

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

PROJETO DE PESQUISA
COMPROMETIMENTO COGNITIVO NOS TRANSTORNOS DO HUMOR BIPOLAR

CLÁUDIO RAUL DREWS JR.

ORIENTADOR
LUCIANO DIAS DE MATTOS SOUZA

PELOTAS
2014

Cláudio Raul Drews Jr.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO NOS TRANSTORNOS DO HUMOR BIPOLAR

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Católica de Pelotas.

Orientador: Luciano Dias de Mattos Souza

PELOTAS

2014

BANCA EXAMINADORA

.....
Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

Presidente e orientador

Doutorado em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Professor Adjunto da Universidade Católica de Pelotas

.....
Profa. Dra. Karen Jansen

1ª Examinadora

Doutorado em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel),
Professora do PPG em Saúde e Comportamento da UCPel

.....
Prof. Dr. Alfredo Cardoso Lulhier

2ª Examinador

Doutorado em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Professor da UCPel

PELOTAS – RS

2014

AGRADECIMENTOS

ÍNDICE

PROJETO DE PESQUISA

1	Identificação	5
1.2	Curso	5
1.3	Período da Pesquisa	5
1.4	Área do Conhecimento	5
2	Projeto de Pesquisa	5
2.1	Título	5
2.2	Responsável	5
2.3	Colaboradores	5
3	Introdução	6
4	Objetivos	8
4.1	Objetivos Gerais	8
4.2	Objetivos Específicos	8
5	Hipóteses	9
6	Fundamentação Teórica	10
6.1	Revisão de Literatura	10
6.1.1	Estratégias de Busca	13
7	Procedimentos Metodológicos	14
7.1	Tipo de Estudo	14
7.2	População Alvo	14
7.2.1	Critérios de Exclusão	14
7.3	Amostra	14
7.4	Coleta de Dados	15
7.5	Instrumentos	17
7.5.1	Mini International Neuropsychiatric Interview	18
7.5.2	Montreal Cognitive Assessment	19
7.6	Seleção e Treinamento dos Entrevistadores	24

7.7	Fluxograma da Logística	24
7.8	Aspectos Éticos	24
7.9	Estudo Piloto	25
7.10	Processamento e Análise dos Dados	26
7.11	Divulgação dos Resultados	27
7.12	Orçamento	27
7.13	Cronologia	28
7.14	Locais	28
7.15	Pessoal Auxiliar	28
8	Referências	29
	Anexos	35
ARTIGO		
1	Introdução	39
2	Método	40
3	Resultados	41
4	Discussão	42
5	Conclusão	43
6	Referências	44

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
PROJETO DE PESQUISA

1 Identificação

Comprometimento cognitivo nos transtornos de humor

1.2 Curso

Mestrado em Saúde e Comportamento

1.3 Período da Pesquisa

De maio de 2012 a dezembro de 2013.

1.4 Área do Conhecimento CNPq

Psicologia

2 Projeto de Pesquisa

2.1 Título

Comprometimento Cognitivo nos Transtornos do Humor Bipolar

2.2 Responsável

Cláudio Raul Drews Júnior

2.3 Colaboradores

Karen Jansen, Thaíse Modin, Taiane Cardoso

3 Introdução

Os transtornos do humor são caracterizados por manifestações afetivas consideradas inadequadas em termos de intensidade, frequência e duração. Dessas manifestações as mais comuns são os episódios depressivos, característicos dos transtornos depressivos, e os episódios maníacos, característicos dos transtornos do humor bipolar¹⁻³.

O episódio depressivo maior é caracterizado por um período mínimo de duas semanas de humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades. Segundo o DSM-IV, o indivíduo também deve vivenciar pelo menos quatro sintomas adicionais, que incluem: alterações no apetite ou peso, sono e atividade psicomotora; diminuição da energia; sentimentos de desvalia ou culpa; dificuldades para pensar, concentrar-se ou tomar decisões, ou pensamentos recorrentes sobre morte ou ideação suicida, plano ou tentativa de suicídio⁴. Além disso, o episódio depressivo maior é acompanhado por sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Os transtornos do humor bipolar são graves, recorrentes e ocasionalmente crônicos, caracterizados por períodos distintos ou mistos de mania (euforia) e depressão. As categorias diagnósticas propostas pelo DSM-IV-TR são dois ou mais episódios, nos quais o humor e o nível de atividade estão profundamente perturbados. O transtorno do humor bipolar do tipo um apresenta curso clínico com um ou mais episódios maníacos e, por vezes, episódios depressivos maiores. Já o transtorno do humor bipolar do tipo dois é caracterizado por episódios depressivos maiores e episódios hipomaníacos⁵.

Muitos estudos têm demonstrado que há um impacto significativo sobre o funcionamento cognitivo de indivíduos que sofrem de transtornos do humor⁶⁻¹⁰. Ainda que a disfunção cognitiva seja mais proeminente durante os episódios de humor, os déficits costumam persistir nos períodos eutímicos^{11, 12}. As funções cognitivas que têm se mostrado mais afetadas pelos transtornos do humor são a atenção, funções executivas, memória verbal e memória¹³.

Um estudo de revisão realizado por Sudhir Kumar e Frangou¹⁴ não encontrou uma disfunção cognitiva dominante nos quadros pré-mórbidos dos transtornos do humor, mas comprometimentos em domínios específicos sem uma alteração nas funções cognitivas como um

todo durante o curso do transtorno e um risco aumentado de demência com o avançar da idade foram estabelecidos^{15, 16}.

Com risco aumentado de demência nos indivíduos com transtornos do humor, um maior conhecimento sobre o comprometimento cognitivo e a forma como este se manifesta se faz necessário, assim como meios práticos para avaliar este comprometimento, compatíveis realidade dos programas de assistência à saúde mental no Brasil. Além disso, a avaliação do comprometimento de indivíduos com transtornos do humor permite que a natureza e o curso dos sintomas não-afetivos sejam melhor compreendidos^{13, 17}.

4 Objetivos

4.1 Objetivos Gerais

Comparar a proporção do comprometimento cognitivo em jovens e adultos diagnosticados com transtornos do humor bipolar e controles.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar o desempenho cognitivo em jovens e adultos com transtornos do humor bipolar e controles.
- b) Identificar a prevalência do comprometimento cognitivo em jovens e adultos com transtornos do humor bipolar.
- c) Comparar o desempenho cognitivo em jovens e adultos com transtornos do humor bipolar e controles.
- d) Verificar quais domínios cognitivos são mais afetados nos transtornos do humor bipolar.
- e) Verificar fatores associados ao comprometimento cognitivo nos transtornos do humor bipolar.

5 Hipóteses

H₁ – Pessoas com transtornos do humor bipolar irão apresentar uma prevalência de comprometimento cognitivo superior aos controles saudáveis.

H₂ – Pessoas com transtorno do humor bipolar irão apresentar um perfil cognitivo particular, diferente dos controles saudáveis.

H₃ – Fatores socioeconômicos irão influenciar o desempenho cognitivo nas pessoas com transtorno do humor bipolar.

6 Fundamentação Teórica

6.1 Revisão de Literatura

Os transtornos do humor têm significativo impacto social. Segundo estudos internacionais, os transtornos bipolares são aqueles que mais demandam atendimento em serviços de saúde mental quando comparados aos demais transtornos afetivos ou do humor¹⁸. Indivíduos que sofrem de transtornos do humor bipolar estão entre os que mais fazem uso do benefício previdenciário¹⁹. Os transtornos do humor bipolar também podem ser considerados um problema de saúde pública pelo substancial impacto econômico²⁰ e altas taxas de mortalidade²¹ que apresentam.

Um estudo brasileiro estima que os transtornos do humor atinjam 18,5% da população maior de 18 anos, sendo o transtorno depressivo maior o transtorno do humor mais prevalente com 16,8%, e os transtornos do humor bipolar correspondem a apenas 1% da amostra estudada²². Entretanto, em outro estudo brasileiro de base populacional, a prevalência dos transtornos do humor bipolar é consideravelmente mais alta, alcançando 8,3% entre todos os subgrupos²³.

