



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

TESE DE DOUTORADO

RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DE HUMOR BIPOLAR

Aline André Rodrigues Wageck

Orientador: Prof. Dr. Maurício Kunz

Co-Orientador: Prof. Dr. Flávio Pereira Kapczinski

Porto Alegre, março de 2017



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

TESE DE DOUTORADO

RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DE HUMOR BIPOLAR

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

Aline André Rodrigues Wageck

Orientador: Prof. Dr. Maurício Kunz

Co-orientador: Prof. Dr. Flávio Pereira Kapczinski

Porto Alegre, março de 2017

CIP - Catalogação na Publicação

André Rodrigues Wageck, Aline
RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DE HUMOR BIPOLAR / Aline André Rodrigues Wageck. --
2017.
93 f.

Orientador: Maurício Kunz.
Coorientador: Flávio Pereira Kapczinski.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Transtorno de Humor Bipolar. 2. Risco
Cardiovascular. 3. Escore de Cálculo Coronariano. I.
Kunz, Maurício, orient. II. Pereira Kapczinski,
Flávio, coorient. III. Título.

À Isabel, minha mãe, quem me deu a vida em seu maior e mais amplo sentido.

Ao João Pedro, meu amor, quem então a tornou completa e realizada.

Meu amor e gratidão.

**“ Diego no conocía la mar.
El padre, Santiago Kovadloff, lo llevó a descubrirla.
Viajaron al sur.
Ella, la mar, estaba más allá de los altos médanos, esperando.
Cuando el niño y su padre alcanzaron por fin aquellas cumbres de arena, después de
mucho caminar, la mar estalló ante sus ojos. Y fue tanta la inmensidad de la mar, y
tanto su fulgor, que el niño quedó mudo de hermosura.
Y cuando por fin consiguió hablar, temblando, tartamudeando, pidió a su padre:
—¡Ayúdame a mirar! ”**

Eduardo Galeano
O livro dos abraços

AGRADECIMENTOS

Aos professores Maurício Kunz e Flávio Kapczinski, meu orientador e co-orientador, pelo incentivo, exemplo e inspiração ao longo desta jornada. Maurício, minha gratidão pelos ensinamentos, pelo carinho, pela paciência e pelas conversas amigas e generosas. Aos professores Felipe Torres e Clarissa Gama, pelo suporte na execução deste trabalho e pelos momentos importantes de ricas discussões.

A todos os colegas do laboratório, em especial à Ellen, minha admiração pela dedicação e carinho com que conduzem seus trabalhos.

Aos bolsistas (hoje residentes de Psiquiatria) Ramiro e Monise, por começarem a trilhar este projeto ao meu lado.

À Dayane, sem a qual não teria sido tão prazeroso tampouco possível este trabalho.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE-HCPA) por viabilizar este projeto.

Aos pacientes e suas famílias, minha gratidão pela confiança e por me ensinarem sobre esperança e amor. Vocês são fonte de inspiração e motivação diárias em minha vida.

Aos meus irmãos, sobrinhos, cunhados, sogros por me incentivarem mesmo sem talvez imaginar o quanto, por me apoiarem e me amarem.

Às amigas queridas e valiosas que me presenteiam constantemente com seu amor, paciência e cuidado, Adriana, Alcina, Aline, Carolina, Gabriela, Márcia, Nathália J., Nathália P. e Stefania.

A minha mãe e ao Moreira, sem vocês este caminho sem dúvida não teria sido concretizado. Vocês me ensinaram a sonhar e a me manter focada, mesmo em momentos menos fáceis. Mãe, foste e és meu maior exemplo de amor, luta e perseverança.

Ao meu amor, João Pedro, por ser meu melhor. Melhor marido, amigo e amor. És o motivo dos meus melhores sorrisos. Obrigada por estar ao meu lado sempre com teu apoio e cuidado.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS -----	7
RESUMO -----	8
ABSTRACT -----	9
1 INTRODUÇÃO -----	11
1.1 Transtorno de Humor Bipolar -----	11
1.1.1 Conceitos Introdutórios -----	11
1.1.2 Estadiamento e Neuroprogressão no Transtorno de Humor Bipolar -----	12
1.2 Transtorno de Humor Bipolar e Risco Cardiovascular -----	14
1.2.1 Estatística e Fatores de Risco Cardiovascular -----	14
1.2.2 Avaliação de Risco Cardiovascular -----	16
2 JUSTIFICATIVA -----	21
3 OBJETIVOS -----	22
3.1 Objetivo Geral -----	22
3.2 Objetivos Específicos -----	22
4 MÉTODOS -----	23
5 RESULTADOS -----	25
5.1 Artigo 1 - Bipolar Disorder: Staging and Neuroprogression -----	25
5.2 Artigo 2 - Cardiovascular risk and bipolar disorder: factors associated with a positive Coronary Calcium Score in patients with bipolar disorder type 1 ----	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO -----	61
7 REFERÊNCIAS -----	63
8 ANEXOS -----	71
8.1 ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -----	71
8.2 ANEXO II: Protocolo com Dados Clínicos e Sóciodemográficos -----	74
8.3 ANEXO III: Escala de Hamilton para avaliação de Depressão -----	78
8.4 ANEXO IV: Escala de Young para mania -----	83
8.5 ANEXO V: Escala Breve de Funcionamento -----	89

LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CGI-BP	<i>Clinical Global Impression - Bipolar version</i>
DAC	Doença Aterosclerótica Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DALY	<i>Disability-adjusted Life-years</i>
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4 Edição, do inglês <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECC	Escore de Cálculo Coronariano
FAST	Escala Breve de Funcionamento, do inglês <i>Functioning Assessment Short Test</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Scale</i>
IL	Interleucinas
MESA	<i>Multi-ethnic Study of Atherosclerosis</i>
RCV	Risco Cardiovascular
SCID	Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos de Eixo I (capítulo de transtornos de humor)
THB	Transtorno de Humor Bipolar
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>

RESUMO

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma condição incapacitante e caracterizada pela presença de episódios de humor associados a alterações de cognição e de comportamento. Indivíduos com diagnóstico de THB estão particularmente propensos a múltiplas condições metabólicas. Em uma parcela dos pacientes acometidos pela doença observa-se a neuroprogressão do quadro, com alterações no campo da neuroimagem e de biomarcadores – citocinas inflamatórias, estresse oxidativo e neurotrofinas. Tais fatores parecem também relacionar-se ao aumento do risco cardiovascular (RCV) observado nessa população, visto que a doença cardiovascular (DCV) constitui a principal causa de morte em pacientes com THB. Mesmo conhecendo tal estatística, há escassez de literatura científica abordando avaliação cardiovascular em pacientes bipolares. Dessa forma, a presente tese tem o objetivo de melhorar o entendimento da associação entre neuroprogressão e doença cardiovascular. Para tal, inicialmente conduzimos uma revisão da literatura englobando variáveis associadas ao estadiamento e à neuroprogressão, sobretudo aspectos que se referem a biomarcadores, neuroimagem, cognição, funcionalidade e resposta ao tratamento. Em seguida, foi realizado estudo clínico com o objetivo de avaliar a prevalência de doença aterosclerótica coronariana através do uso do escore de cálcio coronariano (ECC) em pacientes ambulatoriais bipolares tipo 1. Os pacientes incluídos eram bipolares tipo 1, todos eutímicos e tendo assinado o termo de consentimento. Os escores de cálcio foram adquiridos utilizando um scanner Aquilion 64 CXL (Toshiba Medical Systems) e a quantificação realizada através do método de Agatston. Em nosso estudo verificou-se que pacientes com ECC positivo eram mais velhos (média 55.2 anos; $p=0.001$) e tinham uma média maior de internações psiquiátricas prévias (média 4.7; $p=0.04$) quando comparados ao grupo com ECC negativo, além de também haver uma associação positiva entre ECC e número de internações psiquiátricas prévias entre toda a amostra do estudo ($p<0.001$). Nossos resultados sugerem a associação entre idade e maiores escores coronarianos, além da relação entre cálcio coronariano e número de internações psiquiátricas prévias. É possível que este achado relacione-se ao fato de que pacientes em estágios mais avançados da doença tenham maior carga inflamatória que, juntamente com os fatores de risco para DCV, justificaria o aumento do RCV, sugerindo um possível link entre neuroprogressão no THB e aterosclerose coronariana acelerada.

Palavras-chave: Transtorno bipolar. Neuroprogressão. Risco cardiovascular. Escore de cálcio coronariano. Mortalidade cardiovascular. Doença aterosclerótica coronariana.

ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a disabling condition characterized by the presence of mood episodes associated with changes in cognition and behavior. Individuals diagnosed with BD are particularly prone to multiple metabolic conditions. In a portion of the patients affected by the disease the neuroprogression is observed, with alterations in the field of neuroimaging and of biomarkers - inflammatory cytokines, oxidative stress and neurotrophins. These factors also seem to be related to the increased cardiovascular risk (CVR) observed in this population, since cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in patients with BD. Even knowing this statistic, there is a paucity of scientific literature addressing cardiovascular evaluation in bipolar patients. Thus, the present thesis aims to improve the understanding of the association between neuroprogression and cardiovascular disease. To this objective, we initially conducted a literature review encompassing variables associated with staging and neuroprogression, especially aspects that refer to biomarkers, neuroimaging, cognition, functionality and response to treatment. Afterwards, a clinical study was performed to evaluate the prevalence of coronary atherosclerotic disease through the use of coronary calcium score (CCS) in outpatient bipolar type 1 patients. The patients included were diagnosed as BD type 1, all of them euthymic and signed the consent form. Calcium scores were acquired using an Aquilion 64 CXL scanner (Toshiba Medical Systems) and quantification performed using the Agatston method. In our study, patients with CCS positive were older (mean 55.2 years; $p = 0.001$) and had a higher mean of previous psychiatric hospitalizations (mean 4.7, $p = 0.04$) when compared to the CCS negative group, and there was also a positive association between CCS and number of previous psychiatric hospitalizations among the entire study sample ($p < 0.001$).

Our results suggest the association between age and higher coronary scores, as well as the relationship between coronary calcium and the number of previous psychiatric hospitalizations. It is possible that this finding is related to the fact that patients in more advanced stages of the disease have a higher inflammatory load that, together with the risk factors for CVD, would justify the increase of CVR, suggesting a possible link between neuroprogression in BD and accelerated coronary atherosclerosis.

Keywords: Bipolar disorder. Neuroprogression. Cardiovascular risk. Coronary calcium score. Cardiovascular mortality. Coronary atherosclerotic disease.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Risco cardiovascular em pacientes com transtorno de humor bipolar: estudo transversal tomográfico do escore de cálcio coronariano”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 24 de março de 2017. O material é dividido em seis partes, na ordem que segue:

1. Introdução
2. Justificativa
3. Objetivos
4. Métodos
5. Resultados

Artigo 1 - Bipolar Disorder: Staging and Neuroprogression

Artigo 2 - Cardiovascular risk and bipolar disorder: factors associated with a positive Coronary Calcium Score in patients with bipolar disorder type 1.

6. Considerações finais e Conclusão

Apresentado nos anexos documentos de apoio, incluindo escalas psiquiátricas utilizadas, termo de consentimento, protocolo com dados sociodemográficos.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno de Humor Bipolar

1.1.1 Conceitos Introdutórios

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) configura uma patologia psiquiátrica crônica e incapacitante, de etiologia complexa e multifatorial¹, com uma prevalência na população mundial estimada em cerca de 2%² e de 0,7% na população de Porto Alegre, Rio Grande do Sul³. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, entretanto a média de início da doença é 18 anos de idade, afetando igualmente pessoas do sexo masculino e feminino^{4,5}. Até 70%⁶ dos pacientes diagnosticados bipolares podem apresentar outras comorbidades psiquiátricas como, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Obsessivo Compulsivo e abuso de substâncias, por exemplo⁵. O risco de suicídio situa-se em até quinze vezes mais quando comparado à população geral⁴, sendo as taxas de suicídio consumado de 7.8% em homens e 4.9% em mulheres⁷.

É caracterizado pela presença de episódios de humor, depressão e mania, associados a alterações de cognição e de comportamento, intercalados por períodos de eutimia em que há remissão dos sintomas de humor^{8,9}. Apesar dos avanços relacionados à terapêutica os pacientes com THB, mesmo não estando na fase aguda dos episódios, apresentam sintomas residuais, tais como déficits cognitivos, prejuízo funcional e sofrimento do indivíduo afetado, comprometendo as esferas de vida social, familiar e profissional¹⁰.

O THB está entre as condições médicas mais incapacitantes, ocupando a quarta posição à nível mundial de anos de vida corrigidos pela incapacidade (do inglês DALY's, disability-adjusted life years)¹¹, relacionando-se a elevados custos em saúde^{12,13}.

1.1.2 Estadiamento e Neuroprogressão no Transtorno de Humor Bipolar

Em 1921, Kraepelin descreveu o curso acelerado e progressivo da então chamada doença maníaco-depressiva, quando esta não devidamente tratada¹⁴. Em 1992, Post propiciou um melhor entendimento quanto à possível natureza fisiopatológica da progressão do THB¹⁵. Através da hipótese postulada de *kindling*, argumentou que seria necessário um estressor para que os episódios de humor fossem deflagrados ou tivessem recorrências, mas ponderou que episódios sucessivos requereriam menos estressores externos e tenderiam a ocorrer mais de maneira espontânea e com intervalos cada vez menores^{15,16}. Destacou também que além do papel dos estressores externos haveria uma vulnerabilidade aumentada à recorrência dos episódios relacionada ao próprio número de episódios prévios, sendo esse um fator predisponente independente.

O termo neuroprogressão conceitualmente compreende uma reorganização patológica do cérebro, paralelamente à ocorrência de uma deterioração clínica e funcional no curso da doença¹⁷. Associado a alterações neuroanatômicas, também são observadas alterações em biomarcadores relacionados à inflamação, ao estresse oxidativo e as neurotrofinas. Nem todos os pacientes os quais têm o THB diagnosticado necessariamente apresentarão curso acelerado da doença.

O curso neuroprogressivo refere-se à parcela de pacientes a qual apresentará maior frequência de episódios de humor ou refratariedade ao tratamento ou prejuízo neurocognitivo/funcional ou tentativas de suicídio¹⁸. Visto que a apresentação da doença é bastante heterogênea e amplamente variável, torna-se importante predizer o perfil de pacientes que tenderão a evoluir de maneira mais acelerada, para que então se otimize o tratamento instituído. Os fatores associados a neuroprogressão no THB constituem episódios maníacos de humor, comorbidades psiquiátricas e clínicas e trauma precoce¹⁷.

