Nery, que pode ser encontrado no endereço Rua Ovídio Pires De Campos No. 785 – CEP: 05403-903 - PROMAN– Programa de Transtorno Bipolar , 3º ANDAR Telefone(s) 3069-7928 . Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento na Instituição: Você poderá retirar o consentimento para participação neste estudo a qualquer momento e por qualquer motivo, sem prejuízo de seu atendimento no Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da USP.

9 – **Direito de confiabilidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente:** As informações obtidas neste estudo serão confidenciais, e serão analisadas em conjunto com outros participantes. Os resultados desse estudo serão divulgados em jornais ou eventos científicos, mas nenhum participante terá sua identificação divulgada.

10 – **Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores:** você terá nosso telefone de contato, e poderá perguntar sobre os resultados parciais ou totais dessa pesquisa, se desejar.

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

12 – **Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa:** O material coletado somente será utilizado nessa pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Déficits no reconhecimento de emoções como candidato a endofenótipo no transtorno bipolar – um estudo piloto.**

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

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO C - ESCALA ABREVIADA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER - WASI

WASI

Escala Abreviada de Inteligência Wechsler

VOCABULÁRIO

Regra Inversa: Para todas as idades:

Se o sujeito pontuar 0 ou 1 nos itens 5 ou 6, administrar os itens de 1- 4 (na seqüência crescente:1, 2, 3 e 4)

Idades: 9 – 89:

Havendo escore de 0 ou 1 nos itens 9 ou 10, aplicar itens 5 - 8 inversamente (8, 7, 6, 5)

☛ **Descontinuar:** Após 5 escores consecutivos de 0

Quando interromper: 6 - 8 anos: interromper após o item 30.

9 – 11 anos: interromper após o item 34.

12 – 16 anos: interromper após o item 38.

17 – 89 anos: aplicar todos os itens (observar as outras regras).

Pontuação: itens 1- 4: 0 ou 1 ponto

itens 5 - 42: 0, 1 ou 2 pontos

ITEM	RESPOSTA	Escore (0 ou 1)
1. Peixe		
2. Pá		
3. Mapa		
4. Concha		
6-8 → 5. Camisa		(0, 1, 2)
6. Sapato		
7. Lanterna		
8. Carro		
9-89 → 9. Pássaro		
10. Calendário		
11. Número		
12. Sino		
13. Almoço		
14. Polícia		
15. Férias		
16. Bicho de estimação		

	17. Balão	
	18. Transformar	
	19. Jacaré	
	20. Bicicleta	
	21. Culpar	
	22. Dança	
	23. Propósito	
	24. Entreter	
	25. Famoso	
	26. Revelar	
	27. Década	
	28. Tradição	
	29. Regozijar	
Parar 6-8	30. Entusiástico	
	31. Improvisar	
	32. Impulso	
	33. Pressa	
Parar 9-11	34. Tendência	
	35. Intermitente	
	36. Devoto	
	37. Impertinente	
Parar 12-16	38. Nicho	
	39. Presunçoso	
	40. Formidável	
	41. Ruminar	
	42. Panacéia	

Máximo Escore Total Bruto: 6 - 8 anos: 56 pontos
 9 - 11 anos: 64 pontos
 12 - 16 anos: 72 pontos
 17 - 89 anos: 80 pontos

**Escore Total
Bruto**

MATRIZ DE RACIOCÍNIO

Começar: 6 - 8 anos: item 1
 9 - 11 anos: item 5
 12 - 44 anos: item 7
 45 - 79 anos: item 5
 80 - 89 anos: item 1

Regra Reversa: 9 - 11 anos e 45 - 79 anos: Se o sujeito pontuar 0 nos itens 5 ou 6, administrar os itens de 1- 4 inversamente (4, 3, 2 e 1)
12 - 44 anos: Havendo escore de 0 ou 1 nos itens 7 ou 8, aplicar itens 1 - 6 inversamente (6, 5, 4, 3, 2, 1)

Descontinuar: 4 pontuações de 0 consecutivas ou 4 escores de 0 em cinco itens consecutivos.

Pontuação: 0 ou 1 pontos para cada resposta. Não pontuar os exemplos A e B.

Nota: as respostas corretas estão em negrito.
 Administrar os exemplos A-C em todos os sujeitos.