Recentemente, o envolvimento dos fatores neurotróficos, estresse oxidativo cerebral, processos inflamatórios e marcadores genéticos do sistema nervoso central têm sido de foco de interesse na pesquisa relacionada com a regulação dos transtornos do humor²⁴⁻²⁶. Estudos apontam que em pacientes com transtornos do humor bipolar, os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) estão diminuídos nos episódios depressivos e nos episódios maníacos, correlacionando-se inversamente com a gravidade dos sintomas²⁷. Também foi demonstrado que pacientes deprimidos portadores do polimorfismo do BDNF têm maior atividade do eixo hipotálamo pituitário adrenal²⁸.

Em conjunto, estas evidências indicam que o BDNF é um possível mediador dos efeitos ambientais na psicopatologia. Esses resultados sugerem que os fatores neurotróficos, em especial o BDNF, podem estar envolvidos na fisiopatologia dos transtornos do humor e no mecanismo de ação de agentes terapêuticos^{29, 30}.

Uma vez que o estresse oxidativo é associado ao aumento dos danos no DNA e este é

fator etiológico da maioria das doenças degenerativas, e que diversos artigos na literatura têm demonstrado um aumento no estresse oxidativo nos transtornos do humor²⁶, existem razões convincentes para se avaliar o desempenho cognitivo em nestes pacientes. Em estudos internacionais, o perfil neurocognitivo de pacientes com transtornos bipolares se mostra pior do que aquele de controles saudáveis, mesmo nos episódios iniciais¹⁶, e o desempenho nos diferentes domínios cognitivos é utilizado como indicador do curso destes transtornos³¹.

As consequências fisiológicas da exposição crônica às flutuações do humor, que repercutem nos sistemas nervoso e endócrino, por meio da ativação da resposta de estresse do corpo, causam danos que comprometem as funções superiores do cérebro humano³². Estudos indicam que as mudanças são perceptíveis por meio de exames de neuroimagem, compatíveis com o decréscimo funcional apresentado em testagens neuropsicológicas^{33, 34}.

Porém, embora os efeitos dos transtornos do humor bipolar sobre a cognição sejam reconhecidos, seu perfil neuropsicológico ainda é controverso. Há desde estudos que apontam para quadros leves de alterações executivas, e que estas se limitam a uma minoria destes pacientes³⁵, até estudos que apontam para comprometimentos mais graves, com prejuízo no funcionamento social^{14, 16}. Determinar como se manifesta esse prejuízo em uma população alvo é essencial para elaborar uma intervenção com melhores resultados.

Em sua maioria, os estudos que avaliaram o comprometimento cognitivo nos transtornos do humor bipolar utilizaram baterias de testes neuropsicológicos diversos, o que pode ser a causa da falta de homogeneidade nos perfis e nos resultados^{32, 36}. Além disso, baterias neuropsicológicas que envolvem vários testes costumam ser caras, demoradas e necessitam de pessoal altamente especializado para a aplicação.

A utilização de um teste padronizado, acessível e de fácil aplicação e estudos que visem traçar o perfil neuropsicológico dos transtornos do humor bipolar trará a homogeneidade desejada entre os grupos em futuros estudos. Até recentemente os testes de screening apresentavam baixa sensibilidade e especificidade para comprometimentos cognitivos leves, mas com o advento de testes mais complexos é possível detectar alterações que não correspondam a um quadro demencial^{37, 38}, ainda que sejam importantes para indivíduos em idade produtiva.

Quadro Sumário de Estudos Recentes

Autores / Ano	Título	Sujeitos	Resultados
Torrent C, Martínez-Arán A, et al. 2012 ³⁹	Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder	68 THB 45 Ctrl	Déficit na função executiva (P = 0,001) associado à duração do transtorno e sintomas depressivos.
Hellvin T, Sundet K, et al. 2012 ⁴⁰	Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder	55 THB 110 Ctrl	Mesmo na fase mais inicial da doença os pacientes já apresentaram déficits na atenção, aprendizagem, funções executivas e QI.
Vieta E, Popovic D, et al. 2012 ³²	The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder	Artigo de Revisão	O desgaste provocado pelo estresse é cumulativo no transtorno bipolar.
Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. 2011 ³⁶	Cognitive impairment in bipolar disorder	Artigo de Revisão	Os domínios mais afetados são: atenção, memória e funções executivas. Há diferenças entre os estudos.
Bonnín CM, Martínez-Arán A, et al. 2010 ³¹	Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study	32 THB	Sintomas depressivos e comprometimentos nos domínios da memória verbal e funções executivas são preditores do funcionamento global.

Legenda: THB = transtornos do humor bipolar, Ctrl = Controles saudáveis

6.1.1 Estratégias de Busca

Foram realizadas buscas nos indexadores Pubmed, SciELO, LILACS e Google Scholar, utilizando termos em português, espanhol e inglês. O quadro abaixo trás exemplos dos termos utilizados na última revisão de bibliografia realizada.

Indexador	Termos utilizados	Resultados
Pubmed	(cognitive impairment[Title])	6492
	(bipolar disorder[Title])	6495
	(bipolar disorder) AND (cognitive impairment)	590
	(bipolar disorder[Title]) AND (cognitive impairment)	196
SciELO	comprometimento cognitivo	80
	déficit cognitivo	156
	desempenho cognitivo	235
	transtorno bipolar	181
	(comprometimento cognitivo) bipolar	2
	(déficit cognitivo) bipolar	2
LILACS	(prejuízo cognitivo) bipolar	1
	(desempenho cognitivo) bipolar	3
Google	“comprometimento cognitivo” AND “transtorno bipolar”	86
Scholar	“deterioro cognitivo” AND “trastorno bipolar”	590
	“cognitive impairment” AND “bipolar disorder”	19300
	“montreal cognitive assesment” AND “bipolar disorder”	104

* Buscas realizadas nos meses de outubro e novembro de 2012.

7 Procedimentos Metodológicos

7.1 Tipo de Estudo

Estudo transversal com amostra de conveniência.

7.2 População Alvo

Todos aqueles que buscarem atendimento ou que forem encaminhados para a Clínica Psicológica da UCPEL, bem como aqueles que já participaram do estudo de coorte do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento e que serão reavaliados.

7.2.1 Critérios de Exclusão

Ter menos que 18 anos de idade, estar utilizando substâncias que alterem significativamente o desempenho cognitivo, ser incapaz de responder aos instrumentos utilizados, e recusa ou desistência em participar do estudo.

7.3 Amostra

Objetiva-se a participação de um total de 150 pessoas para este estudo, sendo 50 pessoas com diagnóstico de transtornos do humor bipolar e 100 controles.

7.4 Coleta de Dados

Os dados serão coletados na Clínica Psicológica da UCPEL por Psicólogos, acadêmicos do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. Serão realizadas avaliações individuais com duração média de uma hora.

Nas avaliações, serão utilizados *tablet PCs* para a coleta dos dados. *Tablet PCs* são computadores portáteis, caracterizados pela ausência de teclado físico e cuja interface com o usuário é mediada por uma tela sensível ao toque. Os dados permanecerão armazenados nos *tablet PCs* e, durante todo o processo de coleta, serão realizadas cópias de segurança em *Pen Drives* e no serviço de armazenamento seguro on-line (*Cloud Storage*) Google Drive. O Google Drive permite cópias sequenciais, compartilhamento, autenticação segura de dois níveis e criptografia forte por meio do TrueOFTE (criptografia sob demanda, com chave de 256 bits).

Os *tablet PCs* escolhidos para este estudo, pertencentes ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPEL, são do modelo P6200 (Tab 7 Plus) do fabricante Samsung. Os dispositivos possuem as seguintes características:

- Sistema Operacional Android 2.6.3.
- Aplicativo Open Data Kit Collect 1.1.7.
- Tela capacitiva de LCD com sete polegadas, 600 linhas de resolução horizontal e 1024 linhas de resolução vertical, num total aproximado de 170 pontos por polegada.
- 16 Gigabytes (GB) de memória interna, expansível até 48 GB por meio cartão microSD.
- Bateria de íons de lítio (Li-Ion) de 4000 miliamperes-hora (mAh).

