

FUNCIONAMENTO NEUROCOGNITIVO Em Doentes Bipolares Tipo I Eutímicos

Vasco V. DIAS, Sofia BRISSOS, Anabel MARTINEZ-ARÁN,
Flávio KAPCZINSKI

RESUMO

Introdução: A doença bipolar (DB) é uma doença mental crónica que afecta 1-3% da população, caracterizada por episódios afectivos que alternam com períodos de eutímia. Apesar de tradicionalmente se pensar que os doentes retomavam o nível de funcionamento pré-mórbido durante os períodos inter-episódicos, a evidência recente sugere que os défices cognitivos persistem mesmo durante os períodos de eutímia, e que podem interferir negativamente no funcionamento laboral e psicossocial destes doentes.

Objectivos: O presente estudo pretendeu caracterizar o funcionamento neurocognitivo e psicossocial numa amostra de doentes bipolares tipo I eutímicos portugueses.

Método: Sessenta e cinco doentes bipolares tipo I foram comparados a 50 controlos saudáveis através de uma bateria neuropsicológica extensa, para avaliar atenção e controlo mental, velocidade de processamento, funções executivas e memória verbal. Os sintomas afectivos foram avaliados através da Escala de Depressão de Hamilton e da Escala de Mania de Young, e o funcionamento psicossocial foi avaliado com a Escala de Avaliação Global do Funcionamento (GAF).

Resultados: Os doentes bipolares apresentaram desempenho cognitivo global significativamente pior comparativamente aos controlos saudáveis, especialmente nos domínios da memória verbal e funções executivas, mesmo controlando para a escolaridade e sintomas afectivos (subclínicos), com *effect-sizes* moderados a grandes nestes domínios. Os doentes bipolares apresentaram pontuações na GAF significativamente inferiores comparativamente aos controlos saudáveis, e o funcionamento psicossocial correlacionou-se significativamente com o desempenho cognitivo em todos os testes. Apesar de existirem menos doentes activos e mais doentes inactivos ou reformados, a situação laboral não se correlacionou significativamente com o desempenho neurocognitivo.

Conclusões: Os resultados do nosso estudo apoiam a hipótese que os doentes bipolares tipo I apresentam défices cognitivos globais, mesmo nos períodos de eutímia, sobretudo nos domínios da memória verbal e funções executivas. Estes défices correlacionam-se com as dificuldades no funcionamento que muitos destes doentes apresentam no decorrer da doença, não sendo claro o seu impacto no desempenho laboral.

SUMMARY

NEUROCOGNITIVE FUNCTIONING in Euthymic Patients with Bipolar Type I Disorder

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a chronic mental disorder that affects 1-3% of the population, and is characterized by affective episodes that alternate with periods of euthymia. Although traditionally patients were thought to return to premorbid functioning levels during the inter-episode periods, recent evidence suggests that cognitive deficits persist even during periods of euthymia, and may impair patients working and functioning status.

Objectives: The present study aimed to characterize the neurocognitive and psychosocial functioning in a sample of Portuguese bipolar type I patients.

V.V.D.: Universidade da Extremadura (UNEX). Badajoz. Espanha. Programa de Doença Bipolar e Unidade de Psiquiatria Molecular. Hospital de Clínicas. Universidade Federal, UFRGS. Porto Alegre. Brasil
S.B.: Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa. Portugal

A.M-A.: Programa de Doença Bipolar, Universidade de Barcelona, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBER-SAM. Barcelona. Espanha

F.K.: Programa de Doença Bipolar e Unidade de Psiquiatria Molecular. Hospital de Clínicas. Universidade Federal, UFRGS. Porto Alegre. Brasil

© 2008 CELOM

Methods: Sixty-five BD type I patients were compared to 50 healthy controls with an extensive neuropsychological battery to assess attention and mental control, speed of processing, executive functions, and verbal memory. Mood symptoms were assessed with the Hamilton Depression Rating Scale and with the Young Mania Rating Scale, and psychosocial functioning was assessed with the Global Assessment of Functioning (GAF).

Results: BD patients performed overall significantly worse on neurocognitive tests as compared to healthy controls, but especially on verbal memory and executive functions, even after controlling for educational level and mood symptomatology, showing moderate to large effect sizes on these domains. BD patients scored significantly lower on the GAF as compared to healthy controls, and psychosocial functioning was significantly correlated with performance on all neurocognitive tests. Although there were less BD patients active and working, and more patients inactive and/or retired, working status did not correlate significantly with neurocognitive performance.

Conclusions: The results of our study support the hypothesis that BD type I patients present global cognitive deficits even whilst in euthymia, especially in the domains of verbal memory and executive functions. These cognitive deficits correlate with the functional difficulties that many patients present in the course of the disease, but their impact on working status is still not clear.

INTRODUÇÃO

A Doença Bipolar (DB) é uma perturbação mental crónica, caracterizada por episódios depressivos alternados com episódios maníacos ou mistos (DB tipo I), ou episódios hipomaniacos (tipo II), afectando 1-3% da população¹. A DB associa-se a elevadas taxas de recorrência², com remissão incompleta entre os episódios, e persistência de sintomas activos em mais de metade das vidas dos doentes apesar do tratamento farmacológico^{3,4}, condicionando um declínio progressivo na capacidade de funcionamento dos mesmos⁵.

Os custos relacionados com a DB são elevados e devem-se sobretudo a gastos indirectos relacionados com a incapacidade para o trabalho^{6,7}, elevada comorbilidade⁸ e suicídio⁹ pelo que, de acordo com o *Global Burden of Disease Study*, a DB é considerada uma das principais patologias causadoras de incapacidade a nível mundial¹⁰, constituindo a sétima causa mundial de incapacidade não fatal¹¹.

A DB tem uma etiologia complexa e ainda não completamente conhecida, que parece resultar da combinação de vários genes de susceptibilidade, que interagem com o ambiente¹², culminando em alterações que envolvem múltiplos sistemas neuronais a nível bioquímico, fisiológico e estrutural^{13,14}.

Kraepelin estabeleceu que uma das diferenças fundamentais entre a demência precoce (esquizofrenia) e a psicose maníaco-depressiva (DB) era a ausência de deterioração cognitiva nesta última. No entanto, estudos recen-

tes têm evidenciado a presença de défices cognitivos em doentes bipolares, mesmo durante as fases de eutímia^{15,16}. Existem contudo dúvidas quanto à extensão e magnitude dos domínios cognitivos afectados, bem como se os défices estão presentes antes da manifestação da doença, ou se são antes devidos à própria evolução da mesma. Os estudos prospectivos são ainda escassos, mas os défices cognitivos parecem ser persistentes e estáveis ao longo da doença^{17,18}. O funcionamento intelectual pré-mórbido nos doentes bipolares parece estar pouco afectado e ser semelhante ou até superior ao de controlos saudáveis^{16,19-21}. Contudo, familiares de 1º grau de indivíduos com DB apresentam alguns défices cognitivos, sobretudo nos domínios de funções executivas e memória verbal^{22,23}, pelo que estes têm sido sugeridos como marcador de traço e endofenótipo desta doença.