A partir da concepção do THB como doença crônica, de caráter evolutivo e com apresentação amplamente variável, requerendo dessa forma diferentes abordagens terapêuticas, modelos teóricos de estadiamento clínico foram propostos. A ideia de estadiar uma patologia há muito tempo é reconhecida no campo da medicina^{19,20,21,22}, embora em psiquiatria apenas mais recentemente tenha começado a ser desenvolvida^{19,23}. A justificativa de aplicar modelos de estadiamento no THB recai sobre o fato que diferentes estágios da doença demandam distintas abordagens terapêuticas, em concordância com as mudanças fisiológicas, estruturais e sintomáticas de cada estágio.

Em 1993, Fava e Kellner propuseram um modelo de estadiamento em psiquiatria²⁴, sendo em 2007 apresentado por McGorry²⁵ e colaboradores um novo modelo para transtornos graves e psicóticos. Passando pelo modelo de Berk²⁶, em 2009 Kapczinski e colaboradores aprimoraram esse modelo de estadiamento, sugerindo uma divisão do THB em quatro estágios, além de um estágio inicial latente²⁷. Isso implica em uma avaliação longitudinal das variáveis clínicas como o número de episódios e os sintomas sub-sindrômicos, bem como a avaliação de neurocognição e de biomarcadores no período interepisódio. No estágio I os pacientes não apresentam prejuízos no funcionamento cognitivo, enquanto que no estágio II estes são transitórios. Nos estágios III e IV as alterações adquirem características permanentes, sendo que no estágio IV constata-se importante prejuízo funcional, com perda da autonomia e a necessidade de suporte de um cuidador.

Com a evolução dos estágios há alterações em biomarcadores como o aumento de marcadores pró-inflamatórios e do estresse oxidativo e uma diminuição de neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)^{27,28,29}. Biomarcadores são substâncias que podem ser medidas no sangue periférico indicando o estado alostático do corpo. A alostase comporta os mecanismos compensatórios homeostáticos na regulação dinâmica de agentes estressores, reproduzindo a interação entre centro e periferia^{30,31}. Kapczinski e colaboradores, estudando a associação entre neurotrofinas, marcadores inflamatórios e marcadores de estresse oxidativo, propuseram um modelo para avaliar a carga alostática no THB³². Por tratar-se de um fenômeno complexo, diversos marcadores foram utilizados em conjunto gerando um índice de toxicidade sistêmica no THB. Esse índice apresentou alteração significativa nos pacientes bipolares, incluindo os que estavam eutímicos no momento do estudo, evidenciando o caráter sistêmico dessa patologia³².

A associação entre o THB e inflamação vem sendo cada vez mais destacada. Recentemente, três meta-análises foram publicadas^{33,34,35}. Em um desses estudos, Modabbernia e colaboradores³⁵ mostraram que concentrações de interleucina (IL)-4, IL-6, IL-10, receptor solúvel IL-2, receptor solúvel IL-6, fator α de necrose tumoral (TNF- α), receptor solúvel 1 do TNF alfa e receptor antagonista IL-1 estavam significativamente elevadas quando comparadas a controles saudáveis.

Hatch e colaboradores conduziram um estudo avaliando marcadores inflamatórios, BDNF, espessura da camada íntima da carótida e dilatação fluxo-mediada de 40 adolescentes com diagnóstico de THB e de 20 controles saudáveis³⁶. Foi observado que adolescentes com THB, sintomáticos e assintomáticos, apresentaram maiores níveis de IL-6 quando comparados a controles e em indivíduos sintomáticos níveis mais baixos de BDNF foram associados a

maiores médias de espessura de camada íntima da carótida ($\rho = -0.507$, $P = .037$). Não houve diferenças significativas quando comparada a espessura da camada íntima da carótida ou a dilatação fluxo-mediada entre os dois grupos. Kauer-Sant'Anna e colaboradores evidenciaram que as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e o TNF- α estavam aumentados em estágios precoces (<3 anos de doença) e tardios (>10 anos de doença), enquanto a IL-10 apenas aumentou em estágios iniciais do THB³⁷. Kapczinski e colaboradores demonstraram que quando a concentração de TNF- α era igual ou maior que 20.36 pg/mL, pacientes em estágios tardios da doença podiam ser diferenciados de pacientes em estágios iniciais com acurácia de 91%, sensibilidade e especificidade de 97% e 85%, respectivamente²⁹. Tais achados conduzem à possibilidade do uso desses biomarcadores para distinguir diferentes estágios do THB, podendo tornar-se então marcadores da progressão da doença. De acordo com Brietzke e colaboradores, pacientes em episódio maníaco tinham níveis elevados de IL-2, IL-4 e IL-6 quando comparados a controles, enquanto pacientes em fase depressiva da doença apresentavam apenas aumento da IL-6. Os mesmos autores encontraram que durante períodos de eutímia apenas a IL-4 estava aumentada³⁸.

Estágios iniciais e tardios do THB apresentam diferentes achados biológicos, bem como distintas alterações estruturais neuro-anatômicas. A compreensão dos mecanismos associados a alterações biológicas e alostáticas em diferentes fases da doença possibilita o desenvolvimento de melhores estratégias de prevenção e de tratamento desses pacientes, tornando-se relevante a possível aplicação clínica dos conhecimentos acerca de estadiamento e de neuroprogressão do THB.

1.2 Transtorno de Humor Bipolar e Risco Cardiovascular

1.2.1 Estatística e Fatores de Risco Cardiovascular

O entendimento do transtorno de humor bipolar como doença sistêmica ganha respaldo na mortalidade precoce por causas naturais e na sobrecarga relacionada a doenças clínicas crônicas^{39,40}. Ao serem comparados à população geral, indivíduos com THB apresentam-se mais vulneráveis a desenvolver patologias clínicas de ordem metabólica⁴¹. A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em pacientes com diagnóstico de

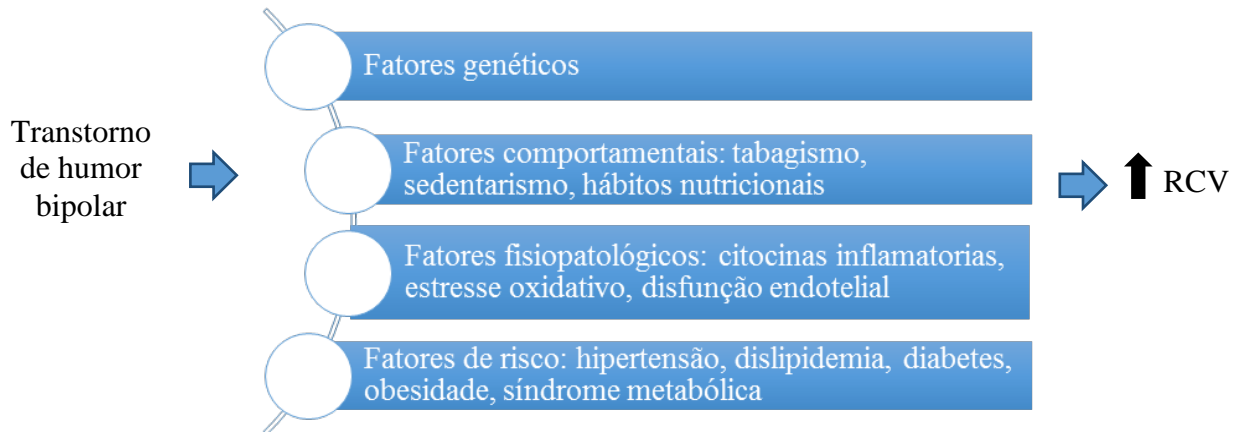
THB, superando o suicídio, acidentes e eventos respiratórios⁴², com taxa de mortalidade de 1.5 a 2.5^{42,43}. Na população norte-americana esses pacientes assumem um risco cinco vezes maior de apresentarem DCV e até quatorze anos antes quando comparados a adultos sem transtornos de humor^{44,45}.

O aumento desse risco envolve complexos e interligados mecanismos fisiopatológicos relacionados a anormalidades inflamatórias e neuro-humorais, por exemplo, hiperatividade simpática e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, inflamação vascular, disfunção endotelial e estresse oxidativo⁴⁶ – Figura 1.

Pacientes com THB ainda compartilham diversos fatores de risco cardiovascular bem estabelecidos. Nesta população são mais prevalentes doenças como dislipidemia⁴⁷, hipertensão arterial sistêmica⁴⁸, obesidade^{49,50} e diabetes mellitus^{48,51}.

Também se observa que esses pacientes tendem a adotar um estilo de vida sedentário e hábitos alimentares menos enriquecidos⁵², além do tabagismo⁵³. Há evidência de que um estado tóxico sistêmico, especialmente no tocante à estresse oxidativo e as citocinas inflamatórias, seja compartilhado pelo THB e essas entidades clínicas, podendo ser responsável em parte por essas comorbidades^{54,55,56}. Ainda, a síndrome metabólica constitui patologia frequentemente diagnosticada em pacientes com THB^{57,39}. A associação entre a síndrome metabólica e o transtorno de humor ainda é de fisiopatologia incerta, sendo especulado o papel dos efeitos adversos de medicamentos antipsicóticos, hábitos de vida pouco saudáveis, suscetibilidade genética e anormalidades neuroendócrinas, imunológicas e inflamatórias⁵⁸. Referente ao uso de medicações antipsicóticas há evidência bidirecional da associação entre THB e sobrepeso/obesidade⁵⁹. Tanto o uso de antipsicóticos de segunda geração, os quais particularmente acarretam significativo ganho de peso, dislipidemia e resistência à insulina⁶⁰, quanto o uso de outros fármacos como Ácido Valpróico, Tioridazina, Clorpromazina, Lítio e antidepressivos serotoninérgicos de longa data⁶¹, também implicando em ganho de peso, constituem variáveis provavelmente associadas ao aumento de RCV.

Figura 1. Fatores associados ao aumento do risco cardiovascular em pacientes com transtorno de humor bipolar



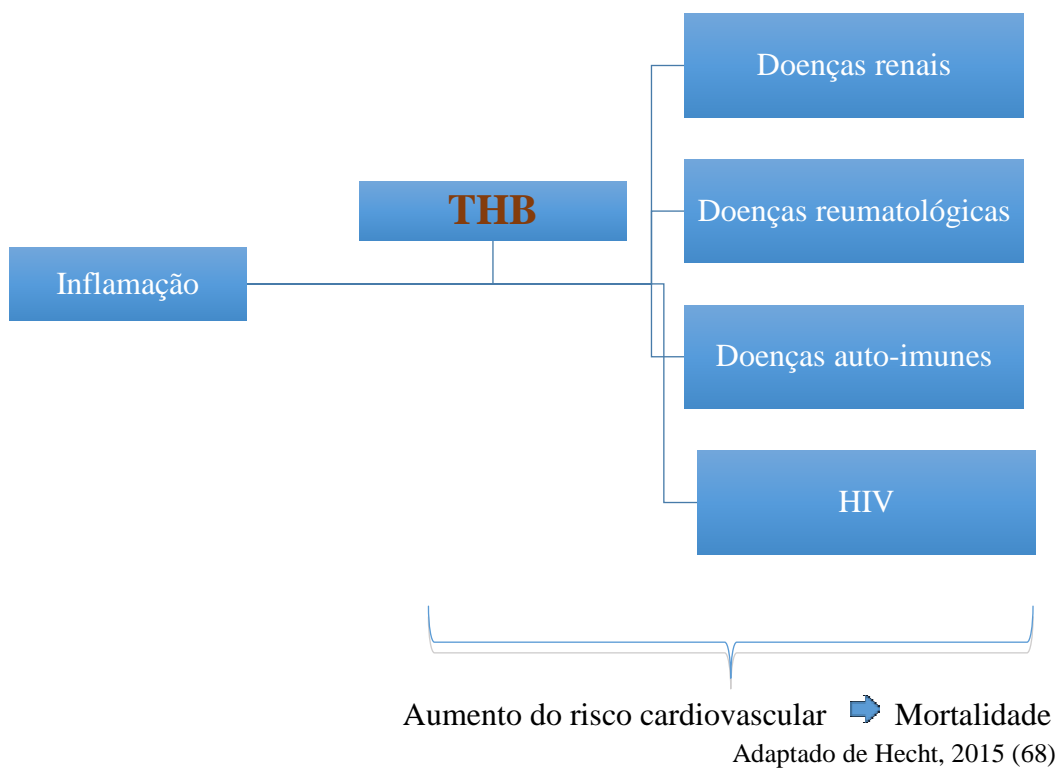
1.2.2 Avaliação de Risco Cardiovascular

O processo de aterosclerose coronariana é multifatorial podendo eventualmente acarretar obstrução ou ruptura da placa e eventos coronarianos agudos. O processo fisiopatológico envolve desde o depósito de lipídios na parede do vaso até disfunção endotelial e contínuas mudanças inflamatórias no interior da camada íntima, implicando na formação da placa aterosclerótica, remodelamento coronariano e eventualmente invasão do lúmen do vaso^{62,63}. A inflamação é parte central desse processo. Variáveis como genética e fatores ambientais influenciam esse processo, somado a fatores de risco para doença arterial coronariana como idade, sexo, tabagismo, diabetes, dislipidemia, hipertensão, entre outros⁶². As calcificações presentes nas artérias coronárias fazem parte do processo aterosclerótico e ocorrem quase que exclusivamente em artérias com aterosclerose, estando ausentes na parede de vasos normais^{64,65,66}. Em suma, a aterosclerose consiste em um processo inflamatório associado à presença de colesterol de baixa densidade (do inglês low density lipoprotein, LDL) nas camadas íntima e média das artérias, acarretando a redução funcional da elasticidade arterial⁶⁷.

Recentemente, o THB entre adolescentes foi incluído na categoria moderada de risco,

o que significa o reconhecimento do THB como condição que predispõe à aterosclerose acelerada⁴⁶. O RCV é considerado elevado e frequentemente a patologia cardiovascular corresponde à principal causa de morte de uma gama de patologias que reservam entre si a inflamação como ponto comum⁶⁸. Pacientes que, mesmo que eventualmente não façam parte da categoria de risco cardiovascular intermediário, possuem evidência suficiente na literatura que justifica a avaliação formal através do uso de escore de cálcio coronariano (ECC), sobretudo em pacientes mais jovens com patologias renais⁶⁹, reumatológicas⁷⁰, autoimunes⁷¹ e vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁷² – Figura 2.

Figura 2. Doenças que apresentam em comum a inflamação acarretando maior risco cardiovascular



Paradoxalmente, admite-se que avaliação do risco cardiovascular na população de pacientes com diagnóstico de THB seja insuficiente⁷³, particularmente devido ao fato de que os métodos tradicionais para avaliação de risco, como o escore de risco de Framingham, possam não ser diretamente aplicáveis a pacientes com doença mental severa⁷⁴. Pacientes com doença mental severa são frequentemente excluídos de *guidelines* de triagem e monitorização de DCV, visto que fazem parte de um grupo específico o qual compreende idade mais precoce, níveis pressóricos mais elevados e maior consumo de tabaco que a população geral^{74,75,76,77}, não correspondendo ao perfil das amostras caracteristicamente incluídas em estudos metodologicamente mais criteriosos.

Há muito poucos estudos envolvendo avaliação cardiovascular utilizando ECC e transtornos psiquiátricos. Recentemente, um estudo avaliou mulheres na meia idade (46 a 59 anos) sem evidência clínica de DCV ou diabetes, identificando associação significativa entre escores de cálcio elevados e sintomas depressivos persistentes⁷⁸. Outro estudo o qual também avaliou mulheres assintomáticas de meia idade sem doença coronariana conhecida, demonstrou associação independente entre depressão maior e calcificação coronariana e aórtica⁷⁹. Apesar de o transtorno de humor bipolar ter sido associado à maior risco cardiovascular do que a depressão maior⁴², não houve a identificação de estudos que tenham mensurado cálcio coronariano em uma amostra de pacientes bipolares.

Para a população geral, um *guideline* do American College of Cardiology/American Heart Association foi recentemente publicado com recomendações quanto à avaliação de risco cardiovascular⁸⁰. A sugestão recaiu no uso de uma equação de coortes agrupadas considerando sexo e raça para predizer risco de um primeiro evento aterosclerótico em 10 anos. Ressaltou que, se após uma avaliação quantitativa de risco ainda houver dúvida quanto ao tratamento a ser instituído, uma avaliação adicional deve ser considerada para a tomada de decisão como, por exemplo, através do uso do escore de cálcio coronário.

Dentre inúmeros métodos de avaliação cardiovascular o escore de cálcio coronariano merece atenção por tratar-se de uma maneira direta e não-invasiva de medir cálcio depositado nas artérias coronárias^{81,82,83}. Define-se calcificação como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 unidades Hounsfield (HU) e área ≥ 3 pixels adjacentes (pelo menos 1 mm²)⁸⁴. O ECC foi originalmente desenvolvido por Agatston e colaboradores em 1990, sendo determinado pelo produto da área da placa calcificada e a densidade máxima da lesão calcificada⁸⁵. Categorias padronizadas para o escore de cálcio foram desenvolvidas a partir de então, sendo o escore zero correspondente à ausência de cálcio nas coronárias e valores a partir de 1 já enquadrados em graus de calcificação - 1 a 10 grau mínimo, 11 a 100

grau leve, 101 a 400 grau moderado, 401 a 1000 grau severo e acima de 1001 grau muito severo. Outra maneira de classificar os escores obtidos é utilizando pontos de corte ajustados para a idade e sexo, através de percentis⁸⁴. Enquanto o percentil zero corresponde à ausência de calcificação, 0 a 25 relaciona-se ao grau mínimo, 26 a 50 grau leve, 51 a 75 grau moderado, 76 a 90 grau severo e acima de 90 muito severo.

O ECC revela-se um forte preditor independente de eventos cardiovasculares, provendo informação prognóstica considerável, superior e adicional frente a métodos clínicos de avaliação de risco⁶⁸. A avaliação de risco oferecida pelo ECC vai além daquela oferecida pelo escore de risco de Framingham, por exemplo, e a populações de diversas etnias⁸⁶, tendo superado fatores de risco clínicos e outros métodos não-invasivos na avaliação de RCV^{87,88,89}. O uso do ECC permite a reestratificação do risco cardiovascular em pacientes classificados como de risco intermediário para faixas de risco baixa ou alta⁹⁰, potencialmente modificando o perfil e a intensidade da abordagem dos fatores de risco⁹¹. Além disso, recomendações internacionais advogam o uso do ECC como ferramenta de rastreamento⁹². Portanto, a avaliação quantitativa do cálcio coronariano com a tomografia computadorizada tem um papel definido na identificação e estratificação de risco da doença arterial coronariana.

Um estudo com 6.110 pacientes assintomáticos, o Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), identificou que homens tiveram escores de cálcio maiores em comparação a mulheres e foi observado que a quantidade e a prevalência de cálcio aumentaram continuamente com o avançar da idade⁹³. Homens caucasianos e hispânicos tiveram escores de cálcio mais elevados, enquanto pacientes da raça negra obtiveram os menores escores quando mais jovens e os chineses quando mais velhos. Já em pacientes do sexo feminino os escores mais elevados foram encontrados em caucasianas e chinesas. Mulheres negras obtiveram escores intermediários, enquanto hispânicas obtiveram escores mais baixo, à exceção de chinesas com idade mais avançada⁹⁴.

Recentemente, foi publicado um estudo de coorte prospectivo, o *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health* (ELSA-Brasil), que teve como objetivo investigar doença cardiovascular subclínica em seis centros distintos no Brasil⁹⁵. Apresentou como hipótese uma distribuição dos escores de cálcio, estratificado por idade, gênero e raça, similar à distribuição observada no estudo MESA. A análise incluiu 3616 indivíduos, destes sendo 54% correspondente ao sexo feminino com média de idade de 50 anos, observando aumento da prevalência e da carga de cálcio coronariano mediante aumento da idade, assim como maior na população do sexo masculino e em indivíduos brancos. Ainda, constatou que quando comparados os resultados do ELSA aos do MESA, os percentis do ECC relacionados ao

ELSA tendiam a ser menores em homens, enquanto em mulheres seriam maiores, superestimando assim resultados de carga coronariana em homens e subestimando na população feminina.

A ausência de calcificações coronarianas tem excelente prognóstico, com baixa incidência de eventos cardiovasculares em 15 anos⁹⁶. Em uma meta-análise que acompanhou 64.873 pacientes durante 4.2 anos, as taxas de eventos coronarianos foram de 0.13% ao ano em 25.903 pacientes com ECC=0 comparada a 1% ao ano em 42.283 pacientes com ECC>0⁹⁷. O ECC não tem a capacidade de detectar placas não-calcificadas, entretanto apenas 5% das síndromes isquêmicas agudas em populações mais jovens e mais velhas ocorrem em decorrência de placas não-calcificadas⁹⁸. Um ECC >0 tem 99% de sensibilidade, 57% de especificidade, 24% de valor preditivo positivo e 99% de valor preditivo negativo para síndrome coronariana aguda, sendo pouco comum que um paciente apresente um ECC=0 estando na iminência de uma síndrome isquêmica aguda⁶⁸.

É sabido então que a partir do ECC pode-se reclassificar risco cardiovascular individual, além de modificar abordagens farmacológicas e medidas preventivas. A capacidade de detectar doença arterial coronariana de maneira não-invasiva, através de um método rápido e reprodutível torna o ECC uma excelente medida de doença aterosclerótica *in vivo*. Ainda assim, embora com todas as evidências acerca do uso do ECC na população geral, em pacientes com diagnóstico de THB não sabemos ainda se o método é capaz de avaliar e estratificar risco de forma acurada como na população isenta de patologia psiquiátrica.

2. JUSTIFICATIVA

Esta tese visa a otimizar a compreensão da associação entre neuroprogressão e doença cardiovascular, além de investigar o risco cardiovascular através da utilização do escore de cálcio coronariano em pacientes ambulatoriais bipolares tipo 1. O embasamento recai no fato que o THB vem sendo associado ao curso crônico de toxicidade inflamatória sistêmica, bem como a eventos cardiovasculares.

A importância da realização desse estudo justifica-se tendo em vista o grande impacto da doença cardiovascular na morbimortalidade de pacientes com THB, sendo aquela a principal causa de mortes nessa população. O maior conhecimento sobre a relação entre o transtorno psiquiátrico, o curso progressivo deste e o comportamento cardiovascular, poderão contribuir para a prevenção de eventos cardiovasculares nesse grupo de pacientes, além de fornecer novos dados acerca da fisiopatologia compartilhada dessas alterações.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Avaliar mecanismos associados à neuroprogressão no THB e à relação com doença cardiovascular.

3.2 Objetivos específicos:

- 3.2.1 Revisar a literatura quanto aos mecanismos da neuroprogressão no THB.
- 3.2.2 Avaliar a prevalência de doença aterosclerótica coronariana através do método de escore de cálcio coronariano em pacientes com diagnóstico de THB tipo 1.
- 3.2.3 Avaliar os fatores de risco cardiovascular associados ao aumento do escore de cálcio coronariano em pacientes bipolares.
- 3.2.4 Verificar se a gravidade da doença apresenta correlação com o escore de cálcio coronariano.
- 3.2.5 Avaliar em qual faixa de percentil encontram-se os pacientes do estudo, tendo como referência os resultados obtidos com a calculadora de cálcio MESA*.

*<https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>

4 MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura abordando a temática neuroprogressão e modelos de estadiamento no THB. Palavras-chave como *staging*, *neuroprogression*, *bipolar disorder* e *allostatic load* foram utilizadas durante a revisão.

Também, conduziu-se um estudo transversal envolvendo pacientes ambulatoriais com diagnóstico de THB tipo 1. Os pacientes foram selecionados por conveniência a partir de um universo que totaliza cerca de 300 pacientes atendidos no Programa de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTAHBI).

O termo de consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos incluídos na pesquisa e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 13-0049). Os indivíduos incluídos na pesquisa foram informados que a qualquer momento da investigação poderiam retirar-se do estudo, bem como receberam informações referentes ao exame tomográfico, como ausência de punção venosa, ausência de contraste e nível de radiação emitida. Ainda, caso diagnosticado um escore de cálcio $>$ ou igual a 400, os médicos assistentes seriam informados, além do acesso ao resultado via prontuário do paciente, para que então pudesse ser dado encaminhamento devido ao serviço médico de referência do paciente.

Dentre os pacientes selecionados constavam como critérios de inclusão estar atualmente em tratamento ambulatorial, ter idade entre 18 e 60 anos (inclusive), preencher os critérios para THB do DSM-IV-TR através da entrevista clínica estruturada (SCID)⁹⁹ e estar em período de eutímia (pontuação menor que 7 nas escalas YMRS e HAM-D) há pelo menos 4 semanas^{100,101}. Pacientes que apresentavam diagnóstico de retardo mental ou demência, doenças autoimunes, inflamatórias ou infecciosas, uso atual de medicamentos que pudessem interferir na resposta imunológica, substâncias psicoativas e gestação/lactação, foram excluídos.

Foram também utilizadas escalas para avaliação de funcionalidade, a Escala Breve de Funcionamento (FAST)¹⁰², bem como a Clinical Global Impression para THB (CGI-BD)¹⁰³. Foi aplicado a cada paciente por um profissional com treinamento específico um protocolo com a avaliação de variáveis clínicas e sociodemográficas. Os dados eram complementados com entrevistas a familiares, abordagem do médico assistente e verificação de prontuário médico sempre que necessário.

Imagens de tomografia computadorizada foram adquiridas para obtenção do escore de cálcio coronário, utilizando um scanner multidetector de 64 fileiras (Aquilion 64 CXL; Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan). Imagens reconstruídas foram revisadas e processadas utilizando uma estação de trabalho - Vitrea; Vital Images, Minnetonka, USA, por um experiente e certificado especialista em imagem cardíaca. O mesmo estava cegado para informações clínicas dos pacientes. O método de Agatston⁸⁵ foi usado para quantificar as calcificações coronarianas e os resultados foram comparados ao banco de dados do MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis).

5 RESULTADOS

ARTIGO 1

Bipolar Disorder: Staging and Neuroprogression

Aceito pela revista *Psychiatria Polska*

(Artigo apresentado na versão em inglês e em concordância quanto à formatação da fonte, referências e figuras, em conformidade com as exigências da revista para submissão)

Aline André Rodrigues^{1,4}, Adriane R Rosa^{1,3}, Maurício Kunz^{1,2}, Bruna Ascoli^{1,4}, Flávio Kapczinski^{1,2*}

1. Laboratory of Molecular Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
2. Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
3. Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
4. Graduate Program in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

*Corresponding author at: Laboratory of Molecular Psychiatry, Centro de Pesquisas Experimentais, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and INCT for Translational Medicine, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail address: flavio.kapczinski@gmail.com

Abstract

In bipolar disorder illness progression has been associated with a higher number of mood episodes and hospitalizations, poorer response to treatment, and more severe cognitive and functional impairment. This supports the notion of the use of staging models in this illness. The value of staging models has long been recognized in many medical and malignant conditions. Staging models rely on the fact that different interventions may suit different stages of the disorder, and that better outcomes can be obtained if interventions are implemented earlier in the course of illness. Thus, treatment planning would benefit from the assessment of cognition, functioning and comorbidities. Staging may offer a means to refine treatment options, and most importantly, to establish a more precise diagnosis. Moreover, staging could have utility as course specifier and may guide treatment planning and better information to patients and their family members of what could be expected in terms of prognosis. The present study reviews the clinical and biological basis of the concept of illness progression in bipolar disorder.

Introduction

Bipolar disorder is a severe, recurrent mental and a major public health problem¹. According to data published by the World Health Organization (WHO), bipolar disorder ranks sixth among conditions causing the greatest disability, defined as lost working years due to disability in young adults⁸⁶. Moreover, patients with bipolar disorder may show difficulties in order functioning areas such as interpersonal relationships⁷, finance, cognition, and autonomy^{2,8,9}.

The progression of bipolar disorder is frequently associated with a higher number of episodes^{11,12,13}, subclinical symptoms in the interepisodic period^{87,88}, higher rates of comorbidities¹⁵, increased risk for suicide¹⁶, higher number of hospital admissions¹⁷ and poorer response to treatment¹³. Also, several studies have shown a strong association between number of mood episodes and unfavorable clinical outcomes, especially cognitive and functional impairment^{67,89}. From a different standpoint, however, the course of bipolar

disorder is considerably heterogeneous: while some patients recover well even after several episodes, others show increased illness severity from the onset of symptoms^{18,19}. These contrasting findings may be due, at least in part, to different patterns of vulnerability and resilience found in this population^{20,21,22}.

