Trajetórias cognitivas no transtorno bipolar e a relação com variáveis pré-mórbidas e clínicas: um estudo longitudinal com seguimento após três anos

Thércia Tamilles de Souza Mota

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2024

Trajetórias cognitivas no transtorno bipolar e a relação de variáveis pré-mórbidas e clínicas: um estudo longitudinal com seguimento após três anos

Thércia Tamilles de Souza Mota

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Orientadora: Prof. Dr. Letícia Sanguinetti Czepielewski

Porto Alegre

2024

Agradecimentos

Mestrado é difícil. Mestrado longe de casa e em meio a diversas catástrofes climáticas, mais difícil ainda. Então, só tenho a agradecer a todos que me acompanharam e tornaram essa jornada mais satisfatória.

À minha família, por todo amor, por sempre me incentivarem a seguir meus sonhos e por permitirem que esse desafio pessoal fosse concluído.

Ao João Guilherme, por se tornar a minha família em Porto Alegre, por todo acolhimento e suporte estatístico/psicométrico.

Aos meus queridos amigos Camila Zanella, Mathias, Victor e Jefferson, por me inspirarem como pesquisadora e suportarem minhas reclamações diárias.

Aos meus amigos guerreirinhos Cami, Pam, Laura, Sandro e Beal, por trazerem leveza e boas risadas em momentos difíceis.

À minha orientadora Letícia Czepielewski, pelos ensinamentos sempre otimistas, pela parcimônia e pelo incentivo a explorar novas possibilidades de pesquisas no Brasil.

A todas as pessoas que participaram dessa pesquisa.

Sumário

Resumo 8

Abstract 9

Apresentação 10

Capítulo I 11

Cognição e transtorno bipolar 12

Neuroprogressão 13

Heterogeneidade cognitiva no transtorno bipolar 15

Relação de fatores clínicos e pré-mórbidos e cognição no transtorno bipolar. 16

Capítulo 2 20

Artigo 20

Resumo 20

Abstract 21

Introdução 22

Métodos 23

Delineamento 23

Participantes 23

Procedimentos de Coleta de Dados e Instrumentos 24

Análise de dados 25

Resultados 26

Análises Descritivas 26

Classificação dos perfis cognitivos 29

Funcionalidade 31

Trajetória Cognitiva 32

Cognição Social 32

Memória 33

Atenção 35
Velocidade de processamento 36
Funções executivas 37
Discussão 38
Aspectos positivos 41
Limitações 42
Considerações Finais 42
Capítulo 3 43
Considerações finais 43
Referências 45
Anexos 55

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas do grupo com transtorno bipolar e dos indivíduos não afetados.

Lista de Figuras

Figura 1. Comparação entre as trajetórias cognitivas dos clusters em momentos distintos de avaliação.

Figura 2. Comparação do desempenho cognitivo entre os clusters.

Figura 3. Comparação entre o tempo e a escolaridade para o instrumento RMET.

Figura 4. Comparação entre o tempo e a escolaridade para o instrumento HVLT.

Figura 5. Comparação entre o tempo e a escolaridade para o subteste SNL.

Figura 6. Comparação entre o tempo e a escolaridade para o subteste SNL.

Figura 7. Comparação entre o tempo e a escolaridade para o instrumento CPT-IP.

Figura 8. Comparação entre o tempo e a escolaridade para os instrumentos FAS e TMT-A.

Figura 9. Comparação entre o tempo e a escolaridade para os instrumentos Stroop-SWCT e TMT-B.