Os défices cognitivos têm sido associados a vários factores clínicos, nomeadamente à presença de sintomatologia afectiva sub-clínica em doentes considerados eutímicos, número e subtipo dos episódios, duração e idade de início da doença e número de hospitalizações^{4,24,25}, bem como à presença de sintomas psicóticos²⁶⁻²⁸, abuso sexual e emocional, e consumo de álcool²⁹. As lesões da substância branca, frequentemente associadas à idade, HTA e arteriosclerose também foram associadas aos défices cognitivos na DB³⁰, bem como agentes neurotóxicos como a homocisteína³¹, se bem que talvez em apenas um subgrupo de doentes³².

Os estudos de neuroimagem não permitem ainda assegurar a existência de uma relação directa entre os défices

cognitivos detectados em vários domínios, e/ou alterações funcionais e estruturais em várias redes neuronais. Contudo, é provável que alterações, ainda que subtis, em determinados circuitos (*looping* fronto-estriato-talâmico), possam constituir marcadores de traço para a DB, e que alterações nas conexões entre estruturas límbicas e o córtex pré-frontal possam explicar a desregulação do humor e concomitante disfunção nos processos cognitivos, sobretudo a nível das funções executivas³³. O *stress* e os episódios da DB podem condicionar alterações estruturais em regiões cerebrais responsáveis pela regulação do humor, podendo simultaneamente condicionar alterações funcionais no processamento da informação, o que por sua vez tornaria os doentes bipolares mais vulneráveis a agressões subsequentes de *stressores* ambientais, episódios da doença, e/ou consumo de drogas¹³. Também não é claro qual o impacto da medicação sobre a função cognitiva, sendo que os dados existentes acerca de potenciais estratégias terapêuticas para potenciar a cognição nesta população são ainda escassos³⁴.

O verdadeiro significado e impacto dos défices cognitivos na DB não é ainda totalmente conhecido, mas têm sido associados a um pior funcionamento psicossocial³⁵, sendo pelo menos em parte, responsáveis pelas baixas taxas de recuperação funcional observadas nestes doentes^{4,36}.

Em suma, apesar da considerável literatura sobre a existência de défices neurocognitivos na fase eutímica da DB, não existe ainda um consenso quanto à extensão e magnitude dos mesmos. Para além disso, também não é clara, qual a influência das variáveis clínicas e/ou de outros factores que justifiquem a diferente evolução observada nos doentes, e talvez por este motivo, os achados discrepantes na literatura.

O presente estudo pretendeu caracterizar o funcionamento cognitivo e psicossocial numa amostra de doentes bipolares tipo I eutímicos recrutada em Portugal. A nossa hipótese era que os doentes bipolares apresentam défices cognitivos em vários domínios cognitivos, comparativamente a indivíduos saudáveis, e que por sua vez os défices cognitivos estariam associados a um pior funcionamento psicossocial e a uma maior incapacidade laboral.

MATERIALE MÉTODOS

População

Foram incluídos 65 doentes com DB tipo I (24 homens e 41 mulheres), com idades dos 17 aos 55 anos, diagnosticados de acordo com os critérios da DSM-IV³⁷ e com a versão Portuguesa do MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*)³⁸, (em eutímia [Escala de Mania de

Young – YMRS³⁹ ≤, e Escala de Depressão de Hamilton (HDRS)⁴⁰ ≤ 7], pelo menos durante um mês, de acordo com os registos dos processos clínicos e/ou diários do humor. Foram excluídos doentes com doença neurológica, antecedentes de traumatismo craniano, doença física que necessitasse intervenção médica (diabetes, doença cardíaca, doença renal, hipertensão, ou asma), com abuso ou dependência de álcool ou drogas ilícitas, ou com terapia electroconvulsiva (ECT) em curso ou nos seis meses precedentes à avaliação neurocognitiva. Os doentes foram avaliados pelo psiquiatra de referência antes da referenciação; os critérios de inclusão foram confirmados no momento da avaliação e o motivo mais frequente para exclusão do estudo foi por ausência de eutímia ou por abuso de substâncias ilícitas nos seis meses prévios.

Os doentes eram todos seguidos em regime ambulatório, e encontravam-se medicados com 1 a 5 fármacos psicotrópicos diferentes (média = 2.9); todos à excepção de quatro doentes estavam medicados com estabilizadores do humor em monoterapia ou em associação (valproato, n = 39; lítio, n = 28; lamotrigina, n = 18; carbamazepina, n = 2), e também antipsicóticos (n = 41, dos quais 35 doentes estavam medicados com antipsicóticos atípicos, mas nenhum com clozapina), antidepressivos (n = 24), benzodiazepinas (n = 22), topiramato (n = 6), gabapentina (n = 1) e biperideno (n = 1).

Cinquenta indivíduos saudáveis (14 homens e 36 mulheres), com idades compreendidas entre os 19 e os 56 anos, foram recrutados por conveniência como grupo de controlo, incluindo acompanhantes de doentes ou pessoal hospitalar. Os controlos foram avaliados através de entrevista pessoal e pelo MINI, para despiste de história pessoal ou de familiares em primeiro grau de patologia psiquiátrica do eixo I. Não foram feitas tentativas para emparelhar os doentes com os controlos para a idade, sexo ou escolaridade.

Três doentes e um controlo eram esquerditos, e um doente era ambidestro⁴¹ ($\chi^2 = 1.376, p = 0.503$).

O estudo é parte integrante da tese de doutoramento de um dos autores e foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Extremadura e pelas comissões de ética locais, tendo todos os participantes lido e assinado o termo de consentimento informado previamente à avaliação.

Avaliação Sociodemográfica, Clínica e Neuropsicológica

Foi utilizado um questionário para colheita de dados sociodemográficos e clínicos. A situação laboral dos participantes foi categorizada da seguinte forma: activos (estudantes, domésticas e indivíduos a trabalhar em tempo

parcial ou completo), inactivos (desempregados ou de baixa médica), reformados (reformados ou pensionistas). O funcionamento psicossocial foi avaliado através da GAF (Escala de Avaliação Global do Funcionamento) derivada da *Global Assessment Scale*⁴².