Recent studies investigating the pathophysiology of bipolar disorder have suggested that in certain cases the disorder may follow a progressive pattern from initial towards more advanced stages, characterized by increased severity and functional impairment. This finding has motivated authors to suggest staging models for bipolar disorder^{18,19,23,30}. The staging models proposed for bipolar disorder is based on its progression from early, prodromal phases to more advanced, treatment-refractory stages. According to this model, better treatment responses and a better prognosis could be achieved if interventions are implemented earlier in the course of illness²³. As observed in other medical fields, the rationale of staging in bipolar disorder relies on the fact that different illness stages require different treatment approaches, according to the physiological, structural, and symptomatic changes corresponding to each stage²⁴.

The objective of the present review is to describe the most important staging models currently available for bipolar disorder, as well as the biological basis involved in disease progression.

Clinical staging models

The value of staging models has long been recognized in many medical and malignant conditions^{25,26,27,28}. Nevertheless, in bipolar disorder, only very recently has the use of a staging model been proposed as an illness course specifier^{25,29}.

In 1992, Post proposed a neurosensitization model which indicates that permanent alterations in neuronal activity are occasioned by multiple episodes, implying a poorer response to medication and greater relapse liability¹⁰⁵.

Fava & Kellner (1993) propose a staging model in psychiatry³⁰. McGorry et al. (2007) developed a staging model for psychotic and severe mood disorders. After that, different models have been suggested for bipolar disorder, always relying on the premise that the illness progresses from latent, asymptomatic stages to more advanced, chronic stages, in which symptoms do not completely remit^{18,19}.

According to the model proposed by Berk et al.³¹, bipolar disorder initiates with an asymptomatic phase (stage 0), which is directly associated with specific risk factors, e.g., family history of bipolar disorder and substance abuse. Stage 1 is divided into 1a and 1b, characterized by the presence of mild, nonspecific mood symptoms, with the possibility of evolving to prodromal patterns. Stage 2 is where the first episode takes place, in either the manic or depressive phase – the latter being more common. Stage 3, divided into three phases, is characterized by the first relapse or the persistence of subclinical symptoms (phase 3a), by an illness course with borderline symptoms (3b), and by a remission and recurrence pattern (3c). Finally, stage 4 refers to patients who do not achieve full remission of symptoms or are refractory to treatment.

Some years later, Kapczinski et al. (2009)¹⁹ proposed a new staging model that shifted the emphasis to functioning in the inter-episode as a means to assess staging. In this model, patients are classified into five stages, starting with a latent phase, in which individuals may experience mood and anxiety symptoms without overt presence of bipolar disorder. In stage I, patients already present a period of mania/hypomania and but present adequate functioning and absence of cognitive deficits in the inter-episode. In stage II, subclinical symptoms, comorbidities, and mild cognitive dysfunction are present in the inter-episode. In Stage III patients present with marked cognitive and functional impairment. Finally, stage IV includes individuals with severe cognitive and functional impairment, leading to loss of autonomy.

As also observed in other medical specialties, the relevance of staging models in psychiatry relies on the fact that therapeutic interventions adopted at early stages tend to be more effective and more likely to prevent illness progression than therapies implemented at more advanced stages³³. From an early intervention that targets the first episode of disease, maybe it becomes possible to prevent the neuroanatomical, neuropsychological, clinical and functional consequences of the illness¹⁰⁶. Reinares et al. (2010) have shown that the benefits of family psychoeducation for patients at early stages of bipolar disorder, with fewer relapses and longer periods euthymia when compared with patients who received the intervention at more advanced stages¹⁴.

Staging and biomarkers: neurotrophins, inflammation, oxidative stress

Although Sterling and Eyer (1988) used the term allostasis in first place, it was McEwen and Wingfield who developed this idea in 2003. The term allostatic load has been used to describe the process of wear and tear in which body and brain are submitted as a result of overactivity or inactivity of physiological systems in an attempt to adapt to stress^{22, 107}.

Several studies have shown important changes in biological markers, especially neurotrophins and markers of inflammation and oxidative stress, in patients with bipolar disorder. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important neurotrophin involved in regulating neuron survival, functioning, and structure³⁶. Clinical studies involving bipolar patients have shown a reduction in BDNF levels in the serum of manic and depressed patients, returning to normal patterns during euthymia^{36,37,38,39}. Also, in patients at more advanced stages of bipolar disorder, BDNF levels are reduced, differently from what is observed at early illness stages, further supporting the progression theory⁴⁰. Similarly to BDNF, other neurotrophins, e.g., NT3⁴¹, NT4⁴², glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)⁴³, and nerve growth factor (NGF) have been shown to be altered and possibly involved in the pathophysiology of bipolar disorder.

With regard to inflammatory markers, a recent meta-analysis of 30 studies on bipolar disorder has found a significant increase in the concentration of interleukins IL-4, IL-6, IL-10, soluble IL-2 receptor (sIL-2R), sIL-6R, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), soluble TNF-alpha receptor, and IL-1 receptor antagonist in bipolar patients when compared with healthy controls⁴⁶ – some of these markers (TNF-alpha, IL-6) tended to normalize during euthymia. A previous study of our group has shown increased plasma levels of TNF-alpha and IL-6 in the serum of patients at both early and advanced stages of the illness, as well as a reduction in IL-10 levels in those at more advanced stages⁴⁰. Moreover, changes have been reported in oxidative stress markers, especially nitrotyrosine levels, in early stages of bipolar disorder, as well as in the levels of antioxidant enzyme systems (glutathione) in advanced stages⁴⁷. These findings are in line with another study, also involving patients with bipolar disorder, which found increased DNA damage in association with severity of depressive and manic symptoms⁴⁸.

Overall, the changes in biomarkers described above seem to be part of the progression mechanisms underlying bipolar disorder, as many of them are found to be more pronounced

at more advanced illness stages. Future studies should investigate the neuroprotective role of early therapeutic interventions targeting biological markers associated with bipolar disorder⁴⁹.

Staging and neuroimaging

Morphometric studies have shown important neuroanatomical changes in patients with bipolar disorder, including enlargement of lateral ventricles and of the third ventricle⁵⁰, loss of hippocampal, fusiform, and cerebellar gray matter⁵¹, volume decline in prefrontal cortex areas^{50,52}, and white matter hyperintensity^{59,60}. Also, enlargement of the amygdala has been identified in association with illness progression^{52,53}, contrasting with the smaller size of the structure at early stages⁵⁴. Volume deficits such as decreased white matter density, can also be found in bipolar patients⁵⁵. Finally, loss of white matter in the prefrontal cortex can be observed as early as in the first manic episode, becoming more evident after multiple episodes^{56,57,58}. A reduced anterior cingulate cortex volume⁶¹, as well as reduced cingulate gray matter density (⁶²), have also been reported. Basal ganglia have been reported to undergo shape⁶³ and volume alterations^{53,64}, particularly in the striatum, at both early and late stages of bipolar disorder⁶³. Recently, in a case series, we have shown a significant enlargement of ventricles in a patient at an advanced illness stage compared with another patient at an early stage, underscoring the importance of achieving a better understanding of the biological basis of progression in bipolar disorder¹⁰³. Neuroanatomical changes, especially those involving limbic structures (hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex) are very likely to be directly related with the poor cognitive functioning observed in patients with bipolar disorder⁵⁰.

Staging, cognition, and functioning

Evidence has shown that many patients with bipolar disorder present cognitive deficits. These deficits are primarily observed during acute episodes, but some of them persist, in a milder form, during clinical remission^{8, 53}. The cognitive areas most commonly affected are executive functions and verbal memory; other domains, e.g., inhibitory control, sustained attention, psychomotor speed, and abstraction, may also be affected^{67, 70, 71}. Olvet et

al. (2010), assessing cognitive functioning in individuals at high risk for developing psychosis, showed similar intelligence quotient values in patients who developed bipolar disorder/schizophrenia and in those who did not develop such disorders⁷². Notwithstanding, several studies have shown a strong correlation between cognitive deficits and mood episodes⁸. One study conducted by Lopez-Jaramillo et al. observed worse cognitive performance in euthymic patients who had had at least three manic episodes vs. patients with one single episode⁹⁰. In addition to mood episodes, the presence of subclinical depressive symptoms also seems to negatively affect cognition^{91, 92} and psychosocial functioning^{93, 94}. In this context, a study carried out by Bonnín et al. has shown that patients with subthreshold depressive symptoms (scores 4-7 on the Hamilton Rating Scale for Depression [HDRS]) had a higher degree of cognitive impairment, as assessed by the California Verbal Learning Test, than those with no symptoms (HDRS \leq 3)⁹⁵. Additional factors, such as number of hospital admissions, length of illness⁶⁷, and psychiatric comorbidities⁶⁶, also seem to play a role in the poorer cognitive functioning observed in this population⁶⁹.

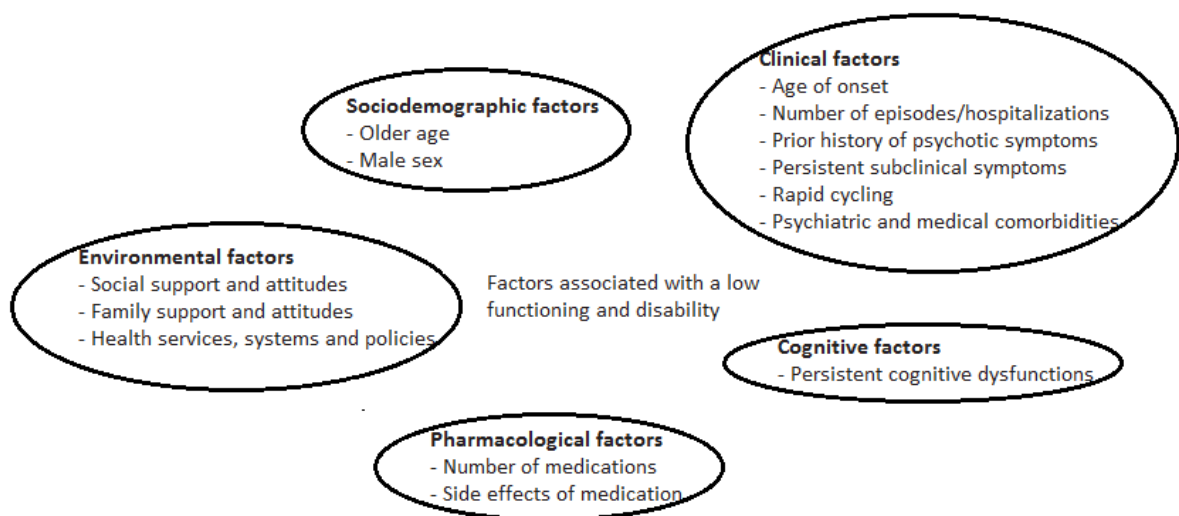
Cognitive deficits, in turn, are related with a worse clinical course and poorer psychosocial functioning^{95, 67, 96}. In particular, verbal memory and learning deficiencies have been identified as strong predictors of functioning in patients with bipolar disorder in a 4-year follow-up study⁹¹. In this context, some investigators have shown that patients with poorer executive functioning tend to face more difficulties performing daily activities^{97, 98}. In a study by Martínez-Arán et al. (2007), the main differences between patients with high and low psychosocial functioning were memory deficits and executive dysfunction. These findings probably indicate that memory deficits lead to more significant difficulties remembering information in the long-term, which in turn could be directly associated with poorer social and occupational functioning⁶⁷.

Bipolar disorder has been initially thought to show functional recovery in inter-episode periods but most of the current studies point to marked cognitive deficiency even during euthymia. Impairment may affect various areas of functioning, e.g., autonomy, work, cognition, interpersonal relationships, and financial status^{89, 99}, and seems to take place already at the initial phases of illness, during the first mood episode¹⁰⁰, becoming more pronounced as the illness progresses¹⁰¹. Reed et al. (2010), in a large-scale longitudinal European study, reported higher rates of symptomatic and functional recovery in patients treated after the first mood episode than in those with multiple episodes¹⁰². Similar results have been found in a population of Spanish patients with bipolar disorder: more severe functional impairment (both overall and in specific domains) was found in individuals with

multiple episodes vs. those with first episode¹⁰¹. Despite the large body of evidence showing the impact of a higher number of episodes on the functioning of patients with bipolar disorder, other markers of severity, e.g., presence of depressive subclinical symptoms, suicide attempts, and underdiagnosis, may also contribute to poorer psychosocial functioning¹⁰⁴. Reinares et al. (2013), investigating the best predictors of prognosis in bipolar disorder, showed that four clinical features, namely episode density, residual depressive symptoms, estimated verbal intelligence, and inhibitory control, were strongly associated with a worse course of the illness³².

In summary, all these studies seem to suggest that the frequency of mood episodes and the length of illness have a negative impact on the patient's cognitive and psychosocial functioning. This scenario underscores the need for new therapeutic strategies focused on preventing the progression of bipolar disorder, as well as on restoring the cognitive and functional ability of these patients.

Figure 1: Factors associated with poor psychosocial functioning



Adapted from J. Sanchez-Moreno et al., 2009 (66)

Neuroprogression and treatment response

Bipolar disorder progression is strongly related to poorer treatment response. For instance, a poorer response to lithium has been associated with a higher number of episodes^{12,78}, and a more effective response to olanzapine, with earlier stages⁷⁹. Some subgroups of patients tend to respond poorly to the use of lithium, including those with a rapid cycling course and dysphoric mania⁸². Patients with comorbid alcohol and drug abuse and those who do not have first-degree relatives with bipolar disorder are also included in this group⁸². Other predictors of poor response to treatment include at least three mood episodes in the past 3 years⁸⁴ and a diagnosis of borderline personality disorder⁸⁵. In an observational study assessing 221 patients with bipolar I and II disorders, Pacchiarotti et al. identified factors associated with response to treatment with antidepressants. Respondents (those showing at least 50% reduction in relation to baseline HDRS scores after 8 weeks of treatment) included patients with previous response to antidepressants and with psychotic symptoms. Non-respondents, in turn, showed a higher number of antidepressant-induced manic switches in previous depressive episodes, history of atypical depression, in addition to a higher number of depressive and hypomanic episodes – but not of manic or mixed episodes – in comparison with respondents⁸³. From a psychosocial point of view, changes have also been reported in association with a higher number of relapses, and may include a poorer response to cognitive-behavioral therapy¹³ or family psychoeducation¹⁴.

Despite the consistent body of research on the treatment of bipolar disorder, further studies are warranted to contribute new findings to the development of both pharmacological and psychotherapeutic interventions, specifically designed according to early or advance illness stages.