Lista de Siglas

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor

CPC - Comitê de Ética em Pesquisa

CPT IP – Continuous Performance Test Identical Pairs

DFA - Análise de Função Discriminante

DSM-V - TR Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição, Texto Revisado

HAM-D-17- Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

HCA - Análise de Cluster Hierárquica

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HVLT – R: Hopkins Verbal Learning Test - Revised

PROTAHBI - Programa de Transtorno de Humor Bipolar (PROTAHBI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

QI- Quociente de inteligência

REML-Restricted Maximum Likelihood

RMET-Reading the mind test

SCID-5-CV - Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-5, Versão Clínica

SWCT - Stroop Word Color Test

SZ- Esquizofrenia

TB - Transtorno Bipolar

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMT-A - Trail Making Test -A

TMT-B- Trail Making Test-B

YMRS - Young Mania Rating Scale

Resumo

O estudo investigou a trajetória cognitiva de pacientes com transtorno bipolar (TB) ao longo de três anos, considerando variáveis clínicas e pré-mórbidas. A amostra composta predominantemente por mulheres em estado de eutimia foi avaliada usando uma bateria neuropsicológica abrangente em dois momentos temporais distintos. A análise revelou uma heterogeneidade significativa nas trajetórias cognitivas dos participantes, desafiando a hipótese de neuroprogressão que postula uma deterioração cognitiva linear em pacientes com TB. Os resultados mostraram que a escolaridade foi um preditor robusto de desempenho em diversos domínios cognitivos, enquanto variáveis clínicas, como número de episódios de humor e sintomas psicóticos, não apresentaram correlação significativa com o desempenho cognitivo. Os indivíduos com TB apresentaram desempenho inferior aos controles saudáveis em todos os domínios avaliados. Contudo, foram identificados dois perfis cognitivos distintos: um grupo com comprometimento moderado e outro com comprometimento seletivo. A análise da funcionalidade revelou que o grupo com comprometimento seletivo apresentou mais queixas subjetivas de prejuízo cognitivo, apesar de ambos os grupos apresentarem níveis educacionais similares. Neste estudo a reserva cognitiva foi um importante preditor e sugere que a heterogeneidade individual deve ser considerada no tratamento do TB. As limitações incluíram o tamanho reduzido da amostra e a predominância do sexo feminino, apontando para a necessidade de futuras pesquisas com amostras maiores e mais diversificadas.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar; Cognição; Trajetória Cognitiva.

Abstract

The study investigated the cognitive trajectory of patients with bipolar disorder (BD) over three years, considering clinical and premorbid variables. The sample, predominantly composed of women in a euthymic state, was assessed using a comprehensive neuropsychological battery at two distinct time points. The analysis revealed significant heterogeneity in the cognitive trajectories of the participants, challenging the neuroprogression hypothesis that posits a linear cognitive deterioration in BD patients. The results showed that education was a robust predictor of performance across various cognitive domains, while clinical variables, such as the number of mood episodes and psychotic symptoms, did not significantly correlate with cognitive performance. Individuals with BD exhibited lower performance than healthy controls in all evaluated domains. However, two distinct cognitive profiles were identified: one group with moderate impairment and another with selective impairment. Functional analysis revealed that the group with selective impairment reported more subjective cognitive complaints, despite both groups having similar educational levels. In this study, cognitive reserve was an important predictor, suggesting that individual heterogeneity should be considered in BD treatment. The limitations included the small sample size and the predominance of female participants, highlighting the need for future research with larger and more diverse samples.

Keywords: Bipolar Disorder; Cognition; Cognitive Trajectory.

Apresentação

Esta dissertação é desenvolvida como um esforço para compreender o funcionamento cognitivo no transtorno bipolar ao longo do tempo. A importância de abordar esta questão advém de uma observação cuidadosa dos desafios enfrentados pelos indivíduos afetados por esta condição e pela necessidade de criar intervenções baseadas em evidências que possam melhorar sua qualidade de vida e aperfeiçoar o manejo da doença. Meu interesse no estudo da psicopatologia e cognição foi despertado e nutrido durante meu percurso acadêmico e continuado na minha prática profissional no contexto da saúde pública.

A relevância do estudo longitudinal para compreender as variações dos déficits cognitivos associados ao transtorno bipolar se tornou ainda mais evidente no meu mestrado em Psicologia. Durante este período, foi possível observar as lacunas existentes na literatura científica sobre o tema, especialmente no contexto brasileiro. Essa percepção motivou a condução da pesquisa que compõem esta dissertação.