A bateria de avaliação neuropsicológica foi dirigida aos seguintes domínios: *Atenção e controlo mental*: (Escala de Memória de Wechsler [WMS] Controlo mental, Memória de Dígitos e Teste dos Sinos); *Velocidade de processamento*: (*Symbol Digit Modalities Test* [SDMT], e *Trail Making Test* parte A [TMT-A]); *Funções executivas*: (*Stroop Color Test* [SCT] e *Stroop Color-Write Test* [SCWT], *Trail Making Test* parte B [TMT-B], e Torres de Hanoi [ToH], Escala de inteligência de Wechsler para Adultos – Revista [WAIS-R], sub-testes de Compreensão e Semelhanças) e *Controlled Oral Word Association* [COWA]; e *Memória verbal*: (WAIS-R: sub-teste de Informação, WMS: Memória lógica). Estes testes estão bem estabelecidos, e descrições detalhadas podem ser encontradas em bibliografia de referência^{43,44}. Uma vez que habitualmente não existem diferenças significativas entre o QI pré-mórbido de doentes bipolares e de controlos saudáveis^{16,19-21}, optou-se por não incluir esta medida na análise, utilizando-se a escolaridade como covariável, pois esta correlaciona-se habitualmente com o QI. Todos os testes foram administrados no mesmo dia e pelo mesmo neuropsicólogo.

Análise Estatística

Para comparar as variáveis sociodemográficas e clínicas entre os grupos utilizámos testes paramétricos: teste *t-Student* e Qui-quadrado. O desempenho nos testes neuropsicológicos entre os grupos foi avaliado através de análise de variância com covariáveis (sexo, idade, escolaridade e sintomas do humor) – ANCOVA. Para indicar a magnitude das diferenças na função neurocognitiva entre os grupos, calculámos os *effect-sizes d* de Cohen⁴⁵; os *effect sizes* foram classificados como triviais ($d < 0.2$), pequenos ($0.2 < d < 0.5$), moderados ($0.5 < d < 0.8$) ou grandes ($d > 0.8$). A relação entre variáveis clínicas e neuropsicológicas foi avaliada através do coeficiente de correlação de *Pearson*, utilizando-se o coeficiente de correlação de *Spearman* para determinar as associações com a situação laboral. Utilizámos ainda um modelo de regressão linear para avaliar o impacto da história de sintomas psicóticos no desempenho neurocognitivo dos doentes, e para determinar quais as variáveis neurocognitivas predictoras do funcionamento psicossocial. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Variáveis Clínicas e Sociodemográficas

As características clínicas e demográficas dos grupos estão representadas no Quadro 1. Não se observaram diferenças significativas entre os grupos quanto ao sexo e idade, contudo os doentes bipolares apresentaram escolaridade significativamente inferior comparativamente aos controlos saudáveis, e apesar dos doentes se encontrarem em eutímia, as pontuações nas escalas de sintomas depressivos e maníacos foram significativamente superiores às do grupo de controlo. Os doentes bipolares tinham uma duração média da doença de 13.3 anos, que teve início em média aos 24.1 anos, apresentando em média 12 episódios afectivos (5.2 episódios maníacos e 7.2 episódios depressivos), que motivaram em média 1.9 internamentos. Trinta e nove (60%) dos doentes bipolares apresentaram sintomatologia psicótica prévia (definida como a presença de alucinações e/ou delírios durante pelo menos um episódio afectivo), não havendo diferenças significativas nas variáveis clínicas representadas no Quadro 1 e/ou na GAF entre estes dois grupos (dados não apresentados). Os doentes bipolares apresentaram pontuações significativamente inferiores numa escala de funcionamento psicossocial (GAF) comparativamente aos controlos, e relativamente à situação laboral, encontrámos significativamente menos doentes bipolares activos e mais doentes inactivos e/ou reformados (Quadro 1).

Variáveis Neuropsicológicas

Apesar de controlado para o sexo, idade, escolaridade e sintomas do humor, os doentes bipolares apresentaram significativamente pior desempenho neurocognitivo em 11 das 16 provas neuropsicológicas aplicadas, comparativamente aos controlos saudáveis, com *effect-sizes* que variaram entre 0.28 e 1.47 (Quadro 2; Figura 1). Estas diferenças foram especialmente evidentes nas provas de Memória de Dígitos, SDMT, tempo no SCT, TMT-B, ToH, sub-testes de Compreensão e Semelhanças da WAIS-R e Memória lógica (WMS).

Também tentámos identificar diferenças no desempenho neurocognitivo entre os doentes com e sem história de sintomas psicóticos; o modelo de regressão linear revelou diferenças significativas entre os doentes com e sem sintomas psicóticos apenas numa prova neuropsicológica (ToH: $\beta = 0.361$; $df = 1,63$; $F = 9.430$; $p = 0.003$) com um R^2 ajustado = 0.116, explicando 11.6% da variância. Contudo, quando também introduzimos no modelo variáveis que podem também influenciar a função cognitiva

Quadro 1 – Características sócio-demográficas e clínicas em doentes bipolares e controlos saudáveis.

Variável	Doentes Bipolares (n = 65)			Controlos Saudáveis (n = 50)			Entre grupos ^a	
	x	DP	Intervalo	x	DP	Intervalo	t	p
Idade (anos)	37.8	10.51	17-55	33.6	9.66	19-55	2.455	0.090
Escolaridade (anos)	10.9	3.98	4-21	13.0	5.70	4-28	3.184	0.045
Idade início da doença (anos)	24.1	8.58	6-41	-	-	-	-	-
Duração da doença (anos)	13.3	8.78	1-32	-	-	-	-	-
N.º hospitalizações	1.9	2.33	0-12	-	-	-	-	-
N.º episódios depressivos	7.2	6.76	0-30	-	-	-	-	-
N.º episódios maníacos	5.2	5.04	1-20	-	-	-	-	-
N.º total de episódios	12.0	10.24	1-44					
HDRS	2.6	2.36	0-8	0.7	1.27	0-5	15.433	<0.001
YMRS	1.0	1.72	0-6	0.1	0.27	0-1	7.431	0.001
GAF	79.3	7.80	60-91	94.5	2.10	85-5	15.079	<0.001
	n	%		n	%		²	p
Sexo								
Masculino	24	36.9	-	14	28.0	-	1.017	0.327
Feminino	41	63.1	-	36	72.0	-		
Situação Laboral							7.615	0.022
Activos	49	75.4	-	47	94.0	-		
Inactivos	12	18.5	-	3	6.0	-		
Reformados	4	6.1	-	0	0.0	-		

^a Teste *t* de Student. Nível de significância $p < 0.05$

HDRS (Escala de Depressão de Hamilton), YMRS (Escala de Mania de Young), GAF (Escala de Avaliação Global do Funcionamento).

(pontuações na YMRS e HDRS), os resultados para as ToH mantiveram-se ($\beta = 0.107$; $df = 3,64$; $F = 3.412$; $p = 0.023$), surgindo também diferenças significativas na memória de dígitos ($\beta = -0.105$; $df = 3,64$; $F = 3.355$; $p = 0.025$) e na memória lógica ($\beta = -0.161$; $df = 1,63$; $F = 3.294$; $p = 0.028$).