Conclusion

Biological, cognitive and functional impairment seem to be strongly related to the course of bipolar disorder. This supports the notion of the use of staging models in this illness. In these models, patients are classified according to a disease continuum that ranges from early, more favorable periods, to periods of incomplete remission. The literature suggests that early interventions are associated with an improved response to treatment, fewer relapses, and the possibility to prevent illness progression to more advance stages. Primary prevention could be used as a therapeutic tool in individuals at high risk for developing psychiatric illnesses and also in patients at stage I.

In this context staging models for bipolar disorder may guide treatment planning and better inform patients and their family members of what could be expected in terms of prognosis.

Financial & competing interests disclosures

Prof. Kapczinski has received grant/research support from Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Servier, CNPq, CAPES, NARSAD, and the Stanley Medical Research Institute; has been a member of the speakers` boards of Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen and Servier; and has served as a consultant for Servier.

Dr. Rosa has served as speaker for Eli Lilly.

Dr. Kunz, Dr. Rodrigues and Dr. Ascoli declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Mathers CD, Lopez AD, Murray CL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. 2006.
2. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res.* 2012;46(5):561–73.
3. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804–17.
4. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):675–92.
5. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):593-602.
6. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; Jan;64(1):19-28.
7. Dias VV, Brissos S, Carita AI. Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(1):28-34.
8. Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;434:17–26.
9. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(12):1662–6.
10. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;3:5
11. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(1):95–101.
12. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry.* 1999;156(8):1264–6.
13. Scott J, Paykel E, Morriss R, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2006;188:313–20.

14. Reinares M, Colom F, Rosa AR, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*. 2010;123(1–3):81–6.
15. Matza LS, Rajagopalan KS, Thompson CL, de Lissovoy G. Misdiagnosed patients with bipolar disorder: comorbidities, treatment patterns, and direct treatment costs. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1432–40.
16. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):693–704.
17. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(11):985–91.
18. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9(7):671-8.
19. Kapczinski F., Dias VV, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;9(7):957-66.
20. Caspi A, Moffitt Te, Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(7): 583-90.
21. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2012
22. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003;43(1):2-15.
23. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007;164:859-860.
24. Francey SM, Nelson B, Thompson A, Parker AG, Kerr M, Macneil C, et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res*. 2010;119(1-3):1-10.
25. Blechacz BR, Sanchez W, Gores GJ. A conceptual proposal for staging ductal cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):238–9.
26. Kameyama K, Takahashi M, Ohata K, Igai H, Yamashina A, Matsuoka T, et al. Evaluation of the new TNM staging system proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(5):1180–4.
27. Kyrtonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46(2):110–7.
28. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(1):4–9.

29. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V: bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology* 2009;42:209-218.
30. Fava GA, Kellner R: Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 225–230.
31. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord.* 2007; 100(1-3):279-81.
32. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez- Moreno J, Torrent C, Ayuso-Mateos JL, Ploubidis GB, Vieta E, Frangou S. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord.*
33. Cosci F, Fava G. Staging of Mental Disorders: Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2013;82:20–34.
34. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging Bipolar Disorder. *Neurotox Res* 2011;19:279–285.
35. Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):596–603
36. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, Santin A, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006;398:215–219.
37. de Oliveira GS, Cereser KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2009;43(14):1171-4.
38. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry.* 2007;61(2):142-4.
39. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett.* 2009;452(2):111-3.
40. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(4):447-58.
41. Walz JC, Andreazza AC, Frey BN, Cacilhas AA, Cereser KM, Cunha AB, Weyne F, Stertz L, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007; 415:87–89.
42. Walz JC, Magalhães PV, Giglio LM, Cunha AB, Stertz L, Fries GR, Andreazza AC, Kapczinski F. Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2009; 43:721–723.

43. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Cerese´r KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Gonçalves CA, Vieta E, Kapczinski F. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunoreactivity during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2006;407:146–150.
44. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1355–1361.
45. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, Chies JA, Kapczinski F. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;116:214–217.
46. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;74(1):15-25.
47. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant’Anna M, Walz JC, Bond DJ, Gonçalves CA, Young LT, Yatham LN. 3-Nitrotyrosine and glutathione and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;34:263–271.
48. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2007;53:27–32.
49. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Kapczinski F. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013 Jan;28(1):21-9.
50. Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Lancaster J, Fox P. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. *Neuroreport* 2005;16:541–544.
51. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:894–900.
52. Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R, Martin A, Dziura J, Durkin K, Martin L, Gerard E, Charney DS, Peterson BS. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 2006;59:611–618.
53. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1097–105.
54. Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM, et al. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):743–9.
55. Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF. Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004;82:475–85.

56. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49(9):741–52.
57. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(2):93–100.
58. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(22):13290–5.
59. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:394–409.
60. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1017–32.
61. Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry*. 2004;56(7):467–75.
62. Doris A, Belton E, Ebmeier KP, Glabus MF, Marshall I. Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res*. 2004;130(2):153–9.
63. Hwang J, Lyoo IK, Dager SR, et al. Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):276–85.
64. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):254–60.
65. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Dec;14(6):667-75.
66. 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.
67. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103–113.
68. Lin A, Reniers RL, Wood SJ. Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. *Br J Psychiatry Suppl*. 2013 Jan;54:s11-7. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119156.
69. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006;8:103–116.
70. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J. Affect Disord* 2002;72:209-26.

71. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005;7:216-35.
72. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res*. 2010 Oct;123(1):59-63.
73. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sa'nchez- Moreno J, Marti'nez-Ara'n A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009;11:401-409.
74. Blairy S, Linotte S, Souery D, Papadimitriou GN, Dikeos D, Lerer B, Kaneva R, Milanova V, Serretti A, Macciardi F, Mendlewicz J: Social adjustment and self-esteem of bipolar patients: a multicentric study. *J Affect Disord* 2004; 79: 97-103.
75. Bauwens F, Tracy A, Pardoen D, Vander EM, Mendlewicz J: Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients: a comparison with age- and sex-matched controls. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 239-244.
76. Bauwens F, Pardoen D, Staner L, Dramaix M, Mendlewicz J: Social adjustment and the course of affective illness: a one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. *Depress Anxiety* 1998; 8: 50-57.
77. Shapira B, Zislin J, Gelfin Y, Osher Y, Gorfine M, Souery D, Mendlewicz J, Lerer B: Social adjustment and self-esteem in remitted patients with unipolar and bipolar affective disorder: a case-control study. *Compr Psychiatry* 1999; 40: 24-30.
78. Maj M. The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence. *Bipolar Disord*. 2000; 2:93-101.
79. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(1):95-101
80. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Pasquali MA, Quevedo J, Gama CS, Post R. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry*. 2010 Aug;15(8):784-6
81. Fornito A, Malhi GS, Lagopoulos J, Ivanovski B, Wood SJ, Saling MM, Pantelis C, Yücel M. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate and paracingulate cortex in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res*. 2008 Feb 28;162(2):123-32
82. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A, Leverich G, Frye M. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. *Epilepsy Res Suppl*. 1996;11:153-80
83. Pacchiarotti I, Valentí M, Bonnín CM, Rosa AR, Murru A, Kotzalidis GD, Nivoli AM, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 May;21(5):362-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.10.002. Epub 2010 Nov 5

84. Solomon, David A.; Keitner, Gabor I.; Miller, Ivan W.; Shea, M. Tracie; Keller, M. B. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 56(1), Jan 1995, 5-13
85. Kutcher SP, Marton P, Korenblum M. Adolescent bipolar illness and personality disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990 May;29(3):355-8
86. Vieta E, Langosch JM, Figueira ML, Souery D, Blasco-Colmenares E, Medina E, Moreno-Manzanaro M, Gonzalez MA, Bellivier F. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Sep;16(8):1719-32.
87. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, Leverich GS, McElroy SL, Walden J, Mintz J. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):1551-60
88. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, Akiskal HS. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2008 May;108(1-2):49-58. Epub 2007 Nov 19
89. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnín CM, Solé B, Franco C, Comes M, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health*. 2010 Dec;13(8):984-8.
90. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martínez-Arán A, Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010 Aug;12(5):557-67.
91. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1-2):156-60.
92. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unützer J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry*. 2007 Aug;68(8):1237-45
93. Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M, Torrent C, Bonnín CM, Solé B, Valentí M, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord*. 2011 Nov-Dec;13(7-8):679-86.
94. Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):71-6.
95. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, Goikolea JM, Benabarre A, Ayuso-Mateos JL, Ferrer M, Vieta E, Torrent C.

- Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):650-9.
96. Mur M, Portella MJ, Martínez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology.* 2009;42(3):148-56.
 97. Tabarés-Seisdedos R, Mata I, Escámez T, Vieta E, López-Ilundain JM, Salazar J, Selva G, Balanzá V, Rubio C, Martínez-Arán A, Valdés-Sánchez L, Geijo-Barrientos E, Martínez S. Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population. *Psychiatr Genet.* 2008 Dec;18(6):313-7.
 98. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2011 Jul;199(7):459-64.
 99. Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom.* 2008;77(6):390-2
 100. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord.* 2006 Jul;93(1-3):185-92. Epub 2006 May 5
 101. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Arán A, Ugarte A, Fernández M, Vieta E. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012 Apr;125(4):335-41.
 102. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM; EMBLEM Advisory Board. Work impairment in bipolar disorder patients--results from a two-year observational study (EMBLEM). *Eur Psychiatry.* 2010 Oct;25(6):338-44.
 103. Pfaffenseller, Gama, Kapczinski, Duarte & Kunz. Anatomical faces of neuroprogression in bipolar disorder. *Neuropsychiatry* (2012);2(4);1-2.
 104. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Baseline and prodromal characteristics of first- versus multiple-episode mania in a French cohort of bipolar patients. *Eur Psychiatry.* 2012 Nov;27(8):557-62.
 105. Post RM (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 149, 999–1010.
 106. Ferensztajn E, Rybakowski J. Staging in bipolar affective illness. *Psychiatria Polska* 2012; 46: 613-26.
 107. Sterling, P., Eyer, J., 1988. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher, S., Reason, J. (Eds.), *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Wiley, New York, pp. 629–649.

ARTIGO 2**Cardiovascular risk and bipolar disorder: factors associated with a positive Coronary Calcium Score in patients with bipolar disorder type 1**

Aceito pela Revista Brasileira de Psiquiatria

Aline AR Wageck^{1,2}, Felipe S Torres^{3,4}, Clarissa S Gama^{1,2}, Dayane S Martins¹, Ellen Scotton¹, Ramiro Reckziegel¹, Monise Costanzi^{1,2}, Regis G Rosa⁵, Flávio Kapczinski^{1,6}, Maurício Kunz^{1,2}

¹Programa de Transtorno Bipolar, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina. (INCT-TM), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil; Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brasil.

⁶Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Canada.

Correspondence:

Aline André Rodrigues Wageck, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: aline.aarodrigues@gmail.com (Aline Rodrigues)

Abstract

OBJECTIVES: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with Bipolar Disorder (BD). The aim of this study was to evaluate the factors associated to positive coronary calcium score (CCS) in individuals with BD1.

METHODS: Patients from the BD Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil) were submitted to a computed tomography scan for a measure of calcium scores. Clinical and socio-demographical variables were compared between patients according to their CCS status: CCS - group (CCS=0) and CCS + group (CCS>0). We used Poisson regression analysis to examine the association of CCS with number of psychiatric hospitalizations.

RESULTS: Out of 41 patients evaluated, only 10 had a positive CCS. Individuals with CCS + were older (55.2 years [SD, 4.2] versus 43.1 years [SD,10.0], ($p=0.001$)) and had more psychiatric hospitalizations (4.7 [SD, 3.0] versus 2.6 [SD, 2.5], $p=0.04$) when compared with CCS - group. Number of previous psychiatric hospitalizations was positively correlate with CCS ($p<0.001$).

CONCLUSION: Age and number of psychiatric hospitalizations were significantly associated with higher CCS, which might be a potential method to diagnose and stratify CVD in bipolar patients. There is a need for increasing recognition about risk assessment in this population.

Descriptors: *Bipolar Disorder; Cardiovascular Diseases; Diagnostic Techniques, Cardiovascular; Coronary Disease.*

INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a chronic and disabling condition, associated with a pro-inflammatory systemic status^{1,2,3} and it is considered the fourth worldwide cause of disability-adjusted life years (DALY's)⁴. In comparison to the general population, individuals with BD are particularly prone to multiple metabolic conditions⁵. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in this population, with a standardized mortality ratio of 1.5 to 2.5^{6,7}. In the US, individuals with BD have a 5-fold increased risk of CVD and manifest CVD 14 years earlier than adults without mood disorders^{8,9}.

Complex mechanisms and multiple variables are part of the process that culminates with the increase in cardiovascular risk (CVR), including behavioral patterns and genetics¹⁰. Several established cardiovascular risk factors are more prevalent in individuals with BD, including dyslipidemia¹¹, hypertension¹², obesity^{13,14}, metabolic syndrome^{15,16} and diabetes^{12,17}. Higher rates of cigarette smoking¹⁸, a sedentary lifestyle and poor dietary habits¹⁹ are also often observed. In addition, inflammatory and neuro-humoral abnormalities, such as hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic hyperactivity, vascular inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress, may also contribute to at least some of the pathophysiological mechanisms linked to the increased CVR²⁰.

Patients with severe mental illness are often excluded from screening and monitoring guidelines for CVD, since they are part of a specific group that does not match the typical patient included in the large cohort or population based studies of CVR stratification, once they are younger, have higher blood pressure and are more likely to be smokers^{21,22,23,24}. Recently, BD among youth was one of the psychiatric conditions included in the moderate-risk category, recognized as a condition that predispose to accelerated atherosclerosis, and consequently early cardiovascular disease²⁰. For the general population, the AHA/ACC

Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk²⁵ recommends the use of race- and sex-specific Pooled Cohort Equations to predict 10-year risk of first hard atherosclerotic cardiovascular event. If, after quantitative risk assessment, a risk-based treatment decision is uncertain, an additional evaluation, such as with coronary calcium score, may be considered to inform treatment decision making.

Coronary calcium score (CCS), a direct and non-invasive measure of coronary atherosclerosis, is an independent and strong predictor of cardiovascular events and all-cause mortality^{26,27,28} and provides strong prognostic information, above and beyond clinical risk scoring methods²⁹. It is not known, however, if CCS would be able to identify CVR in individuals with BD as well as in general population, neither specific factors predicting positive calcium values in this population.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the factors associated to positive CCS in individuals with bipolar I disorder.