A dissertação está estruturada em 3 capítulos para oferecer uma análise detalhada e organizada. O Capítulo 1 introduz o tema e fornece uma contextualização teórica sobre o transtorno bipolar, abordando sua etiologia, manifestações clínicas e o funcionamento cognitivo. O Capítulo 2 é composto pelo artigo, intitulado: “Trajetórias cognitivas em pacientes eutímicos com transtorno bipolar: impacto das variáveis clínicas e pré-mórbidas – evidências de um estudo longitudinal de três anos” é apresentado como um estudo empírico que objetivou investigar as diferentes trajetórias cognitivas em uma amostra de participantes previamente diagnosticados com TB, em estado de eutimia, e avaliar a influência das variáveis clínicas e fatores pré-mórbidos predizem o funcionamento cognitivo dessa população.

Por fim, o Capítulo 3 consiste nas considerações finais da dissertação, que integra os resultados e as principais contribuições da pesquisa realizada.

Capítulo I

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno mental grave e crônico, que afeta cerca de 1% da população mundial e representa uma das dez principais causas de incapacidade em todo o mundo (Clemente et al., 2015; (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; Wang et al., 2023). Essa condição complexa apresenta um curso marcado por recidivas, sintomas residuais, comprometimento funcional e cognitivo, além da presença de comorbidades clínicas e tentativas de suicídio (Jiménez-López et al., 2017; Wang et al., 2023). O início do TB ocorre predominantemente em dois intervalos etários: entre 15 e 24 anos e entre 45 e 54 anos. Entretanto, a maioria dos indivíduos apresenta sintomas da doença antes dos 25 anos (Kroon et al., 2013; Vieta et al., 2018).

A distribuição do TB é considerada homogênea entre sexos, etnias e áreas urbanas e rurais (Jain & Mitra, 2022). As taxas de herdabilidade deste transtorno estão entre 70-80%, uma vez que múltiplas alterações de pequenos efeitos contribuem para taxas elevadas. As alterações epigenéticas também desempenham um papel significativo na expressão gênica dessa condição (Scaini et al., 2020).

O TB é caracterizado por episódios alternados de mania e depressão, intercalados por períodos de eutimia. Em alguns casos, a presença de sintomas psicóticos é um indicador de maior gravidade do quadro clínico (Chakrabarti & Singh, 2022; McIntyre et al., 2020). As diretrizes diagnósticas do DSM-5 TR, (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição, texto revisado) e da CID-11 (Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição), caracterizam o episódio de mania como uma persistente alteração de humor, que pode incluir irritabilidade, euforia, expansividade, labilidade emocional e aumento de energia. Por outro lado, o episódio depressivo é marcado por uma diminuição significativa da energia, perda de interesse ou prazer em realizar atividades anteriormente gratificantes, além de fadiga e cansaço proeminentes (Kessing et al., 2021).

Além disso, os estados de humor podem se manifestar de forma mista, contribuindo geralmente para um curso com desfechos clínicos adversos e respostas insatisfatórias ao tratamento (Keramatian et al., 2021; Chakrabarti, 2022). Nesse contexto, o diagnóstico inicial muitas vezes é impreciso, devido à sintomatologia complexa do TB se sobrepor a outros transtornos psiquiátricos, como transtornos de ansiedade e transtornos psicóticos. Esta imprecisão diagnóstica pode resultar em tratamento inadequado e agravar a condição de saúde desses indivíduos (Jain & Mitra, 2022; McIntyre et al., 2020; Phillips & Kupfer, 2013).