Correlações entre Variáveis Clínicas e Neurocognitivas

No grupo de doentes, a idade e a escolaridade correlacionaram-se significativamente com os resultados na maioria das provas neurocognitivas (Quadro 3); verificou-se a mesma situação no grupo de controlos saudáveis, indicando que o desempenho nestas provas é altamente influenciado por estas variáveis (dados não apresentados).

Nos doentes bipolares, a idade de início da doença correlacionou-se significativamente com o desempenho em seis das 16 provas neurocognitivas, e a duração da doença correlacionou-se significativamente com o desempenho em nove das 16 provas neurocognitivas (Quadro

3). Contudo, nos doentes bipolares o número total de episódios de humor apenas se correlacionou significativamente com o desempenho no TMT-B ($r = 0.352$, $p = 0.006$) e nas ToH ($r = 0.267$, $p = 0.039$). De referir ainda que o número de episódios maníacos se correlacionou significativamente com o desempenho em três provas neurocognitivas: SDMT ($r = -0.290$, $p = 0.026$), TMT-B ($r = 0.295$, $p = 0.304$), ToH ($r = 0.304$, $p = 0.019$), sendo que o número de episódios depressivos

se correlacionou significativamente apenas com o desempenho no TMT-B ($r = 0.314$, $p = 0.016$), indicando que os episódios maníacos têm uma influência mais negativa na cognição do que os episódios depressivos. Da mesma forma, o número de hospitalizações correlacionou-se significativamente com o desempenho em apenas uma prova (SDMT: $r = -0.290$, $p = 0.019$), sugerindo que o número de hospitalizações tem um impacto relativo na função cognitiva dos doentes bipolares. Curiosamente, e apesar do aparente impacto negativo dos episódios maníacos na função cognitiva, nos doentes bipolares, não se observou qualquer correlação significativa entre os sintomas maníacos e o desempenho cognitivo em qualquer uma das provas; os sintomas depressivos, ainda que ligeiros, associaram-se significativamente ao desempenho cognitivo em apenas duas provas: memória de dígitos ($r = -0.363$, $p = 0.003$) e memória lógica ($r = -0.411$, $p = 0.003$). Para além disso, encontramos no grupo controlo correlações significativas entre os sintomas depressivos e o desempenho em três provas neurocognitivas (informação,

Quadro 2 – Desempenho neuropsicológico de doentes bipolares e controlos saudáveis.

Variáveis	Doentes Bipolares (n = 65)		Controlos Saudáveis (n = 50)		Entre grupos ^a		Effect-size (d de Cohen)
	x	DP	x	DP	F	p	
Atenção e Controlo Mental							
Controlo mental	6.1	2.25	7.2	1.90	3.843	0.053	0.50
Memória de dígitos (WMS)	8.4	1.83	10.7	2.33	16.438	< 0.001	1.12
Teste dos sinos (omissões)	3.2	4.10	0.9	1.57	6.208	0.014	0.71
Velocidade de processamento							
SDMT	41.1	14.49	57.4	15.10	18.883	< 0.001	1.10
TMT-A (seg.)	53.0	25.69	38.5	16.31	5.349	0.023	0.66
Funções executivas							
SCWT (seg.)	63.1	20.42	58.1	14.26	0.768	0.383	0.28
SCWT (perseverações)	0.7	1.48	0.3	0.81	2.175	0.143	0.32
SCT (seg.)	160.3	55.19	123.2	30.31	4.221	0.042	0.81
SCT (perseverações)	5.5	7.56	2.3	2.41	4.738	0.032	0.54
TMT-B (seg.)	156.9	111.83	84.2	37.27	4.361	0.039	0.83
ToH (movimentos) Compreensão	20.7	9.02	12.2	6.82	18.404	< 0.001	1.04
(WAIS-R)	13.0	6.06	19.2	6.39	21.429	< 0.001	1.00
Semelhanças (WAIS-R)	9.3	5.71	16.0	6.59	29.250	< 0.001	1.10
COWA	16.2	5.22	18.2	4.53	1.667	0.199	0.41
Memória verbal							
Informação (WAIS-R)	17.9	5.58	20.7	5.17	1.018	0.315	0.52
Memória lógica (WMS) ^b	5.4	2.11	8.9	2.71	23.017	< 0.001	1.47

^a Análise de variância (ANCOVA): sexo, idade, escolaridade, HDRS, e YMRS como covariáveis.

^b Doentes bipolares = 51, Controlos saudáveis = 42

COWA = Controlled Oral Word Association; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; seg. = segundos; TMT-A = Trail-Making Test parte A; TMT-B = Trail-Making Test parte B; SCT = Stroop Color Test; SCWT = Stroop Color-Write Test; ToH = Torres de Hanói; WAIS-R = Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos-Revista; WMS = Escala de Memória de Wechsler.

semelhanças e memória lógica), e entre os sintomas maníacos e oito provas neurocognitivas (informação, semelhanças, compreensão, memória lógica, controlo mental, memória de dígitos, TMT-B e ToH) (dados não apresentados), revelando que mesmo níveis extremamente baixos de sintomas do humor, sobretudo maníacos, parecem ter um impacto negativo sobre o funcionamento cognitivo, em indivíduos não portadores de doença bipolar.

Nos doentes bipolares, as pontuações na GAF correlacionaram-se significativamente com o desempenho em todas as provas neurocognitivas aplicadas, indicando que os doentes com pior desempenho cognitivo apresentam pior funcionamento psicossocial (Quadro 3). O modelo de regressão linear (método *stepwise*) revelou que duas provas neuropsicológicas eram preditoras do funcionamento psicossocial [o SDMT e o tempo no SCWT ($\beta = -0.165$; $df = 2,48$; $F = 25.453$; $p < 0.001$)], explicando 49.4% da variância. Esta associação não se verificou no grupo de controlo em qualquer uma das provas neurocognitivas (dados não apresentados). Curiosamente, nos doentes bipolares a correlação de *Spearman* apenas revelou associações significativas entre a situação laboral e a escolaridade

($r = -0.250$, $p = 0.045$) e a pontuação na HDRS ($r = 0.296$, $p = 0.017$), não havendo quaisquer associações significativas entre a situação laboral e o desempenho em todas as provas neurocognitivas.