Item	Opções de Respostas (circule uma)	Escore (0 ou 1)
A.	1 2 3 4 5 DK	
B.	1 2 3 4 5 DK	
6-8 e 80-89 →	1 . 1 2 3 4 5 DK	
	2. 1 2 3 4 5 DK	
	3. 1 2 3 4 5 DK	
9-11 e 45-79 →	5 . 1 2 3 4 5 DK	
	6. 1 2 3 4 5 DK	
12-44 →	7 . 1 2 3 4 5 DK	
	8. 1 2 3 4 5 DK	
	9. 1 2 3 4 5 DK	
	10. 1 2 3 4 5 DK	
	11. 1 2 3 4 5 DK	
	12. 1 2 3 4 5 DK	
	13. 1 2 3 4 5 DK	
	14. 1 2 3 4 5 DK	
	15. 1 2 3 4 5 DK	
	16. 1 2 3 4 5 DK	
	17. 1 2 3 4 5 DK	

Item	Opções de Respostas (circule uma)	Escore (0 ou 1)
18.	1 2 3 4 5 DK	
19.	1 2 3 4 5 DK	
20.	1 2 3 4 5 DK	
21.	1 2 3 4 5 DK	
22.	1 2 3 4 5 DK	
23.	1 2 3 4 5 DK	
24.	1 2 3 4 5 DK	
25.	1 2 3 4 5 DK	
26.	1 2 3 4 5 DK	
27.	1 2 3 4 5 DK	
Parar 6-8 e 80-89	1 2 3 4 5 DK	
...	1 2 3 4 5 DK	
30.	1 2 3 4 5 DK	
Parar 9-11 e 45-79	1 2 3 4 5 DK	
...	1 2 3 4 5 DK	
34.	1 2 3 4 5 DK	
35.	1 2 3 4 5 DK	

Escore Bruto Total

Máximo Escore Total Bruto: 6 - 8 anos: 28 pontos
 9 - 11 anos: 32 pontos
 12 - 44 anos: 35 pontos
 45 - 79 anos: 32 pontos
 80-89 anos: 28 pontos

* DK = Don't Know (assinalar quando o paciente responder: Não Sei)

ESCORES DOS SUBTESTES				
Subteste	Bruto	T-Scores	Ponderado	Percentil
Vocabulário				
Matriz de raciocínio				
		Soma do <i>T-score</i> dos 2 subtestes	QI Total Estimado:	
			Percentil QIT:	

8 Referências

American Psychiatry Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV (4th ed). Washington, DC: APA; 1995.

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

Aydemir O, Akkaya C, Uykur B, Erol A. Effect of facial emotion recognition on subjective psychosocial functioning in bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 127: 412-413.

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

Bearden CE, Shih VH, Verde MF, Gitlin M, Sokolski KN, Levander E, Marusak S, Hammen C, Sugar CA, Altshuler LL. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disord*. 2011 Jun; 13(4):323-33.

Benito A, Lahera G, Herrera S, Muncharaz R, Benito G, Liria AF, Montes JM. Os déficits no reconhecimento, identificação e discriminação de emoções faciais em pacientes com transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013 Oct-Dec;35(4):435-8.

Bio DS, Souza MGS, Otaduy MCG, Vieira RM, Moreno RA. The impact of limbic system morphology on facial emotion recognition in bipolar I disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:743-51.

Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, Touloupoulou T, Griffiths TD, Reveley A, Murray R. Executive function and genetic predisposition to schizophrenia--the Maudsley family study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet.* 2008 Apr 5;147(3):285-93.

Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:110-116.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009 Feb;113(1-2):1-20.

Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, Horsey SE, Rich BA, Dickstein DP, Pine DS, Leibenluft E. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2008 Mar;165(3):385-9.

Brotman MA, Skup M, Rich BA, Blair KS, Pine DS, Blair JR, Leibenluft E. Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008b Dec;47(12):1455-61.

Calkins ME, Iacono WG, Ones DS. Eye movement dysfunction in first-degree relatives of patients with schizophrenia: a meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn*. 2008 Dec;68(3):436-61.

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

Derntl B, Seidel EM, Kryspin-Exner I, Hasmann A, Dobmeier M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Br J Clin Psychol*. 2009 Nov;48(Pt 4):363-375.

Ekman P. Darwin, deception and facial expression. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Dec;1000:205-221.

Esperidião-Antônio V, Majeski-Colombo M, Toledo-Monteverde D, Moraes-Martins G, Fernandes JJ, Assis MB, Siqueira-Batista R. Neurobiologia das emoções. *Rev Psiq Clín*. 2008;35(2): 55-65.

Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2004;6:319-322.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Transtorno do Eixo I: Edição para Pacientes (SCID-I/P)*. New York: New York Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 1997.

Fox E, Lester V, Russo R, Bowles RS, Pichler A, Dutton K. Facial expressions of emotions: are angry faces detected more efficiently? *Cogn Emot*. 2000 Jan;14(1):61-92.

Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW Jr, Dassori A, Contreras J, Pacheco A, Lanzagorta N, Nicolini H, Raventós H, Escamilla MA. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):168-77.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 2007.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.

Gur R, Ragland D, Moberg P, Travis H, Turner BA, Bilker W, Kohler L, Steven J, Siegel S, Gur R. Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and Validation in Healthy People. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):766-776.

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

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

Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul;60(2):93-105.

Hoertnagl CM, Muehlbacher M, Biedermann F, Yalcin N, Baumgartner S, Schwitzer G, Deisenhammer EA, Hausmann A, Kemmler G, Benecke C, Hofer A. Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13:537-544.

Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Ko HC, Lu RB. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):547-54.

