

Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar

Neuropsychological disturbances in bipolar disorder

Cristiana C A Rocca,¹ Beny Lafer^{1,2}

Resumo

Objetivo: Revisão sistemática dos estudos controlados publicados nos últimos 15 anos sobre alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. **Método:** Foi realizado um levantamento bibliográfico no Medline, Lilacs, PubMed e ISI, selecionando-se o período de 1990 a 2005. Os estudos foram organizados a partir da comparação entre a amostra selecionada (bipolar versus outra patologia versus controles saudáveis). Nós só incluímos estudos controlados e com uma amostra de pacientes maior que 10, totalizando 73 artigos, dos quais 53 foram selecionados para esta revisão. **Resultados:** Pacientes com transtorno bipolar apresentam dificuldades em vários domínios cognitivos, sendo que alguns persistem mesmo após remissão dos sintomas. Os déficits encontrados se localizaram basicamente nas funções executivas. Na comparação com pacientes portadores de esquizofrenia, os bipolares apresentam perfil de alterações cognitivas mais leves, o que aponta para diferenças em termos de prognóstico da doença e para anormalidades em circuitos neuroanatômicos específicos. Houve correlação positiva entre déficits cognitivos e número de episódios ou internações. As medicações utilizadas para estabilização do humor podem ter um impacto negativo na cognição. **Conclusões:** Os prejuízos são sugestivos de disfunção em circuitos fronto-estriatais específicos que podem, em parte, explicar as dificuldades na adaptação psicossocial destes pacientes. Estudos futuros devem avaliar a eficácia de programas de reabilitação neuropsicológica, os quais visam, por meio de treinos cognitivos, minimizar o impacto dos déficits encontrados na vida diária dos pacientes.

Descritores: Transtorno bipolar; Neuropsicologia; Estudos de avaliação; Transtornos cognitivos; Processos mentais

Abstract

Objective: Systematic literature review of the controlled studies published in the last 15 years on neuropsychological deficits in Bipolar Disorder. **Method:** Bibliographical research was completed through Medline, Lilacs, PubMed and ISI, specifically for 1990 to 2005 period. Selected studies were organized beginning with the comparison among the selected sample (bipolar versus other pathology versus control healthy). We included only controlled studies with a patient sample larger than 10, and 73 papers were found, being that 53 selected for this systematic review. **Results:** Patients with Bipolar Disorder present difficulties in several cognitive domains which partially persist even after acute episodes. The deficits impaired basically the executive functions. When compared to schizophrenia, bipolar patients present milder deficits in the neuropsychological tests, which may explain differences in terms of disease outcome and specific circuitry abnormalities. There was a positive correlation between cognitive deficits and number of episodes or hospitalizations. The medications used for mood stabilization can produce a negative impact on cognition. **Conclusions:** The abnormalities suggest a dysfunction in specific frontostriatal circuits, and may partially explain the difficulties in the psychosocial adaptation of these patients. Future studies should evaluate the effectiveness of neuropsychological rehabilitation programs, which seek through cognitive training to minimize the impact of these deficits in the every day life.

Keywords: Bipolar disorder; Neuropsychology; Evaluation studies; Cognition disorders; Mental processes

¹ Projeto de Assistência e Pesquisa em Transtorno Afetivo Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

² Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

Correspondência

Cristiana Castanho de Almeida Rocca
 Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria da FMUSP
 Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – São Paulo
 05403-010 São Paulo, SP, Brasil
 Tel:(11) 3069-6274
 E-mail: crisrocca@uol.com.br

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Processo No. 2004/05403-7

Conflito de interesses: Inexistente

Recebido: 29 Dezembro 2005

Aceito: 2 Março 2006

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um dos mais graves tipos de doença mental e se caracteriza pela presença de episódios alternados de humor (mania/hipomania e depressão), os quais variam em intensidade, duração e frequência. Além dos episódios clássicos de mania, hipomania e depressão, há ainda aqueles mistos, ou seja, episódios nos quais ocorrem sintomas tanto característicos das fases de mania/hipomania como da depressão. A ocorrência de sintomas psicóticos tende a ser um indicador da gravidade do episódio nas diferentes fases da doença, bem como a alta frequência destes episódios tende a marcar a cronicidade da doença.¹⁻²