Correlações entre variáveis Terapêuticas e Neurocognitivas

Nos doentes bipolares, observámos correlações significativas entre o número de medicamentos prescritos e a duração da doença ($r = 0.346$, $p = 0.005$) e episódios maníacos ($r = 0.317$, $p = 0.015$), indicando que os doentes com mais episódios maníacos

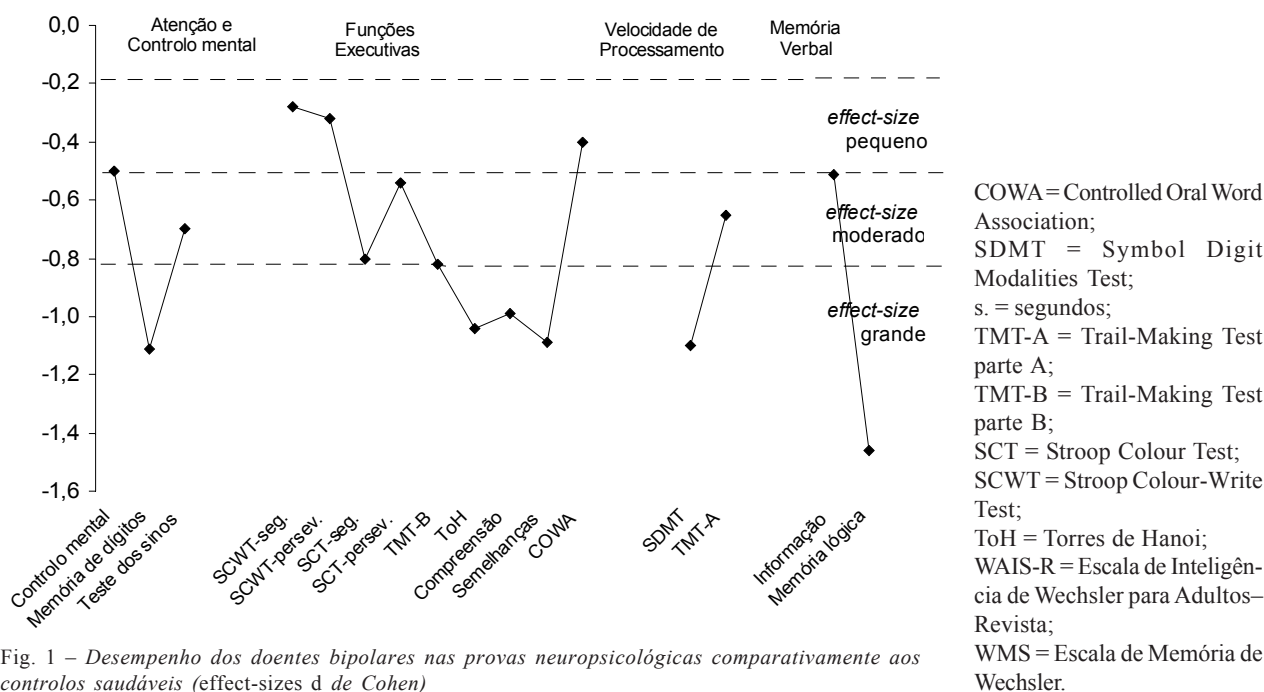
e maior duração da doença se encontram medicados com regimes terapêuticos mais complexos.

De salientar que o número de medicamentos prescritos se correlacionou significativamente com as pontuações na GAF ($r = -0.330$, $p = 0.007$), indicando que os doentes em politerapia apresentam um pior funcionamento psicossocial.

Relativamente à função cognitiva, observámos correlações significativas entre o número de medicamentos prescritos e o desempenho em nove provas neurocognitivas (Quadro 3), revelando que regimes terapêuticos complexos poderão influenciar negativamente o funcionamento cognitivo, ou alternativamente que os doentes que necessitam de associações terapêuticas poderão manifestar formas mais graves da doença, que por sua vez se acompanham por uma maior deterioração cognitiva.

DISCUSSÃO

Os nossos resultados sugerem que doentes bipolares tipo I eutímicos, apresentam défices cognitivos significativos em vários domínios, comparativamente a indivíduos



Quadro 3 – Correlações de Pearson entre as variáveis clínicas, neuropsicológicas e funcionamento psicossocial (GAF) em doentes bipolares

	Idade	Escolaridade	Idade início da doença	Duração da doença	Nº medicamentos	GAF
Controlo mental	- 0.393**	0.607**	- 0.101	- 0.367**	- 0.387**	0.476**
Memória de dígitos (WMS)	- 0.309*	0.492**	0.025	- 0.349**	- 0.231	0.377**
SDMT	- 0.648**	0.562**	- 0.372**	- 0.384**	- 0.332**	0.636**
TMT-A (seg.)	0.553**	- 0.440**	0.389**	0.238	0.250*	- 0.483**
SCWT (seg.)	0.374**	- 0.436**	0.294*	0.181	0.200	- 0.529**
SCWT (perseverações)	0.177	- 0.385**	0.060	0.160	- 0.047	- 0.415**
SCT (seg.)	0.513**	- 0.495**	0.244	0.364**	0.397**	- 0.481**
SCT (perseverações)	0.293*	- 0.299*	0.333**	0.010	0.153	- 0.362**
TMT-B (seg.)	0.463**	- 0.597**	0.274*	0.267*	0.396**	- 0.541**
ToH (movimentos)	0.378**	- 0.560**	0.032	0.416**	0.432**	- 0.363**
COWA	- 0.242	0.453**	- 0.329**	- 0.010	- 0.143	0.340**
Compreensão (WAIS-R)	- 0.515**	0.608**	- 0.250*	- 0.378**	- 0.281*	0.543**
Semelhanças (WAIS-R)	- 0.547**	0.725**	- 0.223	- 0.446**	- 0.400**	0.469**
Teste dos sinos (omissões)	0.294*	- 0.079	0.175	0.200	0.096	- 0.370**
Informação (WAIS-R)	- 0.367**	0.670**	- 0.185	- 0.269*	- 0.237	0.339**
Memória lógica (WMS) ^b	- 0.367**	0.456**	- 0.130	- 0.226	- 0.402**	0.415**

COWA = Controlled Oral Word Association; GAF = Escala de Avaliação Global do Funcionamento; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; seg. = segundos; TMT-A = Trail-Making Test parte A; TMT-B = Trail-Making Test parte B; SCT = Stroop Color Test; SCWT = Stroop Color-Write Test; ToH = Torres de Hanói; WAIS-R = Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos-Revista; WMS = Escala de Memória de Wechsler.

saudáveis, mesmo controlando para variáveis como o sexo, idade, escolaridade e sintomas (subclínicos) do humor. Apesar de encontrarmos défices cognitivos em todos os domínios cognitivos testados, estes parecem ser mais acentuados na memória verbal e funções executivas, em que se obtiveram *effect-sizes* grandes, revelando que as diferenças encontradas nestes domínios entre os doentes bipolares e os controlos saudáveis são clinicamente significativas e relevantes.