Kallimani D, Theleritis C, Evdokimidis I, Stefanis NC, Chatzimanolis I, Smyrnis N. The effect of change in clinical state on eye movement dysfunction in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2009 Jan;24(1):17-26.

Kapczinski NS, Martinez-Arán A, Peuker ACWB, Narvaez JCM, Font CT, Pascual EV. Funções cognitivas no transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J (orgs); Rosa AR... [et al]. *Transtorno bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2009.

Kornreich C, Philippot P, Foisy ML, Blairy S, Raynaud E, Dan B, Hess U, Noël X, Pelc I, Verbanck P. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2002 Jul-Aug;37(4):394-400.

Kremen WS, Eisen SA, Tsuang MT, Lyons MJ. Is the Wisconsin Card Sorting Test a useful neurocognitive endophenotype? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jun 5;144B(4):403-6.

Kunz M, Gomes FA, Gazalle FK, Dias VV, Del Porto JA. Fenomenologia do transtorno bipolar: Nomenclatura e curso da doença. In: Kapczinski F, Quevedo J. *Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2009.

Lembke A, Ketter T. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry*. 2002;159:302-304.

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

Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R, Ketter T. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007;9: 345-357.

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

McClure EB, Treland JE, Snow J, Schmajuk M, Dickstein DP, Towbin KE, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Deficits in social cognition and response flexibility in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005 Sep;162(9): 1644-51.

Mercer L, Becerra R. A unique emotional processing profile of euthymic bipolar disorder? A critical review. *J Affect Disord.* 2013 Apr;146(3):295–309.

Michelon L, Cordeiro Q, Vallada H. Genética do transtorno bipolar. In: José Del-Porto A, Del-Porto KO, Grinberg LP [editores]. *Transtorno bipolar: fenomenologia, clínica e terapêutica.* São Paulo: Editora Atheneu; 2010.

Minkel JD, McNealy K, Gianaros PJ, Drabant EM, Gross JJ, Manuck SB, Hariri AR. Sleep quality and neural circuit function supporting emotion regulation. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012 Dec; 2(1):22.

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

Orgeta V, Phillips LH. Effects of age and emotional intensity on the recognition of facial emotion. *Exp Aging Res.* 2008 Jan-Mar;34(1):63-79.

Rocca CC, Lafer B. Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006 Sep;28(3):226-37.

Rocca CC, Heuvel E, Caetano SC, Lafer B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 Jun;31(2):171-80.

Samame' C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:266-280.

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

Schaefer KI, Baumann J, Rich BA, Luckenbaugh DA, Zarate Jr CA. Perception of facial emotion in adults with bipolar or unipolar depression and controls. *J Psychiatr Res.* 2010 Dec;44 (16):1229-35.

Seidel EM, Habel U, Finkelmeyer A, Hasmann A, Dobmeier M, Derntl B. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. *J Psychiatr Res.* 2012 Mar;46(3):382-388.

Shamay-Tsoory S, Harari H, Szepsenwol O, Levkovitz Y. Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009 Winter;21(1):59-67.

SPSS Base 14.0 for Windows User's Guide. SPSS Inc. Chicago, IL; USA, 2005.

Stoyanov DS. The endophenotype project and the validation theory: integration of neurobiology and psychiatry. *Folia Med (Plovdiv).* 2010 Jan-Mar;52(1):18-25.

Suppes T, Dennehy EB. Tradução Marina Fodra. Transtorno bipolar: as mais recentes estratégias de avaliação e tratamento. Porto Alegre: Art Med; 2009.

Szöke A, Schürhoff F, Méary A, Mathieu F, Chevalier F, Trandafir A, Alter C, Roy I, Bellivier F, Leboyer M. Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first-degree relatives and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Jul 5;141B(5):504-12.

Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453-73.

Torres IJ, Defreitas VG, Defreitas CM, Kauer-Sant'anna M, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1234-42.

Tramontina JF, Miranda DM, Filho HCS, Silva MAR. Genética e transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J (orgs); Rosa AR... [et al]. *Transtorno bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2009.

Trivedi JK, Dhyani M, Sharma S, Sinha PK, Singh AP, Tandon R. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: an Indian study. *Cogn Neuropsychiatry*. 2008 Mar;13(2):135-47.

Venn HR, Gray JM, Montagne B, Murray LK, Burt DM, Frigerio E, Perrett DI, Young AH. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004 Aug;6(4):286-293.

Wechsler D. *WAIS-III: administration and scoring manual*. San Antonio: Psychological Corporation; 1997.

West JT, Horning SM, Klebe KJ, Foster SM, Cornwell RE, Perrett D, Burt DM, Davis HP. Age effects on emotion recognition in facial displays: from 20 to 89 years of age. *Exp Aging Res.* 2012;38(2):146-68.

Williams LM, Mathersul D, Palmer DM, Gur RC, Gur RE, Gordon E. Explicit identification and implicit recognition of facial emotions: I. Age effects in males and females across 10 decades. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009 Apr; 31(3):257-77.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978 Nov;133:429-435.

Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WDS, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 2000 Sep;2(3 Pt 2):237-248.