O modelo P6200 foi escolhido por sua tela permitir a leitura confortável dos instrumentos, pela qualidade e durabilidade dos seus microcomponentes, por sua bateria permitir mais de 10 horas contínuas de uso nos parâmetros do presente estudo e pelo seu preço acessível. É um equipamento que poderá ser utilizado em outros estudos durante toda sua vida útil, que é estimada, com base na duração de sua bateria interna, em cerca de cinco anos ou 1200 ciclos de recarga em condições de armazenamento e utilização normais.

O aplicativo Open Data Kit Collect 1.1.7 irá interpretar os questionários no formato *extensible markup language* (XML) e gravar os dados coletados em pacotes XML individuais para cada sujeito que participante. Os questionários eletrônicos permitem que as perguntas sejam apresentadas de forma clara, bastante similar ao formato em papel, diminuindo com isso a possibilidade de erros no momento do preenchimento, e exigem que o entrevistador preencha todas as questões pertinentes, evitando a perda de dados por descuido.

Durante a fase de planejamento deste estudo, foram elaborados pelo autor manuais de implementação da plataforma Open Data Kit. Estes abrangem desde a elaboração de questionários eletrônicos, até a conversão e limpeza dos bancos de dados, garantindo que o processo permaneça útil para outros acadêmicos, atuais e futuros, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. Além de permitir o teste das hipóteses do estudo, os dados coletados serão úteis para a definição e planejamento das intervenções em psicoterapia e encaminhamentos.

7.5 Instrumentos

Os instrumentos serão convertidos de seu formato típico de aplicação de papel e caneta para o formato eletrônico por meio do programa Projeto para Coleta de Dados versão 1.0, desenvolvido na Universidade de São Paulo. O programa Projeto para Coleta de Dados versão 1.0 é uma adaptação da plataforma Open Data Kit (ODK) para a língua portuguesa do Brasil e pode ser executado em computadores com sistemas operacionais da família Windows (XP SP1 e SP2, Vista e 7).

É um programa capaz de converter questionários digitados em pastas criadas nos programas Microsoft Excel ou BrOffice Calc, no formato *Excel.Sheet* (XLS), em questionários na linguagem XML. Para tanto, os questionários precisam ser digitados em duas planilhas contidas na mesma pasta: uma com o nome ou sigla do instrumento e as perguntas, e outra planilha com um nome predefinido pelo programa contendo as possíveis respostas.

A primeira planilha irá conter um comando que indicará qual tipo de questão será apresentado, o nome da variável correspondente, a questão a ser apresentada, instruções ao programa sobre se a questão deve ou não ser apresentada conforme as respostas às questões anteriores, e se a questão é obrigatória ou não. Cada um destes elementos fica em uma coluna própria na planilha com o nome do instrumento.

A segunda planilha irá conter um identificador para as possíveis respostas, os valores numéricos atribuídos às respostas, e as respostas propriamente ditas. Novamente, cada um destes elementos fica em uma coluna própria na planilha cujo nome é *Select Choices*.

A linguagem utilizada é uma simplificação da linguagem XML, com a finalidade de tornar a elaboração dos questionários mais rápida. Os tipos de questões utilizadas neste estudo são questões de texto, identificadas como *Strings*, questões numéricas, identificadas como *Int* (de *integers*), questões de data, identificadas como *Date*, questões de escolha única, identificadas como *Select1*. Além dos tipos de dados coletados neste estudo, a plataforma ODK permite a coleta de outros tipos de dados, tais como questões de múltipla escolha, coordenadas por GPS, fotos, sons e vídeos.

Todos os questionários utilizados no presente estudo serão digitados e convertidos em questionários eletrônicos pelo autor do estudo, a partir dos seus originais em papel.

7.5.1 Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian Version 5.0.0 (MINI Plus)

O M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview é um instrumento de entrevista estruturada e breve, com aplicação de 15 a 30 minutos, que vem sendo desenvolvido há mais de 20 anos por psiquiatras dos Estados Unidos, da Europa e de outros países, incluindo o Brasil. Ele se destina a diagnosticar transtornos mentais e do comportamento segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV. O M.I.N.I. é a entrevista diagnóstica estruturada mais utilizada na atualidade, sendo aplicado em estudos e instituições de mais de 100 países⁴¹.

No Brasil, o M.I.N.I. em sua versão 5.0.0 Plus, foi traduzido por Patrícia Amorim e colaboradores⁴². A versão Plus é mais detalhada e gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor. Em testes realizados em diferentes centros, comparando o M.I.N.I. ao SCID-P e ao CIDI, o M.I.N.I. apresentou uma concordância entre avaliadores (*kappa*) superior a 50%, sensibilidade 70%, especificidade 85% e eficiência 83%. O teste de concordância com o diagnóstico realizado por psiquiatras em centros de atendimento primário foi de 85%⁴².

A versão do M.I.N.I. que será utilizada nos estudos é a 5.0.0 Plus, baseada nos critérios do DSM-IV-TR, com alguns algoritmos extras baseados em estudos recentes, com a finalidade de obter mais dados e ter maior poder discriminativo para os transtornos de humor e para o risco de suicídio⁴³⁻⁴⁵. Estes algoritmos, acrescentados pelo seu valor clínico e experimental, não interferem em nada na aplicação e na correção do instrumento, manifestando-se apenas na interpretação dos dados coletados.

7.5.2 Montreal Cognitive Assessment

O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) é uma ferramenta de triagem diagnóstica para comprometimento cognitivo desenvolvida por Ziad Nasreddine e colaboradores no Canadá⁴⁶. O MoCA veio suprir as deficiências do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)⁴⁷, instrumento amplamente difundido que apresenta baixa sensibilidade ao comprometimento cognitivo inicial dos quadros demenciais^{37, 48, 49}. Além disso, o MoCA é um instrumento de uso livre^{46, 50}, sem as restrições de uso impostas pelo MEEM⁵¹.

No estudo de validação do MoCA para comprometimento cognitivo em idosos na Coreia, realizado no ano de 2008, foi feita a tradução do MoCA do inglês para o coreano por um psiquiatra coreano e a retradução para o inglês foi feita por um psicólogo que desconhecia o instrumento original em inglês⁵². O resultado foi analisado por um comitê constituído por três psiquiatras e dois psicólogos coreanos, com a conclusão de que o instrumento traduzido era equivalente linguisticamente ao original. Após ter sido aplicado em 20 idosos em um estudo piloto o instrumento foi avaliado novamente. Foram realizadas modificações nas tarefas de memorização, fluência verbal e atenção.

Para o estudo de validação foram recrutados participantes com mais de 65 anos, fluentes em Coreano, sem histórico de traumas ou doenças neurológicas e doenças que afetassem a função cognitiva. Os participantes foram alocados em três grupos, sendo que 115 ficaram no grupo controle, 37 no grupo com comprometimento cognitivo leve e 44 no grupo com doença de Alzheimer leve. A distribuição entre os grupos foi realizada por meio de uma bateria de testes neuropsicológicos padronizada. Após análise estatística, o MoCA exibiu sensibilidade de 89% e especificidade de 84%, além de boa consistência ao teste e reteste. O estudo concluiu que o MoCA é adequado para o rastreio de comprometimento cognitivo entre idosos coreanos.

O estudo americano incluiu 118 idosos com idade média de 79 anos, sendo 74 controles, 24 com comprometimento cognitivo leve e 20 com doença de Alzheimer⁵³. Contudo, vale notar que o estudo não incluiu uma bateria de testes neuropsicológicos padronizados para distribuição dos grupos, tendo esta sido feita por meio de consenso de especialistas através dos escores nos instrumentos de triagem (MoCA e MEEM).