O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, que inclui farmacoterapia e intervenções psicossociais. Apesar da variedade de medicamentos disponíveis para tratar os sintomas de humor, não é incomum a combinação de diferentes em virtude das diversas respostas ao tratamento e recidivas de humor nesses pacientes (Kishi et al., 2020). O lítio continua sendo o estabilizador de humor mais eficaz em diferentes etapas do transtorno, inclusive na presença de ideação suicida entre os afetados (Amerio et al., 2021; Cipriani et al., 2013).

Cognição e transtorno bipolar

A presença de alterações cognitivas em diferentes transtornos mentais reforça a ideia de que esse seria um aspecto transdiagnóstico em psicopatologia (Abramovitch et al., 2021). Transtornos mentais como esquizofrenia (SZ) e TB têm um perfil cognitivo caracterizado por déficits generalizados em domínios, como atenção, velocidade de processamento, memória de trabalho e funções executivas (FEs) (Czepielewski et al., 2015; Tsitsipa e Fountoulakis, 2015; Li et al., 2020). Apesar do nível de comprometimento cognitivo ser mais acentuado na SZ (Li et al., 2020), ambas as populações compartilham o comprometimento em componentes da cognição social, isto é, prejuízos no reconhecimento de expressões faciais, comportamentos

sociais adaptativos para responder a situações sociais, e prejuízos na regulação emocional (de Siqueira Rotenberg et al., 2022; Miskowiak et al. 2022; Wang et al., 2023).

No TB, os déficits persistem inclusive em períodos de remissão, sendo 30 a 70% dos casos, o grau de comprometimento cognitivo é avaliado entre moderado a grave em múltiplos domínios (Bora e Özerdem, 2017; Ott et al., 2018). Assim, o período de eutimia não se caracteriza como uma fase de recuperação total (Daglas et al. 2015; López-Villarreal et al., 2019). Desta maneira, existe uma associação entre as FEs mais pobres e o desfecho ocupacional negativo no TB independente dos episódios de humor (Jensen et al., 2016; Miskowiak et al., 2022). Vale ressaltar que as disfunções cognitivas podem se manifestar ainda no primeiro episódio de humor (Bora e Pantelis, 2015; Daglas et al. 2015). Todavia, a maior frequência de episódios de mania foi associada ao maior número de hospitalizações, tentativas de suicídio e pior desempenho cognitivo quando comparados ao grupo com predominância do polo depressivo ao longo da vida (Belizario et al., 2018).

Curiosamente, ao comparar os parentes biológicos de indivíduos com TB e controles saudáveis, foram detectados déficits nos domínios de memória, velocidade de processamento e funções executivas em familiares de pessoas com TB, com o tamanho de efeito pequeno a médio, indicando possível prejuízo no domínio cognitivo independente da expressão clínica do transtorno (Van Rheenen et al., 2019).

Neuroprogressão

A trajetória do TB é complexa e marcada por recorrentes episódios de humor. A neuroprogressão é um modelo que sugere uma conexão entre a frequência desses episódios, o comprometimento cognitivo e mudanças neurobiológias significativas (Kapckinski et al., 2009; Wollenhaupt-Aguiar et al., 2021). Conforme essa hipótese, os pacientes em estágios mais avançados da doença apresentam deterioração do quadro clínico, refratariedade ao tratamento,

vulnerabilidade ao estresse e maior incidência de novos episódios de humor (Barichello et al., 2020; Cyrino et al., 2021; López-Villarreal et al., 2019; Serafini et al., 2021).

O fator neurotrófico derivado do cérebro-BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) é um dos componentes mais estudados na neurobiologia do TB, desempenhando um papel crucial na regulação da neuroplasticidade e sobrevivência neuronal. Alterações nos níveis de BDNF, tanto no cérebro quanto no sangue de pacientes com TB, foram consistentemente relatadas, sugerindo uma diminuição da plasticidade celular nesses indivíduos (Scaini et al., 2020). A partir do modelo de neuroprogressão, o BDNF é impactado significativamente em episódios agudos e progressivamente os níveis se reduzem alcançando a cronicidade (Magalhães et al., 2012).