Em relação ao TB, a taxa de prevalência é de 3-5%² e o risco de suicídio é de 15%, sendo que para o TB tipo I a taxa de prevalência é de 1,2%.³ Assim, considerando-se a prevalência, morbidade e mortalidade, o TB constitui um importante problema de saúde pública, comprometendo o desempenho social e ocupacional dos pacientes.⁴

Desde a década de 70, muitos esforços no campo da neuropsicologia têm sido direcionados à compreensão do funcionamento cognitivo nos transtornos do humor.

A Neuropsicologia é uma ciência interdisciplinar destinada a compreender a expressão comportamental das disfunções cerebrais, investigando tanto a estrutura psicológica da atividade mental como o papel desempenhado por sistemas cerebrais individuais em formas complexas desta atividade. A avaliação neuropsicológica é realizada através de testes específicos que permitem, pela mensuração dos resultados e pela análise qualitativa do desempenho do paciente, associar os prejuízos observados no funcionamento cognitivo com possíveis disfunções cerebrais.⁵

Um número expressivo de pesquisadores vem se dedicando a identificar as alterações neuropsicológicas nos episódios depressivos e os resultados encontrados mostraram que a memória e a atividade psicomotora são funções cognitivas extremamente sensíveis às alterações do humor.⁶⁻⁷

Sabe-se que tanto episódios depressivos como maníacos interferem de forma significativa na adaptação psicossocial, o que mobiliza o interesse dos pesquisadores em tentar definir um perfil neuropsicológico típico nestas duas fases da doença, procurando associar os resultados encontrados à existência de alterações em circuitos neuroanatômicos específicos.

Neste sentido, algumas pesquisas procuraram investigar o desempenho de pacientes em mania e depressão (bipolar e/ou unipolar), verificando diferenças importantes no funcionamento cognitivo dependendo do estado de humor.⁸⁻¹⁰

A importância em se delinear prejuízos cognitivos nos transtornos do humor é que, além de auxiliar na compreensão da fisiopatologia, pode-se oferecer ao paciente uma forma de acompanhamento adicional ao tratamento médico, cuja finalidade seria minimizar as interferências que as dificuldades nestes processos causam nas áreas social e ocupacional. A reabilitação neuropsicológica visa esta forma de auxílio e é bem descrita em pacientes esquizofrênicos, quadros demenciais ou em transtornos neurológicos.¹¹

Neste artigo, apresentamos uma revisão bibliográfica demonstrando os progressos obtidos no campo da neuropsicologia em pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar, com ênfase na análise do funcionamento cognitivo.

Método

A pesquisa consistiu em uma revisão bibliográfica com foco em estudos controlados que descreviam as características do

funcionamento neuropsicológico em pessoas com TB, selecionando-se o período de 1990 a 2005.

O levantamento bibliográfico foi realizado através de consultas ao Medline, Lilacs, PubMed e ISI. As palavras-chave foram: *Bipolar disorder, Mania, Intellectual functioning, Neuropsychological assessment, Cognition, Executive functioning e Decision making*.

Critérios de inclusão: Estudos utilizando grupo controle (normais e/ou portadores de outro transtorno psiquiátrico) para comparação e com número de pacientes bipolares maior do que 10 (n = 53).

Critérios de exclusão: Foram descartadas as pesquisas que analisavam apenas o grupo de pacientes bipolares sem grupo controle (n = 3) e aquelas que apresentavam a mesma metodologia e resultados semelhantes a outras mais citadas na literatura (n = 17).