Os resultados apontaram uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 35% com a utilização do ponto de corte sugerido para o instrumento em seus estudos originais. Como o estudo americano não utilizou medidas padronizadas para estabelecer uma linha de base – passo indispensável para um diagnóstico seguro dentro dos construtos propostos⁵⁴, os resultados apontam para a necessidade de mais estudos nesta população.

O estudo realizado em Portugal, no ano de 2010, não trouxe detalhes sobre o processo de tradução e adaptação do instrumento⁵⁵. Foram incluídos 82 indivíduos com comprometimento cognitivo leve, 70 indivíduos com doença de Alzheimer leve ou moderada, 25 indivíduos com demência vascular moderada e 35 indivíduos com outras demências degenerativas. A idade média da amostra foi de 72 anos, a maioria com baixa escolaridade. A distribuição entre os grupos foi feita por meio de testes neuropsicológicos padronizados e exames neurológicos.

Após análise estatística, foi encontrado um bom poder discriminatório entre os grupos e ótima sensibilidade (84,1% para comprometimento cognitivo leve e 100% para doença de Alzheimer). Contudo não foi estipulado um valor para a especificidade, uma vez que o estudo não contou com um grupo de controles normais.

Outro estudo realizado em Portugal, no ano de 2011, buscou validar o MoCA para a doença de Alzheimer⁵⁶. O instrumento foi aplicado em 180 controles normais, 90 sujeitos com comprometimento cognitivo leve e 90 sujeitos com doença de Alzheimer, selecionados a partir de um estudo maior. O diagnóstico para a distribuição entre os grupos incluiu bateria de exames padronizados. A idade média dos participantes foi de 72 anos e a escolaridade foi de 6 anos. Os resultados para sensibilidade e especificidade foram 81% e 77% respectivamente.

Em 2012, o mesmo grupo do estudo português de 2011 validou o MoCA para demência vascular, com um delineamento similar ao do ano anterior e contando com uma amostra de 34 sujeitos controles normais, 34 sujeitos com doença de Alzheimer e 34 sujeitos com demência vascular⁵⁷. Neste estudo, o MoCA apresentou sensibilidade de 77% e especificidade de 97% utilizando um ponto de corte diferenciado para demência vascular.

No Japão, o estudo realizado em 2010 contou com a tradução do instrumento por um geriatra e um psicólogo japoneses⁵⁸. A tradução foi retraduzida para o inglês por um cientista

americano especializado em saúde pública e gerontologia e sem conhecimento do instrumento original em inglês. O instrumento resultante foi avaliado por um comitê de 12 especialistas das áreas de gerontologia, psiquiatria, neurologia e psicologia. A versão final foi estabelecida após um teste piloto com 20 pacientes idosos. Modificações pertinentes à cultura e à linguagem foram realizadas em todos os módulos.

O instrumento então foi aplicado em 30 sujeitos com doença de Alzheimer, 30 sujeitos com comprometimento cognitivo leve e 36 sujeitos controles normais. A amostra teve idade média de 77 anos e 12 anos de educação. Como resultado, o MoCA apresentou uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 87%.

Em Taiwan, o MoCA foi traduzido por um neurologista e por um psiquiatra, que fizeram a retradução para o inglês de forma independente. Foram feitas modificações nos módulos de função executiva, linguagem, orientação e atenção⁵⁹.

Os sujeitos que participaram do estudo foram recrutados de um centro psicossocial com base em registros e consenso de especialistas. Foram 98 sujeitos com doença de Alzheimer, 71 com comprometimento cognitivo leve e 38 controles normais, com idade média de 78 anos e 9 anos de educação. Neste estudo, o MoCA alcançou 92% de sensibilidade e 78% de especificidade. É importante notar que o processo de tradução não seguiu os passos considerados mais adequados pela literatura e a seleção dos sujeitos não contou com uma avaliação diagnóstica adequada.

O processo de tradução, adaptação e validação do MoCA para o Ceilão foi publicado em 2011⁶⁰. Não foram fornecidos detalhes suficientes sobre o processo de tradução, como por exemplo, de que área era o especialista que realizou a tradução ou se o psiquiatra que realizou a retradução tinha contato com o original em inglês. Contudo, houve a preocupação de realizar adaptações culturais especialmente nos módulos de memória, linguagem e fluência verbal. Participaram do estudo 49 sujeitos com doença de Alzheimer e 49 controles normais, todos recrutados da comunidade e com idade superior a 50 anos e com 10 anos de educação em média. Déficits visuais e auditivos, além de retardo mental, eram fatores de exclusão. A avaliação diagnóstica foi feita por meio de neuroimagem, marcadores químicos e entrevista com

psiquiatras, sendo incompleta para um diagnóstico mais apurado pelos critérios do DSM-IV-TR. O resultado foi de 98% de sensibilidade e 79,6% de especificidade.

Quadro Sumário dos Principais Estudos com o Instrumento MoCA

Autores/Ano	País	Processo de Tradução e Adaptação	Sujeitos	Processo Diagnóstico Padrão	Sensibilidade / Especificidade
Lee J-Y, Dong Woo L et al. 2008.	Coréia	Sim	115 NC 37 MCI 44 AD	Sim	89% / 84%
Luis CA, Keegan AP, Mullan M. 2009.	Estados Unidos	---	74 NC 24 MCI 20 AD	Não	96% / 35%
Duro D, Simões MR, Ponciano E, Santana I. 2010.	Portugal	Não	82 MCI 70 AD 60 DD	Sim	84,1% / ---
Freitas S, Simões MR, Alves L, Vicente M, Santana I. 2011.	Portugal	Não	180 NC 90 MCI 90 MCI	Sim	81% / 77%
Fujiwara Y, Suzuki H et al. 2010.	Japão	Sim	36 NC 30 MCI 30 AD	Sim	93% / 87%
Karunaratne S, Hanwella R, De Silva V. 2011.	Ceilão	Não	49 NC 49 AD	Não	98% / 79,6%
Tsai C-F, Lee W-J et al. 2012.	Taiwan	Não	38 NC 71 MCI 98 AD	Não	92% / 78%
Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. 2012.	Brasil	Não	41 NC 42 MCI 28 AD	Sim	81% / 77%
Freitas S, Simões MR, Alves L, Vicente M, Santana I. 2012.	Portugal	Não	34 NC 34 AD 34 VaD	Sim	77% / 97%
Hu J-b, Zhou W-h, Hu S-h et al. 2012.	China	Sim	146 NC 84 MCI 92 AD	Não	92% / 85%

Legenda: NC = controles normais; MCI = comprometimento cognitivo leve; AD = doença de Alzheimer; VaD = Demência Vasculare; DD = outras demências degenerativas. **Processo de Tradução e Adaptação:** se o instrumento passou por todos os passos de tradução e adaptação recomendados. **Processo Diagnóstico Padrão:** se as recomendações para o diagnóstico das demências estudadas foram seguidas e descritas nos estudos.

No Brasil fora feita apenas tradução simples e retradução do instrumento MoCA por Bertolucci e colaboradores, no ano de 2008⁶¹. Em 2012, um estudo realizado em São Paulo avaliou 112 idosos, sendo 28 com doença de Alzheimer, 42 com comprometimento cognitivo leve e 41 controles normais, com idades de 65 a 90 anos e 12 anos de educação em média⁶². O diagnóstico dos grupos foi realizado por meio de bateria de testes padronizada e consenso de especialistas das áreas de psiquiatria, neuropsicologia e neurologia. Os resultados apontam que a versão brasileira do MoCA possui sensibilidade de 81% e especificidade de 77%.