Na sua revisão bibliográfica, Robinson e Ferrier¹⁵ chamam à atenção que as provas de memória verbal utilizadas na maioria dos estudos, são em rigor medidas efectivas de funções executiva, sendo que seria esse o domínio realmente afectado nos doentes. No entanto, no nosso estudo, as provas utilizadas para medição da memória verbal não são tão dependentes das funções executivas, o que já não acontece com as provas utilizadas para medição dos restantes domínios. Assim, e à semelhança de estudos mais recentes¹⁸, os défices neurocognitivos encontrados nos nossos doentes bipolares eutímicos, além de globais, parecem ser predominantemente nas funções executivas e memória verbal. De facto, em amostras constituídas por doentes bipolares *típicos*⁴⁶ (sem um *viés* de gravidade e/ou polimedicação típico dos doentes recrutados em centros terciários), o funcionamento executivo por si só explica o défice cognitivo encontrado na DB.

Tal como Martinez-Arán et al⁴, na nossa amostra, os indivíduos com início mais tardio da doença apresentaram pior desempenho cognitivo em medidas de velocidade de processamento e funções executivas. À semelhança de estudos anteriores, o impacto da duração da doença também foi significativo nestes domínios²⁵, bem como na memória verbal^{4,47} e atenção visuo-espacial²⁵. No nosso estudo, os sintomas do humor, o número de episódios depressivos e/ou maníacos, e o número de hospitalizações apenas revelaram associações pontuais com alguns testes de velocidade de processamento e de funções executivas^{24,25}.

Tem sido sugerido que grande parte da disfunção cognitiva observada mesmo nas fases de eutímia, seja muito provavelmente o resultado de factores associados com a DB, tais como a duração da mesma, o número e duração dos episódios e das hospitalizações, efeitos da medicação prescrita e de doenças co-mórbidas¹³. Desta forma, os défices cognitivos encontrados na DB, poderão estar presentes no início da doença e ser relativamente estáveis^{17,18}, podendo no entanto sofrer algum agravamento ao longo do tempo, sugerindo que o neurodesenvolvimento poderá ter um papel menor na etiopatogenia dos défices cognitivos da DB, podendo no entanto existir algum grau de combinação entre mecanismos do

neurodesenvolvimento e neuroprogressivos¹⁵. Desta forma, o *stress* e os episódios da DB poderiam originar alterações estruturais em regiões cerebrais responsáveis pela regulação do humor, podendo simultaneamente originar alterações funcionais no processamento da informação, e que por sua vez tornariam os doentes bipolares mais vulneráveis a agressões subsequentes de *stressores* ambientais, episódios da doença, e/ou consumo de drogas^{13,48}.

Do ponto de vista neuroanatômico, o funcionamento cognitivo nestes domínios depende fortemente de regiões pré-frontais e temporais, que se pensa estarem envolvidas na fisiopatologia da DB⁴⁹. A DB parece dever-se a alterações em certos circuitos cerebrais (p.e., circuito límbico anterior), não parecendo resultar de lesões únicas ou focais, mas antes de disfunções inerentes a estas redes neuronais⁵⁰.

A presença de sintomas psicóticos durante os episódios afectivos tem sido associada a pior desempenho cognitivo nas fases de estabilização²⁶⁻²⁸, sobretudo em domínios de flexibilidade cognitiva e em tarefas de processamento executivo. De facto, e após controlarmos o efeito dos sintomas do humor, encontrámos diferenças significativas nas provas de memória lógica e de dígitos e ainda nas ToH, tarefas estas dependentes da flexibilidade cognitiva e processamento executivo, apoiando a hipótese de Glahn et al²⁷ de que os défices na flexibilidade cognitiva poderão ser um marcador de traço para as características psicóticas na DB.

À semelhança de estudos anteriores^{4,36,51-53}, os doentes com pior desempenho cognitivo apresentavam pior funcionamento psicossocial, pelo que a função cognitiva parece ser um factor preditor determinante da capacidade de integração e de funcionamento psicossocial destes doentes. Para além disso, duas tarefas, de velocidade de processamento e controlo inibitório (SDMT e SCWT) revelaram-se predictoras do funcionamento psicossocial em doentes bipolares, explicando 49.4% da variância, confirmando assim os achados de Tabarés-Seisdedos et al⁵³. Os défices na memória verbal e também nas funções executivas têm sido consistentemente associados a disfunção laboral em doentes bipolares eutímicos³⁵, e um adequado funcionamento cognitivo, incluindo a memória, estratégias de planeamento e de resolução de problemas, e o processamento emocional da informação ou cognição social, é provavelmente necessário para que os doentes consigam lidar de forma satisfatória em diferentes situações ou eventos psicossociais³⁵.

Curiosamente, e ao contrário da nossa hipótese, os défices cognitivos encontrados nos doentes bipolares, não parecem ter um impacto tão significativo na situação

laboral dos mesmos, estando mais dependentes de factores como a escolaridade e a presença de sintomas depressivos (subclínicos). Malhi et al⁵¹ sugerem que a assumpção de que o desempenho em testes neurocognitivos se relaciona com o funcionamento no *mundo real* pode não ser correcta, e apesar da GAF ser uma escala com grandes limitações, as fortes associações encontradas no nosso estudo garantem a necessidade de uma melhor avaliação desta área, com o intuito de se desenvolverem intervenções adequadas às necessidades dos doentes. De facto, o funcionamento é um conceito complexo, que envolve a capacidade para trabalhar, estudar, viver de forma independente e conseguir envolver-se em actividades recreativas e interpessoais⁵⁴, difícil de avaliar através de uma única escala, como fizemos no presente estudo. Por esse motivo, escalas mais detalhadas e validadas para a DB como a FAST (*Functioning Assessment Short Test*) ou a WHODAS II (*World Health Organization Disability Assessment Schedule*), têm sido propostas para inclusão sistemática em ensaios clínicos e estudos longitudinais⁵⁵.

Alguns autores^{56,57} propuseram que a utilização de antipsicóticos, e não propriamente as características psicóticas na doença bipolar, poderão causar alguns dos défices cognitivos encontrados nestes doentes. Na nossa amostra, uma proporção importante de doentes estava medicada com antipsicóticos (63%), e apesar de não termos controlado para o efeito de cada tipo de fármaco prescrito, os antipsicóticos têm revelado um impacto limitado em algumas medidas de funções executivas frontais²⁸. Para além disso, os antipsicóticos atípicos, e nomeadamente a risperidona, têm demonstrado uma melhoria na flexibilidade cognitiva e adaptação social comparativamente aos doentes bipolares tratados com antipsicóticos convencionais⁵⁸, ou com outros atípicos⁵⁹. Por outro lado, os dados relativos ao lítio são contraditórios, havendo relatos de disfunção executiva persistente em doentes eutímicos tratados com lítio¹⁸, apesar de estudos longitudinais recentes confirmarem dados pré-clínicos dos seus efeitos neuroprotectores, com melhoria na memória verbal e aumento de volume do hipocampo⁶⁰. Estabilizadores do humor mais recentes como a lamotrigina poderão ter um perfil neurocognitivo mais seguro comparativamente aos mais antigos⁶¹. No entanto, e tal como reportado anteriormente³⁶, o número de medicamentos prescritos associou-se a pior funcionamento psicossocial, e os doentes bipolares que tomavam mais medicamentos psicotrópicos apresentaram significativamente pior desempenho cognitivo em várias provas neuropsicológicas, indicando que a politerapia, frequentemente a regra no tratamento da DB, pode ser mais prejudicial para a cognição do que regimes

terapêuticos mais simples⁶². Por outro lado, os doentes que apresentavam regimes terapêuticos complexos apresentavam maior número de episódios maníacos no passado e maior duração da doença, pelo que, pelo menos parte dos défices cognitivos encontrados nestes doentes poder-se-ão dever à própria evolução da doença, e não exclusivamente aos fármacos prescritos.