METHODS

2.1. Subjects

The study is a cross-sectional analysis of outpatients with bipolar I disorder. The sample was recruited by convenience, on the day of patient's medical appointment, from a universe of 300 patients from the Bipolar Disorder Program (PROTAHBI) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brazil). Selected individuals agreed to participate in the study and signed informed consent term approved by the institutional Ethics Committee.

Inclusion criteria involved having a bipolar I disorder diagnosis per the Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I, Portuguese version (SCID-I) and being currently on treatment. Exclusion criteria comprised having a diagnosis of mental retardation or dementia, having auto-immune, inflammatory or infectious diseases (e.g. rheumatologic processes, SIDA, diabetes), current use of medications that may interfere with the immune response, drugs of abuse/psychoactive substances, and pregnancy/lactation.

2.2. Instruments

Psychiatric evaluation included Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I, (SCID-I) for bipolar disorder diagnosis³⁰; Clinical Global Impression for Bipolar Disorder scale (CGI-BP)³¹; Young Mania Rating Scale (YMRS) for manic symptoms³²; Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) for depressive symptoms³³; Functioning Assessment Short Test (FAST) for functional assessment³⁴ and a protocol of clinical and socio-demographic variables.

2.3. Coronary Calcium Scan Acquisition and Analysis

All computed tomography (CT) studies for coronary calcium scoring were performed using a 64-row multidetector CT scanner (Aquilion 64 CXL; Toshiba Medical Systems,

Otawara, Japan), in a standard fashion (SCCT guideline)³⁵. CCS acquisitions were performed using prospective electrocardiographic-triggering, a tube potential of 120 Kvp and a weight-adapted tube current-time product (250-300 mAs), covering from carina to below the heart in end-inspiration. Images were reconstructed with a slice thickness of 3 mm and using conventional filtered back projection. The dose-length product (DLP) of each CCS acquisition was recorded. Reconstructed images were reviewed and post processed using a dedicated cardiac workstation (Vitrea; Vital Images, Minnetonka, USA) by an experienced and board certified cardiac imaging specialist (FST), blinded to patient's clinical information. The Agatston method³⁶ was used to quantify coronary calcification and results were compared to the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) database (<https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>).

2.4. Data analysis

Patients were categorized in two groups according the coronary calcium score: CCS - group (CCS=0) and CCS + group (CCS>0). The comparison of variables between the two study groups relied on ANOVA for continuous variables and Pearson Chi-square or Fisher exact test for categorical variables. A Poisson regression analysis was performed to evaluate the association between CCS and count variables. Statistical data analyses were performed using SPSS version 21.0 (IBM Corp, 2012). A significance level of 0.05 was adopted for all statistical comparisons.

2.5. Ethical aspects

This study was approved by ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 13-0049). All participants signed the informed consent form. Throughout the process the right to discontinue participation in the project was assured. Participants were

informed about the characteristics of the exam, including radiation exposure and not use of contrast during tomography. Results were made available in the patient's chart for consultation by the care team and if calcium score \geq or equal to 400, patient's doctor was notified and the patient was referenced to the respective health unit.

RESULTS

The study sample was composed by 41 patients with BD. Most participants were female (58.5%), white (75.6%) and married (51.2%). Demographic characteristics, detailed cardiovascular risk factors and psychiatric factors can be found in Table 1. Ten patients (24.4%) had a positive CCS. Clinical variables like hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, body mass index, abdominal circumference and active smoking were not significantly different between CCS + and CCS - subjects.

The mean age of the entire sample was 46.1 years (standard deviation [SD],10.3). Patients in the CCS+ group were older (55.2 years; SD, 4.2) than patients in the CCS – group (43.1 years; SD,10.0) ($p=0.001$).

Regarding psychiatric variables, the mean number of previous psychiatric hospitalizations in the study population was 3.1 (SD, 2.8). The mean number of previous psychiatric hospitalizations in CCS+ patients was higher compared to those of CCS -patients (4.7 [SD, 3.0] versus 2.6 [SD, 2.5], $p=0.04$). There was also a positive association between CCS and number of previous psychiatric hospitalizations among the entire study sample ($p<0.001$) (Figure 1). The number of manic and depressive episodes, number of suicide attempts and history of psychotic symptoms were not statistically different between the two groups. The use of medications was not statistically significant between groups, except when compared the use of benzodiazepines - 19.3% in CCS- group versus 60% in CCS+ group ($p<0.01$). In CCS+ group all individuals (100%) were located at percentile $>75^{\text{th}}$, obtained

using the MESA calcium calculator (<https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>) (Table 2).

DISCUSSION

Our study assessed the frequency of a positive CCS in a sample of outpatients with BD1 as well as clinical factors associated with a positive score. Patients with a positive CCS were older and had a higher number of previous hospitalizations for mood episodes.

Coronary atherosclerosis is a multifactorial process that eventually leads to coronary obstruction or abrupt plaque rupture and acute coronary events. The process starts usually with the deposition of lipids and smooth muscle cells, along with an inflammatory infiltrate in the vessel wall^{37,38}. Endothelial dysfunction, thickening of the vessel wall and continued inflammatory changes within the intimal layer leads to atherosclerotic plaque formation, coronary remodeling and eventually encroachment of the vessel lumen^{37,38}. These processes are influenced by multiple genetic and environmental modifiers and several clinical risk factors for coronary artery disease (CAD) were established, including age, sex, cigarette smoking, sedentary lifestyle, diabetes, dyslipidemia and hypertension, among others. Inflammation is considered a cornerstone in the atherosclerotic process³⁷.

Regarding the risk factors in a Brazilian sample, in a cross-sectional study performed by Brazilian Research Network in Bipolar Disorder, which evaluated cardiovascular risk factors among patients with BD, high rates of smoking (27%), physical inactivity (64.9%), alcohol use disorders (20.8%), elevated fasting glucose (26.4%), diabetes (13.2%), hypertension (38.4%), hypertriglyceridemia (25.8%), low HDL-cholesterol (27.7%), general (38.4%) and abdominal obesity (59.1%) were found³⁹.

Non-invasive evaluation of CAD has been dramatically changed with the development of coronary calcium scoring. Multiple large population-based studies have established CCS as

the most powerful predictor of cardiovascular events, above and beyond traditional risk factors²⁹. CCS has outperformed clinical risk factors⁴⁰ and other non-invasive modalities in cardiovascular risk assessment^{41,42,43}. Individuals with no coronary calcification (CCS = 0), on the other hand, have an excellent prognosis, with an exceedingly low incidence of cardiovascular events for up to 15 years⁴⁴. Therefore, CCS has the ability of reclassify individual cardiovascular risk, directly changing pharmacological and preventive measures. The ability to detect CAD non-invasively, in a fast and reproducible fashion, makes CCS an excellent measure of in vivo atherosclerotic disease. Coronary calcium scoring is strongly associated with age independently of other cardiovascular risk factors. In our study, patients with a positive CCS were older in comparison to patients without detected CCS, an expected phenomenon based on large-scale studies of healthy individuals. Nonetheless, all individuals with a positive CCS (100%) were found to be in the high cardiovascular risk stratum (CCS percentile >75th), which would be unlikely to be related to an isolated effect of aging. When calcium score is >75th (percentile) it is considered high risk for cardiovascular events²⁵. This finding illustrates a higher atherosclerotic risk in the sample – Table 2.

In the present study 75.6% of patients, despite having different traditional CVR profiles and duration and number of exacerbation of BD, have a CCS=0. The absence of calcified plaques in the coronary arteries would translate in an excellent prognosis regarding incident cardiovascular events for several years. It is unknown, however, which individuals with BD will be more prone to experience a hard CV event, even without calcified coronary plaques as detected by CCS. In individuals with BD, besides the increased prevalence of traditional CVR factors, the younger age and the pro-inflammatory changes related to the disease may be associated with non-calcified plaques, although this hypothesis requires confirmation. CCS does not detect non-calcified plaque and may not capture the true

spectrum of CVR in patients with BD. Further long term studies with larger number of patients are necessary to test this hypothesis.

BD is linked to a pro-inflammatory state, exacerbated in manic and depressive episodes. The number and frequency of manic/depressive episodes imposes a chronic and cumulative inflammatory condition over the years⁴⁵. We observed that 24.3% of the participants of the study had CCS +. Individuals with positive CCS had higher numbers of previous psychiatric hospitalizations. Our hypothesis is that in the case of patients more severely ill, in advanced stages and with more exacerbation of mood episodes, there is a higher inflammatory burden. This, together with risk factors already described and probably incremented with the aggravation of the disease, would lead to a potentiation of the atherosclerotic process and consequent increase in cardiovascular risk. Considering the evidence linking accelerated atherosclerosis in young patients with mood disorders²⁰ and the increased incidence of CV events in patients with BD, a possible link between BD stage and coronary atherosclerosis can be postulated.

One limitation of the present study is its cross-sectional design. Due to methodological issues we do not have the lipid profile of the sample, which could possibly enrich the analysis of the results. Also, our limited sample size may have underpowered our ability to detect eventual associations between CCS and other variables as well as to control for potential confounders.

On the other hand, our study has several strengths. This is the first study to perform an evaluation of CCS in a sample of patients with BD. Besides, the correlation between positive CCS and the number of psychiatric hospitalizations suggests an association between severity of illness and alterations in coronary calcium load, offering an important perspective in the cardiovascular evaluation and adequate treatment of BD. Although the literature supports cardiovascular disease as the leading death cause in bipolar patients, there is still a lack of

studies focused on what is the best method for diagnosis and stratification of CVR in this population. Bipolar patients, as it is known, does not necessarily correspond to the general profile of the population, consequently being able to benefit from other specific methods. CCS may be a potential method to diagnose and stratify CVR in BD patients, requiring further research on the subject.

Role of funding source

This work was supported by Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE-HCPA).

Acknowledgments

The authors would like to thank the Graduation Program in Psychiatry at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Conflict of interest

Clarissa S. Gama has been a paid consultant/speaker for Actelion, Janssen-Cilag, and Lundbeck. Maurício Kunz has served as consultant/speaker for Daiichi Sankyo. The other authors report no conflicts of interest.

Table 1 Demographic, cardiovascular risk and psychiatric factors

VARIABLES	ALL PATIENTS (N=41)	CCS - GROUP (N=31)	CCS + GROUP(N=10)	P- VALUE
DEMOGRAPHIC FACTORS				
AGE, YEARS, MEAN ± SD	46.1 ± 10.3	43.1 ± 10.0	55.2 ± 4.2	0.001
MALE GENDER	17 (41.5)	13 (41.9)	4 (40.0)	0.91
ETHNICITY				
WHITE	31 (75.6)	23 (74.1)	8 (80.0)	0.82
NON-WHITE	9 (21.9)	7 (22.5)	2 (20.0)	
MARITAL STATUS				
SINGLE	16 (39.0)	12 (38.7)	4 (40.0)	0.44
MARRIED	21 (51.2)	16 (51.6)	5 (50.0)	
DIVORCED	3 (7.3)	2 (6.4)	1 (10.0)	
WIDOWER	1 (2.4)	1 (3.2)	0 (0)	
YEARS OF EDUCATION, MEAN ± SD	9.9 ± 3.2	10.4 ± 2.9	8.3 ± 3.6	0.08
OCCUPATION				
STUDENT				0.26
EMPLOYED	1 (2.4)	1 (3.2)	0 (0)	
UNEMPLOYED	4 (9.8)	4 (12.9)	0 (0)	
HOUSEWIFE	5 (12.2)	5 (16.1)	0 (0)	
BENEFIT FOR ILLNESS	1 (2.4)	0 (0)	1 (10.0)	
RETIRED DUE TO	13 (31.7)	12 (38.7)	1 (10.0)	
DISABILITY	16 (39)	8 (25.8)	8 (80.0)	
RETIRED DUE TO SERVICE TIME	1 (2.4)	1 (3.2)	0(0)	

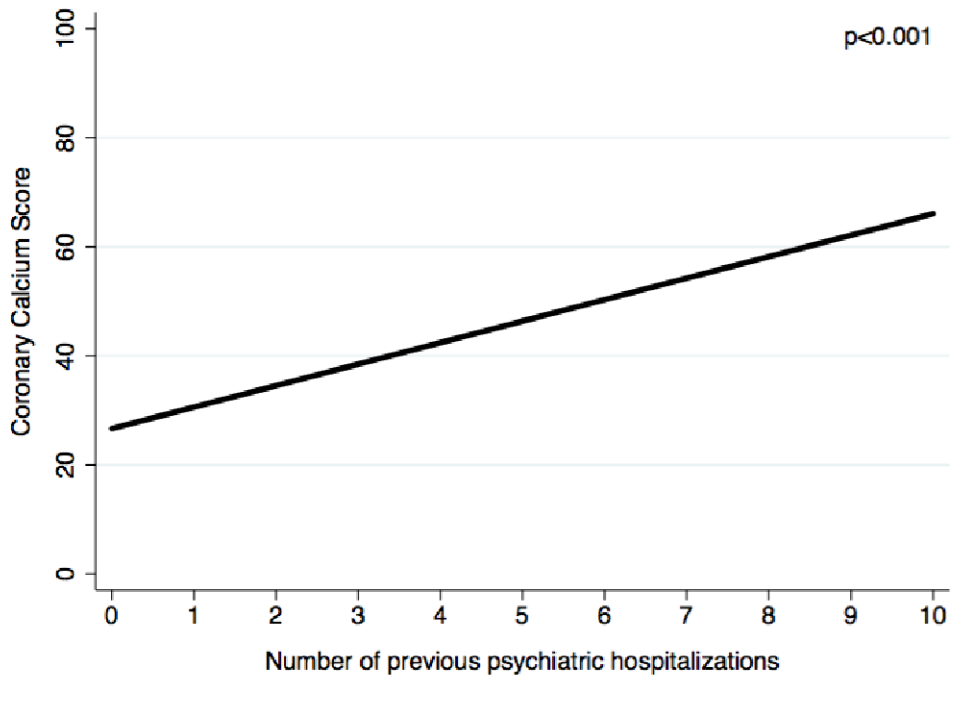
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS				
HYPERTENSION	11 (26.8)	6 (19.3)	5 (50.0)	0.06
DIABETES MELLITUS				
TYPE 1	1 (2.4)	1 (3.2)	0 (0)	0.08
TYPE 2	7 (17.0)	3 (9.6)	4 (40.0)	
DYSLIPIDEMIA	3 (7.3)	3 (9.6)	0 (0)	0.29
ABDOMINAL CIRCUMFERENCE, MEAN ± SD	101.8 ± 14.2	101.8 ± 14.9	101.8 ± 11.0	0.99
BMI, MEAN ± SD	29.5 ± 6.9	30.0 ± 7.1	28.2 ± 6.2	0.48
ACTIVE SMOKING	12 (29.3)	10 (32.3)	2 (20)	0.45
PSYCHIATRIC FACTORS				
NUMBER OF PREVIOUS PSYCHIATRIC HOSPITALIZATIONS, MEAN ± SD	3.1 ± 2.8	2.6 ± 2.5	4.7 ± 3.0	0.04
NUMBER OF MANIC EPISODES, MEAN ± SD	4.4 ± 4.1	4.2 ± 4.3	5.2 ± 3.6	0.55
NUMBER OF PREVIOUS DEPRESSIVE EPISODES, MEAN ± SD	8.0 ± 7.4	7.1 ± 7.2	10.4 ± 7.7	0.26

NUMBER OF PREVIOUS SUICIDE ATTEMPTS, MEAN ± SD	1.4 ± 1.6	1.2 ± 1.5	1.9 ± 2.0	0.31
PRESENCE OF PSYCHOTIC SYMPTOMS	26 (63.4)	21 (67.7)	5 (50.0)	0.50
FAST, MEAN ± SD	32.0 ± 13.2	33.2 ± 14.3	28.4 ± 9.0	0.32
PHARMACOLOGICAL TREATMENT				
LITHIUM	17 (41.4)	12 (38.7)	5 (50)	0.52
VALPROIC ACID	22 (53.6)	17 (54.8)	5 (50)	0.79
ANTIPSYCHOTICS	33 (80.4)	26 (83.8)	7 (70)	0.33
ANTIDEPRESSANTS	15 (36.5)	10 (32.2)	5 (50)	0.31
ANTICONVULSANTS	3 (7.31)	1 (3.22)	2 (20)	0.07
BENZODIAZEPINES	12 (29.2)	6 (19.3)	6 (60)	0.01

Data presented as n (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: CCS, coronary calcium score; SD, standard deviation; BMI, body mass index; FAST, Functioning Assessment Short Test.