Os estudos foram organizados a partir da comparação entre as amostras selecionadas e as funções cognitivas avaliadas, com a finalidade de descrever dados que possibilitem discutir os seguintes aspectos:

- 1) Diferenças entre déficits encontrados no transtorno depressivo unipolar *versus* bipolar;
- 2) Relação entre déficits cognitivos e presença e gravidade da sintomatologia nos estados de mania aguda e estados mistos;
- 3) Presença de déficits cognitivos nos pacientes eutímicos quando comparados a controles normais;
- 4) Diferenças entre os déficits cognitivos encontrados em pacientes portadores de TB e esquizofrenia;
- 5) Relação entre déficits cognitivos e curso do TB: número de internações, número e tipo de episódios progressos e ocorrência de episódios psicóticos;
- 6) Influência do uso de diferentes medicações estabilizadoras do humor na cognição.

Resultados

1. Diferenças entre déficits encontrados no transtorno depressivo unipolar *versus* bipolar (Tabela 1)

Um interesse proeminente no campo científico em relação ao perfil cognitivo no TB foi dirigido à eficiência intelectual dos portadores. O uso de testes que avaliavam inteligência a partir das habilidades verbais e não-verbais iniciou discussão a respeito do envolvimento do hemisfério direito nos déficits cognitivos encontrados.¹²

Uma pesquisa recente¹³ mostrou que bipolares tinham QI (quociente intelectual) de Execução menor do que pacientes unipolares, quando avaliados durante episódios agudos de depressão, sendo importante considerar que os resultados de ambos os grupos estavam dentro da faixa média de desempenho (95 para os bipolares e 103 para os unipolares). Os resultados do QI Global e Verbal não apresentaram diferença estatística. Entre as provas que compõem a escala de execução, existem algumas que são fortemente representativas das funções executivas, exigindo habilidades de planejamento, análise e síntese. Todavia, os pesquisadores acrescentaram ainda provas neuropsicológicas adicionais e que poderiam avaliar outros aspectos destas funções (*Stroop Test* e "*FAS*" *Oral Word Association Test*) e, mesmo nestas outras provas, os pacientes bipolares em depressão tiveram resultados piores que os deprimidos unipolares. A diferença no desempenho não pôde ser explicada pela intensidade dos sintomas depressivos ou pela duração da doença, porque estes dois fatores foram similares em ambos os grupos. Contudo, os au-

Tabela 1 – Diferenças entre déficits encontrados no Transtorno Depressivo Unipolar versus Bipolar

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Murphy et al. ⁸	- 18 pacientes com mania (17 hospitalizados) - 18 controles - 28 deprimidos (19 internos) - 22 controles	- CANTAB <i>Neurocognitive Battery</i>	- Pacientes com mania: prejuízos nos testes de memória de reconhecimento, na habilidade de planejamento e no controle inibitório - Pacientes deprimidos: dificuldade na atenção dividida	- Pacientes estavam hospitalizados, o que sugere a gravidade do episódio
Murphy et al. ⁹	-18 pacientes com mania (17 internados) - 22 deprimidos (11 internados) - 26 controles	- NART, Mini Mental - <i>Decision Making Test</i>	- Pacientes deprimidos e maníacos: dificuldade e lentidão no teste de tomada de decisão - As decisões ruins nos pacientes com mania foram associadas à gravidade do quadro	- Pacientes estavam hospitalizados, o que sugere a gravidade do episódio
Borkowska e Rybakowski ¹³	- 45 deprimidos internados: 15 bipolares e 30 unipolares	- <i>WAIS-R, Trail Making Test, Stroop Color, Word Interference Test, Verbal Fluency Test (F. A S), Wisconsin Card Sorting Test</i>	- Bipolares tiveram o QI de execução menor que os unipolares e menores escores nas medidas de atenção alternada, controle inibitório, fluência verbal e flexibilidade mental	- Grupo de bipolares era menor - Os grupos não estavam bem pareados por gênero - Não foi feita a comparação de bipolares e unipolares no período de remissão - Havia pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo II, junto aqueles de tipo I
David e Cutting ¹⁵	- 25 com depressão maior - 15 com mania ou hipomania - 20 com esquizofrenia - 60 controles destros	- <i>The Happy – Sad Chimeric Faces</i>	- Hiperfuncionamento do hemisfério direito na mania, favorecendo um viés hemifacial à esquerda - Hipofuncionamento de hemisfério direito na depressão e grave hipofuncionamento na esquizofrenia	- Não especifica se os controles foram entrevistados
Kucharska-Pietura e David ¹⁶	- 30 bipolares em fase hipomaniaca -30 deprimidos unipolares -30 pacientes com lesão cerebral esquerda e 30 com lesão direita -30 controles saudáveis	- <i>Happy – Sad Chimeric Faces Test</i>	- Deprimidos unipolares e sujeitos com lesões em hemisfério direito apresentaram viés hemiespacial esquerdo reduzido comparados aos controles, aos bipolares e aos sujeitos com lesão em hemisfério esquerdo	- Não especifica a entrevista realizada com o grupo controle. - Alguns bipolares estavam usando benzodiazepínicos
Sweeney et al. ¹⁷	- 35 bipolares (31 deprimidos e 14 em mania ou estado misto) - 58 deprimidos unipolares - 51 controles	- CANTAB <i>Neurocognitive Battery</i>	- Bipolares em mania ou no estado misto: déficits graves na memória de trabalho, na memória episódica, na atenção espacial e na capacidade para tomar decisões - Deprimidos bipolares e unipolares: prejuízos na memória episódica	- Havia pacientes com uso de benzodiazepínicos na amostra, o que pode ter interferido nos resultados, principalmente em relação ao grupo de deprimidos unipolares