Os resultados do presente estudo devem ser analisados à luz de várias limitações. Uma limitação comum nos estudos neuropsicológicos é que o desempenho na maioria dos testes é influenciado por mais do que um processo cognitivo⁶³, e os domínios cognitivos não são estanques. O agrupamento de diferentes testes em domínios cognitivos diferentes, que medem funções cognitivas semelhantes, foi arbitrário, apesar de reflectir a metodologia habitual⁴³.

O impacto dos sintomas psicóticos na função cognitiva dos doentes bipolares pode ter sido enviesado pela própria definição, baseada na entrevista e que exclui pensamento e/ou comportamento desorganizado; desta forma, alguns doentes poderão ter sido erroneamente classificados como sem história de sintomas psicóticos. Da mesma forma, muitas das variáveis clínicas estudadas basearam-se nos relatos dos doentes, sendo por isso difícil enumerar de forma correcta todos os episódios, sobretudo para os indivíduos com doenças mais prolongadas ou que sofreram maior número de episódios afectivos. Para além disso, o tempo de duração dos episódios pode ter um impacto diferente na cognição comparativamente ao número de episódios *per se*, e tal não foi avaliado no nosso estudo, sobretudo pela ausência de informação longitudinal fiável. Questões locais como a disponibilidade de camas ou prática clínica associada a diferentes investigadores e países, pode condicionar uma variabilidade importante em variáveis como o número de internamentos, possivelmente explicando a ausência no nosso estudo de associações entre o número de internamentos e o funcionamento cognitivo e psicossocial.

Actualmente ainda não existe uma definição consensual quanto aos critérios de eutímia^{55,64}, e se bem que a total ausência de sintomas seja algo irrealista de obter no tratamento a longo prazo da DB, as pontuações admitidas no presente estudo e a duração de apenas um mês em eutímia poderão ser consideradas insuficientes, pelo facto de poderem enviesar o desempenho cognitivo dos doentes.

O estudo é transversal, e as análises de correlação não possibilitam o estabelecimento de uma relação causal entre as variáveis estudadas e os défices cognitivos encontrados. Para além disso, certas variáveis correlacionam-se muito umas com as outras; Fossati et al⁶⁵ numa análise factorial encontraram que a duração da doença, o número

de episódios e de hospitalizações estavam altamente interligados correspondendo a um único factor de *gravidade longitudinal da doença*¹⁵.

No entanto, os pontos fortes do nosso estudo são o facto de incluir uma amostra homogénea e com uma dimensão significativa de doentes bipolares tipo I eutímicos, com idades que não excedem os 55 anos, minimizando o efeito da idade e eventual comorbilidade *oculta* no desempenho cognitivo. A bateria de testes neuropsicológicos utilizada foi extensa, ao contrário de alguns que utilizaram baterias mais limitadas, tendo sido administrada a todos os doentes pelo mesmo neuropsicólogo.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo fornecem evidências para afirmar que doentes bipolares tipo I eutímicos apresentam défices cognitivos globais, mas sobretudo nos domínios da memória verbal e funções executivas. Estes défices correlacionam-se com o prejuízo funcional que muitos destes doentes apresentam no decorrer da doença, não sendo claro o seu impacto no desempenho laboral. A visão da doença bipolar como uma patologia crónica e progressiva enfatiza a importância de um diagnóstico precoce e uma adequada profilaxia de novos episódios, com especial atenção para o controlo dos sintomas afectivos subclínicos. Neste sentido, a psicoeducação aliada ao tratamento farmacológico, por exemplo com os novos estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos que parecem ter um melhor perfil sobre a função cognitiva, poderão revelar-se muito úteis no tratamento a longo prazo da DB.

Conflito de interesses:

Vasco Videira Dias é consultor da Angelini Pharmaceuticals. Sofia Brissos é consultora da Janssen-Cilag Portugal, e é investigadora num ensaio clínico em curso patrocinado pela Janssen-Cilag International N.V.

Anabel Martinez-Arán declara não ter qualquer conflito de interesse relativo ao presente artigo.

Kapczinski tem sido investigador em ensaios clínicos patrocinados pela CNPq, pelo *Canadian Institutes of Health Research, Stanley Medical Research Institute* e Servier. Tem sido consultor/palestrante para a Servier, Astra-Zeneca, Eli-Lilly and Abbott.

Fontes de financiamento:

Os autores declaram que não existiram fontes externas de financiamento para a realização do presente artigo.

AGRADECIMENTOS

À Direcção e Comissão Científica da ADEB (Associação de Doentes Depressivos e Bipolares), pela colaboração no recrutamento de doentes.

BIBLIOGRAFIA

- MERIKANGAS KR, AKISKAL HS, ANGST J et al: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552
- KORA K, SAYLAN M, AKKAYA C et al: Predictive Factors for Time to Remission and Recurrence in Patients Treated for Acute Mania: Health Outcomes of Manic Episodes (HOME) Study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10(2):114-9
- JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ et al: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(3):261-9
- MARTÍNEZ-ARÁN A, VIETA E, COLOM F et al: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;6:224-232
- FAGIOLINI A, KUPFER DJ, MASALEHDAN A, SCOTT JA, HOUCK PR, FRANK E: Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(3):281-5
- DAS GUPTA R, GUEST JF: Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry* 2002;180:227-233
- ELGIE R, MORSELLI PL: Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):144-57
- GUO JJ, KECK PE JR, LI H, JANG R, KELTON CM: Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. *Value Health* 2008;11(3):416-423
- KHALSA HM, SALVATORE P, HENNEN J, BAETHGE C, TOHEN M, BALDESSARINI RJ: Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *J Affect Disord* 2008;106(1-2):179-184
- MURRAY CJ, LOPEZ AD: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42
- CHISHOLM D, VAN OMMEREN M, AYUSO-MATEOS JL, SAXENA S: Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005;187:559-567
- SERRETTI A, MANDELLI L: The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions' genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 2008 [Epub ahead of print]
- KAPCZINSKI F, VIETA E, ANDREAZZA AC et al: Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(4):675-692
- NEWBERG AR, CATAPANO LA, ZARATE CA, MANJI HK: Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8(1):93-110
- ROBINSON LJ, FERRIER IN: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006;8(2):103-116
- TORRES JJ, BOUDREAU VG, YATHAM LN: Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;434:17-26
- BALANZÁ-MARTÍNEZ V, TABARÉS-SEISDEDOS R, SELVA-VERA G et al: Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder.