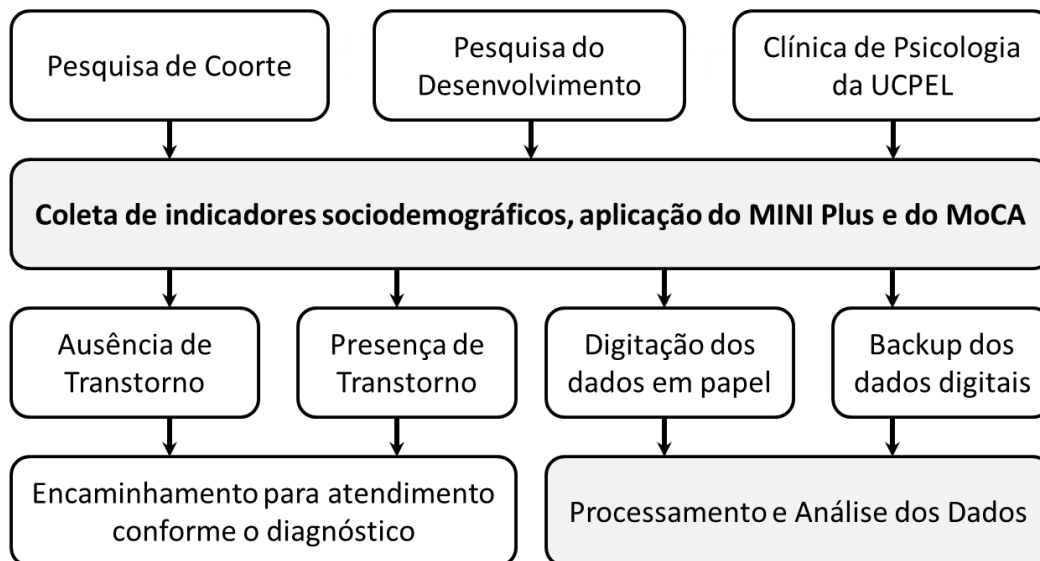
Na China o MoCA foi traduzido e adaptado por pesquisadores de Beijing em 2008⁶³. Em 2012, um estudo validou o instrumento em 72 indivíduos com doença de Alzheimer, 84 indivíduos com comprometimento cognitivo leve e 146 indivíduos controle normais, com idades médias de 67 anos e 9 anos de escolaridade em média⁶⁴. A divisão dos grupos foi realizada por uma forma abreviada do MEEM em conjunto com o Clinical Dementia Rating Scale (CDR), procedimento inadequado de categorização pelas limitações destes instrumentos e por se tratarem de instrumentos de triagem, inapropriados para detectar comprometimento cognitivo leve. Como resultado o MoCA apresentou 92% de sensibilidade e 85% de especificidade.

Estudos com delineamento adequado mostram que o MoCA, quando traduzido, adaptado e validado para a população alvo, é um instrumento com ótima sensibilidade e especificidade, capaz de enriquecer o processo de triagem indo além da diferenciação entre o esquecimento normal e o patológico^{52, 58}. Por tratar-se de um instrumento de uso livre e aplicação rápida e simples, é adequado para o contexto de saúde pública, pois sua aplicação em grande escala implica em baixos custos tanto de distribuição do instrumento quanto de treinamento de pessoal.

7.6 Seleção e Treinamento dos Entrevistadores

Serão selecionados oito Psicólogos integrantes do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento que manifestarem interesse em participar do estudo. Os entrevistadores serão treinados pelo autor do projeto para a aplicação dos instrumentos e para o manuseio dos *tablets* durante o período de 12 horas, que podem ser estendidas caso venha a ser necessário. Além disso, os Psicólogos selecionados irão participar do processo de teste e aperfeiçoamento dos questionários eletrônicos, podendo sugerir modificações conforme perceberem necessário durante o estudo piloto.

7.7 Fluxograma da Logística



7.8 Aspectos Éticos

Serão respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Será assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. As pessoas que apresentarem transtornos psiquiátricos receberão encaminhamento para atendimento psicológico/psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPEL.

7.9 Estudo Piloto

Com a finalidade de testar os questionários eletrônicos, os *tablets* e os procedimentos metodológicos do estudo, será realizado um estudo piloto dividido em três fases.

Na primeira fase os questionários serão respondidos repetidas vezes pelo autor do estudo e por um colaborador. Os erros detectados serão corrigidos e modificações necessárias serão feitas. Os resultados serão convertidos em banco de dados e os dados passarão por uma análise preliminar para verificação de integridade. Posteriormente estes dados serão descartados.

Na segunda fase, os questionários serão aplicados entre os psicólogos que irão participar do estudo realizando a coleta de dados. Isso irá contribuir para o treinamento e possibilitará considerar as sugestões das pessoas que irão manusear os questionários finais. Os dados gerados nesta fase também serão tratados segundo a proposta do estudo e, posteriormente, descartados.

Na terceira fase, os questionários serão aplicados nos primeiros sujeitos que aceitarem participar do estudo. Durante esta fase os dados coletados serão verificados manualmente pelo autor e por um colaborador após as aplicações. Cada questionário preenchido será verificado individualmente em busca de inconsistências. Os erros que forem encontrados serão corrigidos e, se possível, os dados serão mantidos para os fins de pesquisa.

Além dos cuidados com os questionários eletrônicos, o instrumento MoCA também será foco de atenção nessa fase, passando pela correção do autor e de um colaborador treinado para esta finalidade, para avaliar a concordância entre avaliadores neste estudo em particular.

7.10 Processamento e Análise dos Dados

Após as entrevistas, o programa Projeto de Coleta de Dados versão 1.0 será utilizado para reunir os pacotes de dados em XML gerados pelo aplicativo Open Data Kit Collect 1.1.7 em um banco de dados único no formato *comma separated value* (CSV). Os bancos de dados no formato CSV podem ser utilizados em programas de planilha eletrônica como o Microsoft Excel e o BrOffice Calc, e em pacotes estatísticos como o Stata, o SPSS e o R.

Para este estudo, os arquivos CSV serão convertidos para o formato XLSX do Microsoft Excel. No programa de planilha eletrônica, as variáveis serão ordenadas automaticamente, o que será realizado por meio da codificação dos nomes das variáveis, que será hierarquizada de forma alfa-numérica. No nível mais alto, inicial, será colocada uma letra. A letra irá representar um módulo do instrumento de pesquisa. Após a letra, será colocado um número de dois dígitos, que irá representar a posição que a variável deve aparecer em seu módulo. Dependendo da complexidade de cada módulo uma sequência de letra e número hierarquicamente inferior poderá ser acrescentada.

Após o código alfa-numérico, que irá identificar o módulo e a posição no módulo ao qual a variável pertence, um nome abreviado legível por humanos será acrescentado para facilitar o manuseio do banco de dados e as análises que serão realizadas.

Tipicamente, uma variável como o gênero do entrevistado será nomeada na forma a02sexo no banco de dados, podendo ser precedida por a01REC (número que identifica o entrevistado) e sucedida por a03idade (idade em anos). Após a organização e limpeza do banco de dados no Microsoft Excel, a planilha gerada será exportada para o programa STATA 12 SE, onde serão acrescentados os rótulos das variáveis e serão realizadas as análises estatísticas.

Os testes estatísticos utilizados serão:

- O teste t para comparar o desempenho cognitivo das pessoas com transtornos do humor bipolar e os controles
- O teste χ^2 para comparar a prevalência de comprometimento cognitivo no grupo das pessoas com transtorno do humor bipolar e no grupo controle.
- O teste ANOVA para avaliar o efeito de fatores socioeconômicos sobre o escore do instrumento MoCA

Outros testes podem ser realizados conforme se mostrar necessário. É sabido que o escore do instrumento MoCA tende a apresentar uma distribuição não-normal por gerar uma variável numérica contínua que vai de 0 a 30. Isso será considerado na análise dos dados, sendo utilizados testes não-paramétricos quando for o caso.

7.11 Divulgação dos Resultados

Os resultados serão divulgados em revistas científicas da área da saúde visando a disseminação entre a comunidade científica e futuros estudos com base nos achados. Sendo conveniente, os resultados também poderão ser divulgados em meios mais acessíveis a população em geral, após a publicação em meios científicos.