Fig. 1 CCS and number of previous psychiatric hospitalizations



Abbreviations: CCS, coronary calcium score.

!

Table 2 Estimated results and percentiles according to MESA calcium calculator*

Patients	Gender	Age (years)	Ethnicity	CCS (Agatston)	MESA estimative CCS+ (%)	MESA percentile
1	F	59	W	45	34	85
2	M	55	W	112	56	81
3	F	55	W	174	26	97
4	F	45	W	1	7	93
5	M	60	NW	94	46	83
6	F	56	W	703	28	99
7	M	55	W	366	56	94
8	F	58	NW	8	25	80
9	F	57	W	25	30	84
10	M	52	W	77	47	82

*<https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>

Abbreviations: CCS, coronary calcium score; MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; F, female; M, male ; W, white; NW, non-white.

REFERENCES

1. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013a;144:16–27.
2. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2013b;47:1119–1133.
3. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry.* 2013;74:15–25.
4. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS et al. 2011. Grand challenges in global mental health. *Nature.* 2011;475: 27–30.
5. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: A population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord.* 2010 Apr;122(1-2):118-23.
6. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbohm A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:844–850.
7. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord.* 1987;13:287–292.
8. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfe DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disorders.* 2009;11(6):657–662.
9. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1205–1215.

10. Murray DP, Weiner M, Prabhakar M, Fiedorowicz JG. Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11: 475–480.
11. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6:368-73.
12. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17:83-93.
13. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160:112-7.
14. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:207-13.
15. Kilbourne A.M., Brar JS, Drayer RA, Xu X, Post EP. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics.* 2007a; 48 (no. 5), 412–417.
16. Kilbourne AM, Post EP, Bauer MS, Zeber JE, Copeland LA, Good CB, et al. Therapeutic drug and cardiovascular disease risk monitoring in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2007b.102 (no. 1–3), 145–151.
17. Cassidy F, Ahearn E, Carroll B.J. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic–depressive patients. *Am. J. Psychiatry.* 1999;156 (no. 9), 1417–1420.
18. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:e16.

19. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007c; 9:443-52.
20. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuv eer G, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 132, 965–986.
21. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res.* 2008;104(1-3):1–12.
22. Bruggeman R, Schorr S, Van der Elst K, Postma M, Taxis K. Cost- effectiveness of screening for diabetes in a cohort of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):161–2.
23. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res.* 2008;105: 175–87.
24. Taxis K, Schorr S, Fouchier M, Slooff C, Bruggeman R. Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders? *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):169.
25. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Circulation.* 2014;129(suppl 2):s49–s73.
26. Bischoff B, Kantert C, Meyer T, Hadamitzky M, Martinoff S, Schömig A, et al. Cardiovascular risk assessment based on the quantification of coronary calcium in

- contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2011;13:468–475.
27. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J*. 2012;33:2955–2962.
28. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Blankstein R, Silverman MG, Eng J, Shaw LJ, et al. Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population based cohort. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1350–1359.
29. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:579–596.
30. First MB, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research. 2002. November 2002.
31. Spearing M, Post R, Leverich G, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI for bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 1997; 73:159–171.
32. Young RC, B.J., Ziegler VE, Meyer DA A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978. Nov;133: p. 429-35.
33. Hamilton, A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960. Feb;23: p. 56-62.
34. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007; Jun 7;3:5.
35. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, Gentry R, Mahesh M, Raff GL, et al. Society of

- Cardiovascular Computed Tomography. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011; 5:198–224.
36. Agatston, AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15:827– 832.
37. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32:2045–2051.
38. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2012;28:631-641.
39. Gomes, FA, Almeida KM, Magalhães PV, Caetano SC, Kauer-Sant'Anna M, Lafer B, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2013; vol.35, n.2 [cited 2017-06-11], pp.126-130.
40. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336-1345.
41. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012;98:177-84.
42. Yeboah J, McClelland LR, Polonski TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012;308(8):788-95.
43. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ,

- et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133:849.
44. Valenti V, ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015; 8:900–9.
45. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9(7) 957- 966.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O entendimento do processo de neuroprogressão e suas interações e repercussões sistêmicas é de fundamental importância para o melhor tratamento do Transtorno Bipolar e potencialmente de outras doenças neuropsiquiátricas. Dentre as possíveis interações, a relação com doença cardiovascular é a mais emblemática do ponto de vista fisiopatológico e de saúde pública. Ao mesmo tempo, é pouco estudada.

A presente tese, através de um aprofundamento acerca dos modelos de estadiamento e da neuroprogressão da doença, conduzido a partir da revisão da literatura, foi relevante para que pudessem ser evidenciados os diferentes aspectos fisiopatológicos, sobretudo o envolvimento de marcadores inflamatórios.

O principal estudo da presente tese se propôs a avaliar a prevalência de doença aterosclerótica coronariana em uma população ambulatorial de pacientes bipolares tipo 1. Isso, considerando que parte dos objetivos desta tese consistia em avaliar se havia correlação entre a gravidade da doença e o escore de cálcio coronariano e a concepção de estágios mais avançados da doença atrelados a maior carga inflamatória acompanha a ideia da progressão da doença e do estadiamento.

A partir de nossos resultados, identificamos escores de cálcio coronariano mais elevados em pacientes com idade mais avançada. Esse resultado está de acordo com a literatura científica a qual reconhece o aumento no depósito de cálcio à medida que a idade avança. Outro achado foi o aumento do escore de cálcio nas artérias coronárias associado ao maior número de internações psiquiátricas prévias. A associação entre escores mais elevados de cálcio coronariano e a neuroprogressão do transtorno de humor pode estar associada ao fato que pacientes em estágios mais avançados do THB, mais gravemente doentes, tendem a apresentar uma carga inflamatória sistêmica aumentada. Associado ao provável aumento dos fatores de risco cardiovascular com o avançar da idade, seria uma justificativa possível deste achado o qual correlaciona o número de internações psiquiátricas prévias e THB.

Foi identificado no grupo que apresentou escore de cálcio positivo que 100% dos indivíduos estavam localizados acima do percentil 75 após realização de cálculo de risco cardiovascular. Para este cálculo foi utilizada a calculadora de cálcio MESA (<https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>), a qual considera dados como idade, sexo, gênero e escore de cálcio para que seja estimada a faixa de risco. Esse resultado traduz um

importante RCV, descrito como um grau severo quando entre o percentil 76 e 90, independente dos escores de cálcio obtidos.

Outras variáveis psiquiátricas como número de episódios depressivos e maníacos, presença de sintomas psicóticos e tentativas de suicídio prévias foram avaliadas, mas não se correlacionaram com aumento no ECC. Variáveis clínicas como índice de massa corporal, circunferência abdominal, diabetes, hipertensão e tabagismo também foram analisadas sem associação positiva com maior depósito de cálcio nas coronárias.

Nossos resultados devem ser considerados ponderando algumas limitações, como o número amostral pequeno o que pode ter tornado limitada a capacidade de detectar eventuais associações entre ECC e outras variáveis, bem como controlar potenciais confundidores. Entretanto, deve-se considerar que este foi o primeiro estudo que avaliou risco cardiovascular através do uso de ECC em uma população de pacientes adultos com diagnóstico de THB tipo 1.

À luz de crescente literatura explorando e associando o THB e o caráter inflamatório, bem como características do transtorno de humor que o colocam na categoria de doença sistêmica e do impacto cardiovascular associado à patologia, devem ser realizados novos estudos os quais busquem aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados ao aumento da mortalidade cardiovascular, principal causa de morte, nessa população particular. Embora esteja bem estabelecido o impacto da DCV nessa população, ainda parece haver algum grau de negligência quanto à identificação e ao seguimento de pacientes com maior RCV. Intervenções farmacológicas e mudanças em hábitos de vida poderão produzir novas estatísticas referentes à mortalidade em pacientes com diagnóstico de transtorno de humor bipolar.

7. REFERÊNCIAS

1. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2004;6(5):368-73.
2. Geddes, J.R. and D.J. Miklowitz, Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*, 2013. 381(9878):1672-82.
3. Busnello ED, Pereira MO, Knapp WP, Salgado CAI, Taborda JG, Knijnik L, et al. Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. *J Bras Psiqu*. 1992;41(10):507-12.
4. DSM-5., A.P.A., Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM- 5. 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013. xlv: p. 123-32.
5. Merikangas KR, J.R., He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada- Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z, Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 2011. Mar;68(3):241-51.
6. Krishnan, K.R., Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*, 2005. 67(1):1-8.
7. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011;68:1058–64.
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatry Press; 2000. p. 377-91.
9. Dias VV, Brissos S, et al. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;110(1-2):75-83.
10. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:105-15.
11. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS et al. 2011. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011;475:27–30.
12. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University; 2007.
13. Martinez-Aran, A., E. Vieta, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):224-32.
14. Kraepelin, E., 1921. Manic Depressive Insanity and Paranoia. Thoemmes Press, Bristol.
15. Post, RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent

- affective disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1992;149(8):999-1010.
16. Post, RM. The status of the sensitization/kindling hypothesis of bipolar disorder. *Current Psychosis & Therapeutics Reports.* 2004;2(4):135-41
 17. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 Aug;134(2):91-103.
 18. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Garcia DL, Bermudez MB, Sant'Anna MK, Kapczinski F, Passos IC. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2017 Mar;17(3):277-85
 19. Blechacz BR, Sanchez W, Gores GJ. A conceptual proposal for staging ductal cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):238–9
 20. Kameyama K, Takahashi M, Ohata K, Igai H, Yamashina A, Matsuoka T, et al. Evaluation of the new TNM staging system proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer at a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(5):1180-4.
 21. Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46(2):110-7.
 22. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(1):4–9.
 23. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V: bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology.* 2009;42(4):209-18.
 24. Fava GA, Kellner R: Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand.* 1993 Apr;87(4):225-30
 25. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2007 Jun;164(6):859-60.
 26. Berk M, Hallam KT, McGorryPD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord.* 2007; 100(1-3):279-81.
 27. Kapczinski F., Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;9(7):957-66.
 28. Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, et. Al. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives *J Affect Disord.* 2009 Apr;114(1-3):1-13.
 29. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Gama CS, Yatham LN, Berk M. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatr.* 2009;21(6):272-4.

30. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(4):675-92.
31. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2-16.
32. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011 45(2): 156-61.
33. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013a;144(1-2):16–27.
34. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013b;47(9):1119–33.
35. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15–25.
36. Hatch JK, Scola G, Olowoyeye O, Collins JE, Andreazza AC, Moody A, Levitt AJ, Strauss BH, Lanctot KL, Goldstein BI. Inflammatory Markers and Brain-Derived Neurotrophic Factor as Potential Bridges Linking Bipolar Disorder and Cardiovascular Risk Among Adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2017 Feb 14. doi: 10.4088/JCP.16m10762.
37. M. Kauer-Sant'Anna, F. Kapczinski, A. C. Andreazza et al., "Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder," *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 May;12(4):447-58
38. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;116(3):214-7.
39. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Dis*. 2002;68(2-3):167-81.
40. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*. 2005 May 25;293(20):2528-30
41. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: A population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):118-23.
42. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844-50.
43. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord*. 1987;13(3):287–92.
44. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disorders*. 2009;11(6):657–62.

45. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1205–15.
46. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(10), 965–86.
47. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):368-73.
48. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):83-93.
49. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):112-7.
50. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):207-13.
51. Cassidy F, Ahearn E, Carroll B.J. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic–depressive patients. *Am. J. Psychiatry*. 1999;156 (9), 1417–20.
52. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007; 9:443-52.
53. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 9:25-30.
54. Magalhães PV, Fries GR, Kapczinski FP. Peripheral markers and the pathophysiology of bipolar disorder. *Rev Psiq Clín*. 2012;39(2):60-7.
55. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromol Med*. 2011;13(2):93-116.
56. Dayan A, Narin B, Biteker M, Aksoy S, Fotbolcu H, Duman D. Coronary calcium score, albuminuria and inflammatory markers in type 2 diabetic patients: associations and prognostic implications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Oct;98(1):98-103.
57. Kapczinski, F., F. Dal-Pizzol, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011 45(2): 156-61.
58. Almeida KM, Moreira CLRL, Lafer B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci. and Therapeutics*, 2012; 18(2):160-66.
59. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, Kemp

- DE; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):69–81.
60. Newcomer JW: Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005, 19(Suppl 1):1–93.
 61. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, et al.: Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med* 2009, 71(6):598–606.
 62. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2045-51
 63. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):631-41.
 64. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9.
 65. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421(4):277–90.
 66. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355–74.
 67. Pickering G. Arteriosclerosis and atherosclerosis. The need for clear thinking. *Am J Med*. 1963;34:7-18.
 68. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):579–596.
 69. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4):519–26.
 70. Giles JT, Szklo M, Post W, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(2):R36.
 71. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407–15.
 72. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118(2):e41–7.
 73. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009

Sep;24(6):412-24.