- der and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005;74(2):113-9
18. MUR M, PORTELLA MJ, MARTÍNEZ-ARÁN A, PIFARRÉ J, VIETA E: Long-Term Stability of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: A 2-Year Follow-Up Study of Lithium-Treated Euthymic Bipolar Patients. *J Clin Psychiatry* 2008:e1-e8. [Epub ahead of print]
 19. CANNON M, CASPI A, MOFFITT TE et al: Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(5):449-456
 20. REICHENBERG A, HARVEY PD, BOWIE CR et al: Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophr Bull* 2008 May 20. [Epub ahead of print]
 21. ZAMMIT S, ALLEBECK P, DAVID AS et al: A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(4):354-360
 22. ARTS B, JABBEN N, KRABBENDAM L, VAN OS J: Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;38(6):771-785
 23. BALANZÁ-MARTÍNEZ V, RUBIO C, SELVA-VERA G et al: Neurocognitive endophenotypes (Endocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. (no prelo).
 24. EL-BADRI SM, ASHTON CH, MOORE PB, MARSH VR, FERRIER IN: Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001;3(2):79-87
 25. THOMPSON JM, GALLAGHER P, HUGHES JH et al: Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:32-40
 26. BORA E, VAHIP S, AKDENIZ F et al: The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007;9(5):468-77.
 27. GLAHN DC, BEARDEN CE, BARGUIL M et al: The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(8):910-6
 28. MARTINEZ-ARÁN A, TORRENT C, TABARES-SEISDEDOS R et al: Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):233-9
 29. SAVITZ JB, VAN DER MERWE L, STEIN DJ, SOLMS M, RAMESAR RS: Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord* 2008;10(4):479-494
 30. AHN KH, LYOO IK, LEE HK et al: White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58(5):516-521
 31. DITTMANN S, SEEMÜLLER F, GRUNZE HC et al: The Impact of Homocysteine Levels on Cognition in Euthymic Bipolar Patients: A Cross-Sectional Study. *J Clin Psychiatry* 2008:e1-e8. [Epub ahead of print]
 32. DIAS VV, BRISSOS S, CARDOSO C, ANDREAZZA AC, KAPCZINSKI F: Serum homocysteine levels in euthymic type-I bipolar patients. *J Affect Disord* 2008;Jun:24 [Epub ahead of print]
 33. SAVITZ J, SOLMS M, RAMESAR R: Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005;7(3):216-235
 34. BURDICK KE, BRAGA RJ, GOLDBERG JF, MALHOTRA AK: Cognitive dysfunction in bipolar disorder: future place of pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2007;21(12):971-981
 35. SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARÁN A, TABARÉS-SEISDEDOS R, TORRENT C, VIETA E, AYUSO-MATEOS JL: Functioning and disability in bipolar disorder: na extensive review. *Psychother Psychosom*, (no prelo)
 36. MARTINEZ-ARÁN A, VIETA E, TORRENT C et al: Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):103-113
 37. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington DC 1994
 38. SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH, et al: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33. (Portuguese version: Guterres T, Levi P, Amorim P, Lisbon, PORTUGAL)
 39. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435
 40. HAMILTON M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62
 41. OLDFIELD RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychol* 1971;9(1):97-113
 42. ENDICOTT S, SPITZER L, FLEISS JL, COHEN S: The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;3:766-771
 43. LEZAK M, HOWIENSON D, LORING D et al: *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press. Oxford 2004
 44. STRAUSS E, SHERMAN E, SPREEN O: *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press 2006
 45. COHEN J: *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum, New Jersey 1988
 46. MUR M, PORTELLA MJ, MARTÍNEZ-ARÁN A, PIFARRÉ J, VIETA E: Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1078-86
 47. CAVANAGH JT, VAN BECK M, MUIR W, BLACKWOOD DH: Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002;180:320-6
 48. CASPI A, MOFFITT TE: Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(7):583-90
 49. ADLER CM, DELBELLO MP, STRAKOWSKI SM: Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2006;11(4):312-320
 50. ADLER CM, HOLLAND SK, SCHMITHORST V, TUCHFARBER MJ, STRAKOWSKI SM: Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004;6(6):540-9
 51. MALHI GS, IVANOVSKI B, HADZI-PAVLOVIC D, MITCHELL PB, VIETA E, SACHDEV P: Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):114-125
 52. ALTSHULER LL, BEARDEN CE, GREEN MF, VAN GORP W, MINTZ J: A relationship between neurocognitive impairment

and functional impairment in bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2008;157(1-3):289-293

53. TABARÉS-SEISDEDOS R, BALANZÁ-MARTÍNEZ V, SÁNCHEZ-MORENO J, et al: Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008 Feb 18. [Epub ahead of print]

54. ZARATE CA JR, TOHEN M, LAND M, CAVANAGH S: Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000;71:309-329

55. MARTINEZ-ARÁN A, VIETA E, ROY CHENGAPPA KN, MULLEN J, PAULSSON B: Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestion for change. *Bipolar Disord* 2008;10(5):566-579

56. DONALDSON S, GOLDSTEIN LH, LANDAU S, RAYMONT V, FRANGO S: The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(1):86-93

57. FRANGO S, DONALDSON S, HADJULIS M, LANDAU S, GOLDSTEIN LH: The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58(11):859-864

58. REINARES M, MARTÍNEZ-ARÁN A, COLOM F, BENABARRE A, SALAMERO M, VIETA E: [Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics

on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000;28(4):231-8

59. HARVEY PD, HASSMAN H, MAO L, GHARABAWI GM, MAHMOUD RA, ENGELHART LM: Cognitive functioning and acute sedative effects of risperidone and quetiapine in patients with stable bipolar I disorder: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(8):1186-94

60. YUCEL K, MCKINNON MC, TAYLOR VH et al: Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacol (Berl)* 2007;195:357-367

61. DABAN C, MARTÍNEZ-ARÁN A, TORRENT C et al: Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):178-181

62. MARTÍNEZ-ARÁN A, VIETA E, COLOM F et al: Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005;74(5):295-302

63. QURAIISHI S, FRANGO S: Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72(3):209-226

64. BERK M, NG F, WANG WV et al: The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;106(1-2):153-8

65. FOSSATI P, HARVEY PO, LE BASTARD G, ERGIS AM, JOUVENT R, ALLILAIRE JF: Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res* 2004;38(2):137-44