7.12 Orçamento

Materiais	Quantidade	Valor Individual (R\$)	Valor Total (R\$)
Materiais de Consumo	--	--	50,00
Subtotal:			50,00
Materiais Permanentes	Quantidade	Valor Individual (R\$)	Valor Total (R\$)
Tablets	3	700,00	2.100,00
Netbook	1	750,00	750,00
Pendrive	1	40,00	40,00
Impressora	1	159,00	159,00
Subtotal:			3.049,00
Total:			3.099,00

7.13 Cronograma

Ano	2012								2013											
	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
Atividade																				
Elaboração do Projeto	X	X	X	X																
Revisão de Literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Conversão dos questionários	X	X	X	X																
Teste dos questionários		X	X	X																
Coleta dos dados				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análise dos dados				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Elaboração dos artigos																X	X	X	X	X
Apresentação dos resultados																			X	X

7.14 Locais

- Programa de Pós-Graduação em Saúde
- Comportamento da Universidade Católica de Pelotas e Clínica Psicológica da Universidade Católica de Pelotas

7.15 Pessoal Auxiliar

Psicólogos e Psiquiatras do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento e Bolsistas de Iniciação Científica do Curso de Psicologia da Universidade Católica de Pelotas. Equipe da Clínica de Psicologia da Universidade Católica de Pelotas.

8 Referências

- 1 Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(6):e14.
- 2 Vorcaro CMR, Uchoa E, Lima-Costa MFF. Prevalência e características associadas à depressão: revisão de estudos epidemiológicos com base populacional. *J bras psiquiatr*. 2002;51(3):167-82.
- 3 Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiologia do Transtorno Bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2005;32:15-20.
- 4 APA. DSM-IV-TR - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4 ed. Association AP, editor. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- 5 Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8 ed. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 6 Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(6):996-1003.
- 7 Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
- 8 Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2006;93(1):105-15. PubMed PMID: S0165-0327(06)00093-0.
- 9 Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(3):254-9.
- 10 Hill SK, Reilly JL, Harris MSH, Rosen C, Marvin RW, DeLeon O, et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2009;113(2-3):167-75.
- 11 Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*. 2004;56(8):560-9.

- 12 Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*. 2008;38(06):771-85.
- 13 Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 2004;27(1):19-36.
- 14 Sudhir Kumar CT, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2010;1(3):85-93.
- 15 Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2005;74(2):113-9.
- 16 Gómez-Ruiz E, Artal-Simón J, Crespo-Facorro B, Moreni-Calle T, van Son JM, Caballero P, et al. Differential profile of cognitive functioning in first episodes of non-affective psychosis and bipolar disorder: a one-year longitudinal study. *Schizophrenia Research*. 2010;117(2-3):516-7.
- 17 Schneck C. Bipolar Phenomenology: Have We Learned All We Can Learn? *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(1):4.
- 18 Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1996;276(4):293-9.
- 19 Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*. 2003;73(1):123-31. PubMed PMID: S0165-0327(02)00332-4.
- 20 Goetzl RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The Health and Productivity Cost Burden of the "Top 10" Physical and Mental Health Conditions Affecting Six Large U.S. Employers in 1999. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2003;45(1):5-14.
- 21 Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *Journal of Affective Disorders*. 2002;68(2-3):167-81.
- 22 Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002;37(7):316-25.
- 23 Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *Journal of Affective Disorders*. 2005;87(2-3):231-41.

- 24 Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(12):979-90.
- 25 Post A, Ackl N, Rucker M, Schreiber Y, Binder EB, Ising M, et al. Toward a Reliable Distinction Between Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer-Type Dementia Versus Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2006;59(9):858-62.
- 26 Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010;35(3):804-17.
- 27 Cunha A, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters*. 2006;398(3):215-9.
- 28 Schüle C, Zill P, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Wenig N, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and dexamethasone/CRH test results in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(8):1019-25.
- 29 Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*. 2004;45(2):104-14.
- 30 Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(3):241-6.
- 31 Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*. 2010;121(1-2):156-60.
- 32 Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Sole B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2012 Apr 23. PubMed PMID: 22534552. Epub 2012/04/27. Eng.
- 33 James A, Hough M, James S, Burge L, Winmill L, Nijhawan S, et al. Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. *Bipolar disorders*. 2011;13(1):16-27.
- 34 Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*. 2007;62(8):894-900.
- 35 Iverson GL, Brooks BL, Langenecker SA, Young AH. Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2011;In Press, Corrected Proof:1-8.

- 36 Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2011 Mar;155(1):19-26. PubMed PMID: 21475373. Epub 2011/04/09. eng.
- 37 Shiroky JS, Schipper HM, Bergman H, Chertkow H. Can you have dementia with an MMSE score of 30? *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2007;22(5):406-15.
- 38 Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, Belden CM, Shill HA, Sabbagh MN, et al. The Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination as Screening Instruments for Cognitive Impairment: Item Analyses and Threshold Scores. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2011;31(2):126-31.
- 39 Torrent C, Martinez-Aran A, Bonnin Cdel M, Reinares M, Daban C, Sole B, et al. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):e899-905. PubMed PMID: 22901360. Epub 2012/08/21. eng.
- 40 Hellvin T, Sundet K, Simonsen C, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012 May;14(3):227-38. PubMed PMID: 22548896. Epub 2012/05/03. eng.
- 41 Medical Outcomes - M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview Information Florida2012. Available from: <https://medical-outcomes.com/index/mini>.
- 42 Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22(3):106-15.
- 43 Keller MB, Shapiro RW. "Double depression": Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 1982;139(4):438-42.
- 44 Klein D, Taylor E, Harding K, Dickstein S. Double depression and episodic major depression: demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome. *The American Journal of Psychiatry*. 1988;145(10):1226-31.
- 45 Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(5):872-80.
- 46 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53:695–9.

- 47 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. " Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr res.* 1975;12(3):189-98.
- 48 Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992.
- 49 Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten ROBJPM, Jonker C, Van E, et al. Limitations of the Mini Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1997;12(1):101-8.
- 50 Nasreddine Z. Permission to Use the MoCA - The Montreal Cognitive Assessment Québec2012 [28/06/2012]. Available from: <http://www.mocatest.org/permission.asp>.
- 51 Powsner S, Powsner D. Cognition, copyright, and the classroom. *American Journal of Psychiatry.* 2005;162(3):627-a-8.
- 52 Lee J-Y, Dong Woo L, Cho S-J, Na DL, Hong Jin J, Kim S-K, et al. Brief Screening for Mild Cognitive Impairment in Elderly Outpatient Clinic: Validation of the Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment. *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* 2008 June 1, 2008;21(2):104-10.
- 53 Luis CA, Keegan AP, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2009;24(2):197-201.
- 54 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia.* 2011;7(3):263-9.
- 55 Duro D, Simões MR, Ponciano E, Santana I. Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. *Journal of Neurology.* 2010;257(5):728-34.
- 56 Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment: Validation Study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* 2011;Publish Ahead of Print.
- 57 Freitas S, Simões MR, Alves L, Vicente M, Santana I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation Study for Vascular Dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2012;FirstView:1-10.

- 58 Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, Sugiyama M, Ijuin M, Sakuma N, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatrics & Gerontology International*. 2010;10(3):225-32.
- 59 Tsai C-F, Lee W-J, Wang S-J, Shia B-C, Nasreddine Z, Fuh J-L. Psychometrics of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subscales: validation of the Taiwanese version of the MoCA and an item response theory analysis. *International Psychogeriatrics*. 2012;24(04):651-8.
- 60 Karunaratne S, Hanwella R, De Silva V. Validation of the Sinhala version of the Montreal Cognitive Assessment in screening for dementia. *Ceylon Medical Journal*. 2011 (56).
- 61 Bertolucci PHF, Sarmiento ALR, Wajman JR. P4-062: Brazilian Portuguese version for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the preliminary results. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2008;4(4):T686.
- 62 Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;Article first published online:n/a-n/a.
- 63 Wen HB ZZ, Niu FS, Li L. The application of Montreal cognitive assessment in urban Chinese residents of Beijing. In: *Neurology Do*, editor. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital; 2008.
- 64 Hu J-b, Zhou W-h, Hu S-h, Huang M-l, Wei N, Qi H-l, et al. Cross-cultural difference and validation of the Chinese version of Montreal Cognitive Assessment in older adults residing in Eastern China: Preliminary findings. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012 (In Press, Corrected Proof).