No entanto, estudos longitudinais evidenciaram resultados contrastantes ao modelo de neuroprogressão, visto que o comprometimento cognitivo pode ser mais pronunciado em indivíduos mais velhos em comparação com aqueles nos estágios iniciais da doença, mas similar aos padrões de envelhecimento típico dos controles mais velhos (Cardoso et al., 2015; Ehrlich et al., 2022; Gildengers et al., 2009). Ao acompanhar uma coorte ao longo de seis anos, a cognição dos pacientes com TB permaneceu regular, sem alterações significativas na trajetória cognitiva entre os subtipos I e II, em que foi observado uma melhoria sutil na função executiva (Sparding et al., 2021).

Portanto, até o momento as evidências sugerem que o TB pode ser compreendido a partir de subgrupos com diferentes trajetórias cognitivas e refutam o modelo de neuroprogressão, pois, não pode ser ampliado em diferentes faixas etárias dessa população (Szmulewicz et al., 2019). Ademais, a neuroprogressão não explica as diferentes trajetórias a partir da manifestação inicial da doença até três anos depois do surgimento do episódio de mania, visto que não há correlação significativa entre as recidivas e o desempenho cognitivo neste curto intervalo de tempo (Torres et al., 2019).

Heterogeneidade cognitiva no transtorno bipolar

A heterogeneidade é um aspecto central no TB, que se revela no curso da doença, pela resposta ao tratamento, polaridade predominante e no funcionamento cognitivo. O comprometimento cognitivo se manifesta em diferentes períodos no TB sugerindo uma heterogeneidade nessa população que pode ser mapeada não apenas por avaliações de funcionamento atual, mas também por análises do desenvolvimento cognitivo ao longo do tempo (Vaskinn et al., 2020). Tanto o TB quanto a SZ compartilham risco genético significativo e a heterogeneidade presente em ambas as condições podem indicar possíveis similaridades nos mecanismos fisiopatológicos (Jiménez-López et al., 2018).

Apesar de não ser um consenso, em alguns casos, ao agrupar essas populações, não foi identificado diferenças significativas no desempenho cognitivo. Isso pode indicar que os membros de cada grupo, independentemente de seu diagnóstico, podem estar igualmente suscetíveis a fatores pré-mórbidos e clínicos. Esses resultados questionam as análises baseadas somente nas médias dos grupos, que sugerem diferenças quantitativas, mas não qualitativas, nas funções cognitivas entre eles (Van Rheenen et al., 2019). A presença de sintomas psicóticos não foi associada à progressão do comprometimento cognitivo ou psicossocial numa amostra de pacientes com TB ao longo de 5 anos (Jiménez-López et al., 2018).

Uma estratégia utilizada pelos estudos para compreender a heterogeneidade cognitiva do TB é utilizar análises de agrupamento ou *cluster*, que geralmente resultam em 3 categorias. O primeiro grupo seria cognitivamente intacto, apresentando um bom desempenho cognitivo com pontuações semelhantes aos controles. O segundo subgrupo apresentaria o comprometimento cognitivo seletivo, com déficits moderados em alguns domínios cognitivos comparados aos controles. Finalmente, o subgrupo com comprometimento cognitivo moderado apresentaria déficits em vários domínios e se assemelharia aos resultados dos indivíduos com

SZ (Burdick et al., 2014; Ehrlich et al., 2022; Jensen et al., 2016; Kjærstad et al., 2022; Lima et al., 2019; Russo et al., 2017).

Contudo, essa variabilidade não é explicada por um único modelo, visto que alguns grupos apresentam mudanças progressivas após a primeira manifestação da doença, enquanto outros acompanhados longitudinalmente não apresentam as mesmas alterações na mesma linearidade (Chakrabarty et al., 2022).