74. Taxis K, Schorr S, Fouchier M, Slooff C, Bruggeman R. Is it appropriate to use cardiovascular risk scores in patients with psychotic disorders? *Schizophr Res* 2008;102(1-3):169.
75. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J, et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):1–12.
76. Bruggeman R, Schorr S, Van der Elst K, Postma M, Taxis K. Cost- effectiveness of screening for diabetes in a cohort of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):161–2.
77. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3): 175–87.
78. Janssen I, Powell LH, Matthews KA, Jasielc MS, Hollenberg SM, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA. Relation of Persistent Depressive Symptoms to Coronary Artery Calcification in Women Aged 46 to 59 Years. *Am. J. Cardiol*. 2016; 117(12):1884-9.
79. Agatista PK, Matthews ka, Bromberger JT, Edmundowicz D, Chang YF, Sutton-Tyrrell K. Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. *Arch Intern Med*. 2005;13;165(11):1229-36.
80. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):s49–s73.
81. Bischoff B, Kantert C, Meyer T, Hadamitzky M, Martinoff S, Schömig A, et al. Cardiovascular risk assessment based on the quantification of coronary calcium in contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2011;13(6):468–75.
82. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2955–62.
83. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Blankstein R, Silverman MG, Eng J, Shaw LJ, et al. Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population based cohort. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(10):1350–59.
84. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):559-68.
85. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827–32.

86. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291(2):210-15.
87. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98(3):177-84.
88. Yeboah J, McClelland LR, Polonski TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
89. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133(9):849-58.
90. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303(16):1610-16
91. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron 9. GF, et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson. *Bipolar Disord*. 2008;10(1, pt2):144–52.
92. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98(2A):2H-15H.
93. McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age. Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113(1):30–7.
94. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358(13): 1336–45.
95. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, et al. Age, Gender, and Race-Based Coronary Artery Calcium Score Percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol*. 2016 Jun;39(6):352-9.
96. Valenti V, ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8(8):900–9.
97. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2(6):692–700.
98. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, et al. Coronary artery calcium in acute coronary

- syndromes: a comparative study of electron beam CT, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1997;96(5):1461–9.
99. First MB, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research. 2002. November 2002.
100. Young RC, B.J., Ziegler VE, Meyer DA A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978. Nov;133:429-35.
101. Hamilton, A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960. Feb;23:56-62.
102. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007; Jun 7;3:5
103. Spearing M, Post R, Leverich G, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI for bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 1997; 73(3):159–71.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR: ESTUDO TRANSVERSAL TOMOGRÁFICO DO ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO”

Nome:

Data de Nascimento:

Pesquisador Responsável: Felipe Soares Torres

Pesquisadores Executores: Clarissa Severino Gama

Gostaríamos de convidar você a participar de um estudo científico, e, antes de mais nada, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo e o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a médica psiquiatra Clarissa Severino Gama pelo telefone: (51) 3359-8845 ou pelo endereço: Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos, 2350 - CEP 90035-903 Bairro Rio Branco - *Porto Alegre* - RS. O Comitê de Ética do Hospital de Clínicas, localizado no 2º andar do HCPA, sala 2227, também poderá fornecer esclarecimentos, através do telefone (51) 33598304.

Qual o objetivo desta pesquisa?

Conhecer algumas características clínicas dos pacientes portadores de Transtorno de Humor Bipolar, avaliando seu risco cardiovascular estimado através do escore de cálcio coronário. Esse dado será coletado através de estudo tomográfico. Além disso, serão medidos no sangue três grupos de substâncias: marcadores de inflamação (chamados interleucinas), neurotrofinas (proteínas que existem no cérebro que podem ser medidas no sangue) e marcadores de estresse oxidativo. Esses grupos de substâncias, quando analisadas juntas são utilizadas para verificarmos que as doenças psiquiátricas tem alterações sistêmicas (em todo o

corpo). Queremos, primeiro, verificar como essas substâncias estão presentes nos sangue dos pacientes e, em seguida, avaliar se o perfil dessas substância tem associação com o escore de cálcio coronário.

A coleta de imagem tomográfica é feita seguindo o protocolo da Radiologia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Nesse exame o paciente é exposto a uma dose mínima de radiação.

O que acontecerá neste estudo?

Após os pacientes responderem às questões em estudo através de questionários, serão feitos alguns testes de perguntas que durará cerca de 60 minutos, com uma pausa se o paciente se cansar. Será feita também uma coleta de 10 mL sangue para exame. Este exame será utilizado apenas para observar as alterações nesses três grupos de substancias. Em seguida, os pacientes serão submetidos ao exame no Serviço de Radiologia do HCPA, com acompanhamento do pesquisador responsável. Esse exame tem uma duração inferior a 5 minutos, não é doloroso, não envolve a coleta de sangue nem de nenhum outro material biológico, e não será injetado contraste nem qualquer outra substância.

Quais os benefícios em participar deste estudo?

A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, auxílio na identificação de alterações assintomáticas passíveis de prevenção e tratamento precoces, e no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de maior conhecimento do Transtorno de Humor Bipolar e principalmente em relação às consequências da doença a longo prazo.

Quais são os direitos dos participantes?

No caso de identificação de alterações nos exames realizados nesse estudo, você será orientado a buscar auxílio na Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua residência, levando ao médico da unidade os laudos dos exames e uma carta do responsável pelo estudo com sugestão de manejo ou acompanhamento das alterações.

Os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você em nenhum momento será identificado por seu nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento de rotina ao que o paciente tem direito.

Todo o material coletado será descartado após a realização desse projeto (escalas, soro sanguíneo e exame de imagem) e não será utilizado para nenhum outro fim. Nenhum uso comercial do referido material será feito.

Quais são os riscos que envolvem este estudo?

Esta pesquisa é considerada como de risco mínimo para a saúde, podendo ocorrer apenas um mal-estar passageiro ou manchas roxas no local da coleta de sangue. Além disso, a sua participação nesse estudo pode levar ao conhecimento de alterações cardiovasculares inesperadas, acarretando impacto emocional, angústia e necessidade de acompanhamento ou tratamento. Em caso de identificação de alguma alteração em seus exames, seu psiquiatra será contatado e o acompanhará com relação aos seus sentimentos e emoções.

O exame de tomografia computadorizada envolve a exposição a um nível de radiação considerado muito baixo (dose efetiva entre 1,5 milisieverts), comparado ao nível de radiação usual (proveniente da atmosfera, do solo, etc.) que uma pessoa recebe ao longo de 1(um) ano (3 milieverts) e equivalente a 15 exames de raio X de tórax (0,1 milisieverts cada).

Declaro que:

- 1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa.**
- 2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento na instituição.**
- 3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo.**
- 4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.**

Assinatura do Paciente

Ass:

Data:

Assinatura do Pesquisador responsável

Ass:

Data:

8.2 ANEXO II: Protocolo com Dados Clínicos e Sócio-demográficos

PROCOLO PROJETO DE PESQUISA:
Risco Cardiovascular em Pacientes com THB: Estudo Transversal Tomográfico do ECC

Coletador: _____ Data: ___/___/___

Identificação

Identificação: _____ Prontuário: _____

Nome: _____

Fone: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Sexo: 1- feminino 2- masculino Cor: 1- branco 2- não branco

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

Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada):
 3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa
 5- em auxílio-doença 6- aposentado por invalidez
 7- aposentado por tempo serviço

Escolaridade: _____ Grau 1 - Completo 2 - Incompleto
 (_____ anos de estudo completos)

Repetência escolar: _____ anos repetidos

Sabe ler e escrever? 1 - Sim 2 - Não

História clínica

Transtorno Bipolar: 1- Tipo I 2- Tipo II Staging: _____ Tempo de Eutímia: _____

Idade do primeiro episódio: _____ (Tempo de evolução da doença: _____)

Primeiro episódio: 1- Depressivo 2- Maníaco 3- Misto 4- Hipomania

Sintomas Psicóticos: 1- Sim 2-Não Induzido por substância: 1- Sim 2 - Não

História familiar 1º grau: 1- sim 2- não Caso sim, qual transtorno: _____

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

Hospitalização no primeiro episódio: 1- Sim 2 - Não

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico: _____

Número de episódios: _____ depressivos _____ maníacos

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

Tentativa de suicídio: 1- Sim 2 - Não Quantas: _____

Uso atual de substâncias químicas, álcool, drogas: 1- Sim 2 - Não

Tabagismo Passado: 1- Sim 2 - Não Tabagismo Atual: 1- Sim 2 - Não

Tempo de uso: _____ Tempo de abstinência: _____ Maior n° cigarros/dia: _____

Comorbidades médicas:

Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica: 1- Sim 2- Não Medicação: 1- Sim 2- Não

Diagnóstico de Diabetes : 1- Tipo 1 2- Tipo 2 3-não Medicação: 1- Sim 2- Não

Diagnóstico de Dislipidemia: 1- Sim 2- Não Medicação: 1- Sim 2- Não

História familiar de doença cardiovascular (infarto, AVC, morte súbita) em familiar de primeiro grau (homem < 45 anos /mulher < 55 anos)? 1- Sim 2- Não

<i>Problemas cardiovasculares</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>Quando (data aproximada)</i>
Angina de peito (diagnosticada)			
Infarto do Miocárdio			
Revascularização Miocárdica (stent, ponte de safena)			
Acidente Vascular Cerebral (derrame)			
Doença Arterial Carotídea (estenose carotídea)			
Doença Vascular Periférica (arterial, MMIIIs)			

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

Medidas antropométricas:

Peso atual (medido): _____ Kg Altura (medida): _____ m Circ. cintura: _____ cm
 PA (medida): _____ mmHg IMC: _____ [Peso ÷ (altura)²]

Fatores relacionados ao sexo feminino

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

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

3-Camisinha 4- Diafragma 5- coito interrompido

6- L.Tubária 7- Vasectomia 8- tabelinha 10- outro _____

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

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

Escalas**HAM-D**

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

YMRS

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

CGI-BP

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

Exames necessários (podem ser exames já coletados no ambulatório):

Colesterol Total:	mg/dL
Colesterol HDL:	mg/dL
Colesterol LDL:	mg/dL
Triglicerídios:	mg/dL

Para diabéticos

Glicemia de Jejum:	mg/dL
Hemoglobina glicada (A1c):	mg/dL

8.3 ANEXO III: Escala de Hamilton para depressão

ESCALA HAMILTON – DEPRESSÃO

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

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

0- ausente

1- sentimentos relatados somente se perguntados

2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

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

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

2. Sentimentos de culpa:

0- ausente

1- autorrecriação, acha que decepcionou outras pessoas

2- ideias de culpa ou rumações de erros ou ações pecaminosas (más) no passado

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

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

3. Suicídio:

0- ausente

1- acha que não vale a pena viver

2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si 3- ideias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Insônia inicial:

0- sem dificuldades para iniciar o sono

1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora 2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Insônia intermediária:

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

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

6. Insônia tardia:

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

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

7. Trabalho e atividades:

0- sem dificuldades

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

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

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

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

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

0 pensamentos e fala normais

1 lentificação discreta à entrevista

2 lentificação óbvia durante a entrevista 3 entrevista difícil

4 estupor completo

9. Agitação:

0 nenhuma

1 inquietação

2 mexe as mãos, cabelos etc.

3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista 4 retorce as mãos, róí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Ansiedade psíquica:

0 sem dificuldade

1 tensão e irritabilidade subjetivas

2 preocupa-se com trivialidades

3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações CV: palpitação, cefaleias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar frequentemente

Sudorese

0 ausente

1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados

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

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

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

12. Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência 2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

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

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

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

0 ausentes

1 leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado 2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2 preocupação com a saúde

3 queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

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

A. Quando avaliada pela história clínica

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

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo 2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais 3 não avaliada

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

0 menos de 0,5kg de perda por semana 1 mais de 0,5kg de perda por semana

2 mais de 1kg de perda por semana

3 não avaliada

17. Crítica (Consequência da doença):

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

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

2 nega estar doente

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS Escore total HAM-D – 17 itens:

8.4 ANEXO IV: Escala de Young para Mania

ESCALA DE MANIA DE YOUNG

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

01. Humor e afeto elevados

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

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

02. Atividade motora - energia aumentada

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

91

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados

(3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado). (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).

(X) Não avaliado

03. Interesse sexual

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

(0) Normal; sem aumento.

(1) Discreta ou possivelmente aumentado

(2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado.

(3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; autorrelato de hipersexualidade.

(4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.

(X) Não avaliado

04. Sono

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

(0) Não relata diminuição do sono

(1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de uma hora a menos do que o seu habitual.

(2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que uma hora a menos do que o seu habitual.

(3) Relata diminuição da necessidade de sono (4) Nega necessidade de sono

(X) Não avaliado

05. Irritabilidade

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

(0) Ausente

(2) Subjetivamente aumentada

(4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria.

(6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo. (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

06. Fala (velocidade e quantidade)

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

(0) Sem aumento

(2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual.

(4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).

(6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).

(8) Fala pressionada, ininterrompível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador). (X) Não avaliado

07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

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

- Circunstancialidade: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;

- Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo
- o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;

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

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

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

(0) Sem alterações.

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos.

(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados.

(3) Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.

(4) Incoerência; comunicação impossível.

(X) Não avaliado

08. Conteúdo

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

- Ideias místicas: de conteúdo religioso;

- Ideias paranoides: crença de estar sendo molestado ou perseguido;

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

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

(0) Normal

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

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

(6) Ideias supervalorizadas (8) Delírios

(X) Não avaliado

09. Comportamento disruptivo agressivo

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

(0) Ausente, cooperativo.

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

(4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada. (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

10. Aparência

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

(0) Arrumado e vestido apropriadamente.

(1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.

(2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.

(3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

(4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

(X) Não avaliado

11. Insight (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação

total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

(0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento

(1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.

(2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.

(3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.

(4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

(X) Não avaliado

Escore total YMRS: _____

8.5 ANEXO V: Escala Breve de Funcionamento

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

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

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

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

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