ARTIGO

DESEMPENHO COGNITIVO EM JOVENS COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR

Cognitive Performance in young adults with Bipolar Mood Disorder

Cláudio Raul Drews Jr.¹; Luciano Dias de Mattos Souza²;

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS

² Doutor. Professor, Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS

Correspondência:

Cláudio Raul Drews Jr.

Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas

Rua Almirante Barroso, 1202/109G

CEP 96010-280, Pelotas, RS, Brasil.

E-mail: crdrews@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: Comparar o desempenho cognitivo de adultos jovens com e sem transtorno de humor bipolar através de um instrumento de rastreio.

MÉTODO: Estudo transversal, composto por 388 adultos jovens de 19 a 38 anos residentes na zona urbana de Pelotas, RS. Os participantes foram avaliados para transtorno bipolar pela Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I. 5 Plus), e o desempenho cognitivo foi mensurado pelo Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

RESULTADOS: Não houve diferença entre o desempenho cognitivo dos adultos jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis.

CONCLUSÃO: Adultos jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis avaliados com o MoCA apresentaram um desempenho cognitivo semelhante.

Descritores: Transtorno de humor bipolar, rastreio, comprometimento cognitivo, adultos jovens, estudos transversais.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the viability of utilization of a screening tool for cognitive performance of young adults with bipolar mood disorders.

METHOD: A cross-sectional study consisting of 388 young adults aged 19 to 38 years living in the city of Pelotas, RS. Participants were evaluated for bipolar disorder with the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. 5 Plus), and cognitive performance was measured by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

RESULTS: There was no difference between the cognitive performance of young adults with bipolar disorder and healthy controls.

CONCLUSION: Young people with bipolar disorder and healthy controls evaluated with the MoCA have a similar cognitive performance.

Keywords: Mood bipolar disorder, screening, cognitive impairment, young adults, cross-sectional studies.

Introdução

Os transtornos do humor são caracterizados por manifestações afetivas consideradas inadequadas em termos de intensidade, frequência e duração. Dessas manifestações as mais comuns são os episódios depressivos e os episódios maníacos, característicos do transtorno bipolar[1, 2].

Estudos têm demonstrado que há um impacto significativo sobre o funcionamento cognitivo de indivíduos que sofrem de transtornos do humor[3-9]. Ainda que a disfunção cognitiva seja mais proeminente durante os episódios de humor, o comprometimento costuma persistir nos períodos eutímicos[10, 11]. A qualidade de vida é afetada negativamente, fazendo com que estes indivíduos apresentem uma menor satisfação com sua capacidade de desempenhar tarefas físicas, intelectuais e emocionais[12, 13].

Um estudo de revisão realizado por Sudhir Kumar e Frangou[14] não encontrou uma disfunção cognitiva dominante nos quadros pré-mórbidos dos transtornos do humor, mas déficits em domínios específicos sem uma alteração nas funções cognitivas como um todo durante o curso do transtorno e um risco aumentado de demência com o avançar da idade foram estabelecidos[15-18].

Com o risco de um pior funcionamento cognitivo e o impacto sobre a qualidade de vida nos indivíduos com transtornos do humor, identificar o comprometimento cognitivo e a forma como este se manifesta nos anos iniciais se faz necessário, especialmente considerando o período produtivo da vida adulta[1, 19, 20].

Considerando que avaliações neuropsicológicas completas são demoradas e necessitam de avaliadores especializados[21, 22], um instrumento de rastreio capaz de detectar o comprometimento cognitivo apontado pela literatura na população bipolar se faz desejável em contextos ambulatoriais de atendimento em saúde mental. O presente estudo visa comparar o desempenho cognitivo de adultos jovens com transtorno do humor bipolar e controles.

Método

Foi realizado um estudo transversal, com amostra de conveniência de adultos jovens que se apresentaram ao Ambulatório de Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) em resposta aos anúncios e cartazes utilizados para divulgação. Foram incluídos 388 participantes, que assinaram o termo de consentimento e preencheram os critérios de inclusão: residir na zona urbana de Pelotas, RS, e ter entre 18 e 39 anos de idade. Os jovens que não residiam na zona urbana de Pelotas ou que manifestaram incapacidade de compreender ou responder aos questionários foram excluídos do estudo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel. Todos os jovens que tiveram algum transtorno mental diagnosticado durante o estudo foram encaminhados para atendimento no ambulatório de psiquiatria da mesma instituição.

Os instrumentos foram aplicados por psicólogos, mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel, previamente treinados no seu manuseio. O transtorno bipolar e a depressão unipolar foram avaliados por meio da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I. 5 Plus), uma entrevista estruturada breve baseada nos critérios do DSM-IV-TR[23].

Para avaliar o desempenho cognitivo foi utilizado o Montreal Cognitive Assessment (MoCA). O MoCA é um instrumento de screening neuropsicológico de 30 pontos, cuja a aplicação demora cerca de 10 minutos. Foi desenvolvido para apresentar sensibilidade para comprometimento cognitivo leve (CCL) nos pacientes que atingem entre 24 e 30 pontos[24-26]. O ajuste pela escolaridade é feito acrescentando um ponto ao escore final de indivíduos com menos de 12 anos de estudo formal. Em comparação ao Mini Exame do Estado Mental, o MoCA dá maior ênfase para tarefas que envolvam o funcionamento executivo frontal e atenção, o que o torna mais sensível à comprometimentos cognitivos não relacionados à doenças da senescência. Os módulos do instrumento visam avaliar funções visuoespacial/executiva, nomeação, memória, atenção, linguagem, abstração, evocação tardia e orientação. Atualmente o MoCA conta com uma versão validada para o português[27] e uma versão experimental para o Brasil[28].

A codificação dos dados foi realizada por dupla digitação dos instrumentos no programa Epi-Info, versão 6.04d. No mesmo software, foi feita a checagem automática dos dados ao final da digitação com o uso do programa CHECK (Data Analysis and Statistical Software, College Station, USA), que permitiu a identificação e correção de inconsistências. A análise dos dados foi realizada por meio do programa SPSS Statistics 20. Os testes de qui-quadrado e t foram realizados para avaliar, respectivamente, diferenças de proporções e médias entre jovens com e sem transtorno bipolar.

Resultados

A amostra foi composta por 388 adultos com idade média de 25,8 anos (desvio padrão de 3,071), sendo 227 do sexo feminino (58,5%). Destes, 93 apresentaram transtorno bipolar e 295 não preencheram critério para nenhum transtorno avaliado pela M.I.N.I. 5 Plus. Com relação à escolaridade, 58,2% dos participantes possuíam 12 ou menos anos de estudo. Com relação aos fatores estudados, o teste exato de Fisher apontou correlação significativa com o desempenho cognitivo apenas para a escolaridade ($p < 0,005$).

No presente estudo, os participantes fizeram uma média de 23,49 pontos no instrumento MoCA (d.p. 3,522), e os domínios que apresentaram uma menor porcentagem de acertos foram linguagem (50,39%), abstração (53,38%) e evocação tardia (63,27%) respectivamente. A maioria dos erros de evocação tardia foram erros de evocação (87,4%), ou seja, os participantes eram capazes de reter a informação, mas apresentaram dificuldade para evocá-la espontaneamente. Os erros de evocação apresentaram correlação significativa com um menor desempenho no domínio atencional pelo teste de Pearson ($P = 0,007$).

Após o ajuste de escolaridade, 43,3% da amostra apresentou um escore igual ou inferior a 23 pontos, desempenho compatível com comprometimento cognitivo. Daqueles diagnosticados com TB, 49,5% apresentou comprometimento cognitivo e esta proporção foi de 41,4% no grupo de jovens sem nenhum transtorno mental diagnosticado ($p > 0,050$).