Relação de fatores clínicos e pré-mórbidos e cognição no transtorno bipolar

Diversos fatores, incluindo condições pré-mórbidas e a expressão clínica do transtorno, afetam a trajetória cognitiva (Bora et al., 2016; Keramatian et al., 2021). Dentre eles, experiências de negligência e traumas na infância prejudicam as funções executivas, memória verbal, fluência verbal e flexibilidade cognitiva. A frequência e a gravidade dos traumas são fatores determinantes no comprometimento desses domínios (Bucker et al., 2013; Dauvermann & Donohoe, 2019). Essa relação entre trauma e déficits cognitivos também é percebida em indivíduos sem diagnóstico de transtornos mentais. No entanto, um histórico de traumas é particularmente mais comum em pessoas com transtornos mentais graves, como SZ e TB, indicando uma prevalência elevada de experiências traumáticas neste grupo em comparação com amostras não afetadas (Dauvermann & Donohoe, 2019; McKay et al., 2021).

A exposição a traumas na infância foi significativamente associada a uma menor capacidade intelectual em indivíduos com TB, embora um maior nível educacional atenue esses prejuízos (Cotrena et al., 2017; Mann-Wrobel et al., 2011; Martins et al., 2019; Parellada et al., 2017). O nível educacional, o quociente de inteligência (QI) e a reserva cognitiva estão relacionados a menor prevalência de hospitalizações, menor presença de comorbidades (Matsumoto e Sayo Hamatani, 2024). Pacientes com TB com maior reserva cognitiva apresentaram melhor desempenho cognitivo em domínios como atenção, fluência verbal e memória verbal quando comparados àqueles com menor reserva cognitiva (Grande et al., 2017).

A reserva cognitiva é um conceito amplo que descreve a capacidade de resistir a danos

neuropatológicos decorrentes do envelhecimento ou de doenças, explicando assim as variações individuais na preservação das funções cognitivas diante de desafios ao cérebro. Esse conceito propõe que a participação em atividades educacionais, ocupações intelectualmente desafiadoras e o engajamento contínuo em práticas que estimulam a mente contribuem para a construção da reserva cognitiva. Essa construção auxilia na prevenção ou no retardo do aparecimento de sintomas de demência e outras disfunções cognitivas (Tsapekos et al., 2020).

Em contraste, se os pacientes com TB têm baixo QI pré-mórbido, baixos níveis de escolaridade e desempregados, esses indivíduos estão mais suscetíveis a maior frequência de episódios de humor e declínio cognitivo (Cotrena et al., 2017; Cullen et al., 2016; de Siqueira Rotenberg et al., 2022; Matsumoto e Sayo Hamatani, 2024; Smedley et al., 2023).

A expressão clínica do TB e as estratégias de tratamento podem ser determinantes na recuperação clínica dos afetados. Pacientes diagnosticados com TB após o primeiro episódio de mania frequentemente enfrentam prejuízos em diversos domínios cognitivos. No entanto, quando devidamente tratados tem uma maior probabilidade de ter um prognóstico cognitivo positivo ainda nos primeiros anos. Um exemplo de melhoria ocorre na velocidade de processamento (Torres et al., 2019). A associação entre o comprometimento deste constructo e a manifestação dos episódios de mania nas fases iniciais do transtorno foram interpretadas como uma pista acerca do neurodesenvolvimento atípico do subgrupo com déficits globais na cognição (Chakrabarty et al., 2022).

Muitos pacientes com transtornos psiquiátricos iniciam o tratamento em politerapia/polifarmácia, o que significa que recebem dois ou mais medicamentos em conjunto (Baldessarini, Henk, Sklar, Chang, & Leahy, 2008). Os estabilizadores de humor estão entre as classes medicamentosas prescritas no tratamento farmacológico do TB e são conhecidos por sua eficácia terapêutica, apesar dos efeitos adversos na cognição. Contudo, a combinação de um estabilizador de humor e um antipsicótico pode ser mais eficaz para estágios mais graves da doença, do que apenas um medicamento isolado. Na classe dos estabilizadores de humor, o lítio ainda é amplamente utilizado como tratamento padrão para TB devido à sua eficácia

comprovada em todas as fases do tratamento. Além disso, o lítio demonstrou ser eficaz na prevenção de comportamentos suicidas em pacientes com TB, inclusive em episódios depressivos graves (Amerio et al., 2021; Fountoulakis et al., 2022; Vieta et al., 2018).