O desempenho dos participantes com transtorno bipolar (média = 23,37 d.p. = 3,830) foi semelhante ao dos controles saudáveis (média = 23,53 d.p. = 3,425). O teste t não encontrou diferença entre os dois grupos ($t = -0,397$ $p = 0,691$ I.C. 95% = -0,991 a 0,658). A comparação do perfil neuropsicológico dos sujeitos controles e com transtorno bipolar pelo teste t também não mostrou diferenças estatisticamente significativas para todos os domínios avaliados ($p > 0,050$).

Na amostra investigada, a escolaridade esteve associada ao desempenho cognitivo ($p < 0,050$). Adultos jovens com 12 anos ou menos de estudo alcançaram uma média de 22,62 pontos, enquanto aqueles com mais de 12 anos de estudo alcançaram 24,71 pontos em média. O teste t apontou uma diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos ($t = -6,022$ $p = 0,002$ I.C. 95% = -2,773 a -1,408).

Discussão

A amostra estudada apresentou um desempenho cognitivo considerado baixo, comparável àquele de idosos nos estágios iniciais do declínio cognitivo em outras populações estudadas[24-26].

Porém diferenças no comprometimento relativo aos erros de memória na amostra do estudo distinguem-se daqueles encontrados em indivíduos de idades mais avançadas, uma vez que em sua maioria (87,4%) foram erros de evocação[29, 30]. Também é importante notar que o desempenho mostrou-se afetado em mais de um domínio, incluindo os domínios da linguagem e abstração. Quanto mais global for o comprometimento, maiores são os prejuízos para o indivíduo[11, 15].

É possível que a ausência de uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos esteja relacionada à baixa idade dos sujeitos estudados. Por ser tratar de adultos jovens, a amostra do estudo apresenta um menor número de episódios de humor com relação a sujeitos de idades mais avançadas[15, 17]. Estudos apontam um comprometimento distinto no transtorno de humor bipolar[5, 31, 32], mas não houve diferença nos perfis traçados para bipolares e controles pelo instrumento de rastreio utilizado neste estudo.

Os participantes que apresentaram um desempenho mais comprometido foram aqueles com menor escolaridade, havendo uma diferença significativa entre aqueles com o ensino médio incompleto e os demais ($p = 0,002$). A importância da escolaridade já foi demonstrada em outros estudos, não apenas para o desempenho cognitivo, mas para as demais áreas da vida[33, 34].

Conclusão

O estudo procurou avaliar a viabilidade da aplicação de um instrumento de rastreio para o comprometimento cognitivo no transtorno bipolar através da comparação do desempenho cognitivo de adultos jovens com e sem transtorno bipolar. Foi utilizado um instrumento de rastreio com sensibilidade para detectar comprometimentos cognitivos leves, sutis. Contudo, o instrumento utilizado no estudo não se mostrou capaz em detectar diferença no desempenho cognitivo no transtorno bipolar em relação ao de sujeitos controle. Além disso, houve uma baixa capacidade de discriminar perfis cognitivos.

Os resultados mostram que se faz necessária uma adaptação dos instrumentos de rastreio existentes ou a elaboração de novos instrumentos, capazes de identificar nuances mais sutis e apontar para diferenças nos domínios que compõe o perfil cognitivo. As diferenças de performance nas diferentes populações estudadas também apontam para a necessidade de estabelecer pontos de corte específicos.

Referências

1. Kessler, R.C., *The global burden of anxiety and mood disorders: Putting ESEMeD findings into perspective*. The Journal of clinical psychiatry, 2007. **68**(Suppl 2): p. 10-19.
2. Kessler, R.C., et al., *Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Archives of General Psychiatry, 2005. **62**(6): p. 617-627.
3. Hill, S.K., et al., *Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression*. American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(6): p. 996-1003.
4. Martinez-Aran, A., et al., *Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(2): p. 262-270.
5. Iverson, G.L., et al., *Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders*. Journal of Affective Disorders, 2011. **In Press, Corrected Proof**: p. 1-8.
6. Hill, S.K., et al., *A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2009. **113**(2-3): p. 167-175.
7. Wolfe, J., et al., *Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients*. Journal of Affective Disorders, 1987. **13**(1): p. 83-92.
8. Rozenthal, M., J. Laks, and E. Engelhardt, *Aspectos neuropsicológicos da depressão*. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, 2004. **26**(2): p. 204-212.
9. Depp, C.A., et al., *A prospective study of the trajectories of clinical insight, affective symptoms, and cognitive ability in bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders, 2014. **152–154**(0): p. 250-255.
10. Altshuler, L.L., et al., *Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects*. Biological Psychiatry, 2004. **56**(8): p. 560-569.
11. Arts, B., et al., *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychological medicine, 2008. **38**(06): p. 771-785.
12. Xiang, Y.-T., et al., *Quality of Life of Patients With Euthymic Bipolar Disorder and Its Associations With Demographic and Clinical Characteristics, Psychopathology, and Cognitive Deficits*. Perspectives in Psychiatric Care, 2014. **50**(1): p. 44-50.
13. Dias, V.V., et al., *Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2008. **110**(1): p. 75-83.

14. Sudhir Kumar, C.T. and S. Frangou, *Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder*. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2010. **1**(3): p. 85-93.
15. Balanzá-Martínez, V., et al., *Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study*. Psychotherapy and psychosomatics, 2005. **74**(2): p. 113-119.
16. Endermann, M. and F. Zimmermann, *Factors associated with health-related quality of life, anxiety and depression among young adults with epilepsy and mild cognitive impairments in short-term residential care*. Seizure : the journal of the British Epilepsy Association, 2009. **18**(3): p. 167-175.
17. Gualtieri, C.T. and L.G. Johnson, *Age-related cognitive decline in patients with mood disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(4): p. 962-967.
18. Gabryelewicz, T., et al., *The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2007. **22**(6): p. 563-567.
19. Goetzel, R.Z., et al., *The Health and Productivity Cost Burden of the "Top 10" Physical and Mental Health Conditions Affecting Six Large U.S. Employers in 1999*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2003. **45**(1): p. 5-14.
20. Dewa, C., et al., *Incidence rates of sickness absence related to mental disorders: a systematic literature review*. BMC Public Health, 2014. **14**(1): p. 205.
21. Kulas, J.F. and R.I. Naugle, *Indications for neuropsychological assessment*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2003. **70**(9): p. 785-786.
22. Putnam, S.H. and J.W. Deluca, *The TCN professional practice survey: Part I: General practices of neuropsychologists in primary employment and private practice settings*. Clinical Neuropsychologist, 1990. **4**(3): p. 199-243.
23. Amorim, P., *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2000. **22**(3): p. 106-115.
24. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005. **53**: p. 695-699.
25. Coen, R.F., R. Cahill, and B.A. Lawlor, *Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA)*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2010. **26**(1): p. 107-108.
26. Luis, C.A., A.P. Keegan, and M. Mullan, *Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2009. **24**(2): p. 197-201.

27. Duro, D., et al., *Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis*. Journal of Neurology, 2010. **257**(5): p. 728-734.
28. Bertolucci, P.H.F., A.L.R. Sarmiento, and J.R. Wajman, *P4-062: Brazilian Portuguese version for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the preliminary results*. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 2008. **4**(4): p. T686.
29. Petersen, R.C., et al., *Mild cognitive impairment: ten years later*. Archives of neurology, 2009. **66**(12): p. 1447-1455.
30. Dick, M.B., M.-L. Kean, and D. Sands, *Memory for action events in Alzheimer-type dementia: Further evidence of an encoding failure*. Brain and cognition, 1989. **9**(1): p. 71-87.
31. Smith, D.J., W.J. Muir, and D.H.R. Blackwood, *Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder*. Bipolar disorders, 2006. **8**(1): p. 40-46.
32. Gualtieri, C.T. and D.W. Morgan, *The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials*. The Journal of clinical psychiatry, 2008. **69**(7): p. 1122-1130.
33. Callahan, C.M., H.C. Hendrie, and W.M. Tierney, *Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients*. Annals of Internal Medicine, 1995. **122**(6): p. 422-429.
34. White, L., et al., *Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly*. Journal of Clinical Epidemiology, 1994. **47**(4): p. 363-374.