Quanto ao tratamento com antidepressivos no TB, há controvérsia quanto ao seu uso devido ao risco de mudança de humor. Os antidepressivos podem aumentar o risco de desencadear episódios de mania ou hipomania, quando há utilização de antidepressivos sem o suporte de estabilizadores de humor ou antipsicóticos específicos, que pode implicar em uma insuficiente eficácia terapêutica ou desestabilização do quadro clínico (Bobo, 2017). Uma meta-análise de rede demonstrou que o lítio é um dos medicamentos mais eficazes na prevenção de episódios maníacos e depressivos, podendo promover resultados positivos no desempenho cognitivo de alguns domínios, apesar de evidências que comprovam o prejuízo em outros (Vieta et al., 2018).

Para determinar a prevalência do comprometimento cognitivo em adultos eutímicos, foram selecionadas variáveis para identificar quais os fatores clínicos e sociodemográficos podem estar associados a esse comprometimento. Há evidências de que a gravidade do transtorno ou a longa duração está associada ao maior comprometimento cognitivo, além da associação entre o comprometimento e a medicação antipsicótica, mas ainda há resultados conflitantes quanto a esta variável. Uma análise anterior de dados de participantes, individualmente, mostrou correlações significativas entre comprometimento cognitivo e alguns índices de gravidade da doença. Contudo, os estudos apresentam limitações quanto as definições de quais variáveis clínicas e sócio demográfico estão sendo consideradas, visto que não há um limiar objetivo para definir o comprometimento cognitivo e quais os fatores pré-mórbidos relacionados (Cullen et al., 2016).

Assim, o impacto que os medicamentos exercem na cognição dos indivíduos com TB, ainda é inconclusivo, existindo assim uma complexa variedade de fatores confundidores entre os efeitos previstos em torno dos domínios cognitivos e aqueles que vão além. Em geral, o comprometimento nas funções executivas e na memória podem ser atribuídos a subgrupos específicos de pacientes com TB, dada a heterogeneidade clínica deste transtorno (Xu et al.,

2020).

A incidência de sintomas psicóticos no TB é mais comum durante os episódios maníacos do que durante os depressivos. As taxas são tão elevadas durante a mania que, muitas vezes, é difícil distinguir de transtornos psicóticos primários. O quadro psicótico é comumente tratado com antipsicóticos, independente do diagnóstico prévio de TB. Quando comparados, o grupo de pacientes com TB que apresentam sintomas psicóticos, expressam piores resultados em contraste aos pacientes com TB sem sintomas psicóticos, que podem ser compreendidos a partir de variáveis clínicas, sociodemográficas e cognitivas (Chakrabarti,2022; Dell'Osso et al., 2017).

A presença de sintomas psicóticos no TB pode ser um fator de risco para um curso mais grave da doença e desfechos adversos a longo prazo. Esses sintomas estão associados a maior risco de hospitalizações, recaídas mais frequentes e comprometimento funcional elevado. Este comprometimento pode afetar a capacidade em manter relacionamentos interpessoais saudáveis e desempenhar atividades cotidianas, além de afetar negativamente a adesão ao tratamento, aumentando as chances de recaídas e complicações ao longo do tempo (van Bergen et al., 2018; Dell'Osso et al., 2017).

Ademais, esses sintomas agravam prejuízos em áreas como a memória verbal e funções executivas direcionadas ao planejamento e raciocínio. Fatores como o grau de parentesco de pacientes com familiares que apresentam psicose, e o início precoce da doença, podem ser agravantes no prejuízo cognitivo no TB e SZ (Carvalho et al., 2015).