tores consideraram que o tamanho da amostra, principalmente no grupo de bipolares (15 deprimidos bipolares x 30 deprimidos unipolares) seria uma limitação metodológica para a generalização destes achados.

Bearden et al., em sua revisão bibliográfica, criticaram esta hipótese da existência de diferenças entre habilidades verbais e percepto-motoras, representadas pelos QI verbal e QI de execução, porque a análise das pesquisas relatadas mostrava que a discrepância entre estas medidas era muito pequena e vários dos estudos não descreviam o estado clínico dos pacientes no momento da avaliação.¹² Assim, é provável que as habilidades verbais, com exceção da habilidade de aprendizagem, estariam menos prejudicadas, porque os testes que avaliam funções mediadas pelo hemisfério direito seriam mais susceptíveis à sintomatologia do estado de humor por demandarem motivação, atenção e velocidade no processamento da informação.

Neste sentido, os resultados em termos de quociente de inteligência provavelmente refletiriam certa lentidão para realizar as tarefas, dificuldades atencionais e de planejamento, uma vez que a bateria Wechsler,¹⁴ utilizada para avaliar eficiência intelectual, examina amplos domínios cognitivos.¹²

No entanto, os estudos a respeito do reconhecimento de faces expressando sentimentos têm procurado sustentar a hipótese de uma provável disfunção de hemisfério direito (hipofuncionamento deste hemisfério) na depressão unipolar quando comparados aos bipolares.¹⁵⁻¹⁶ A percepção emocio-

nal de faces é feita principalmente pelo hemisfério cerebral direito, o qual é também responsável pelo processamento de informações espaciais. Estas pesquisas apontam para a necessidade de estudos de neuroimagem funcional para confirmar os achados.¹⁵⁻¹⁶

Murphy et al. compararam pacientes com TB I e transtorno depressivo maior em tarefa que avaliava controle inibitório e atenção dividida para estímulos de teor afetivo, e verificaram que na mania é difícil manter a atenção e inibir resposta inapropriada, enquanto que na depressão o problema estaria na atenção dividida.⁸ Erros e omissões ocorreram mais no quadro de mania. Os achados apontaram para um possível envolvimento do córtex pré-frontal ventromedial na mediação humor.

Ainda mobilizados pela interferência do estado de humor no desempenho cognitivo, Murphy et al. investigaram também a capacidade para tomar decisões, função cognitiva fundamental na compreensão das alterações comportamentais de pacientes bipolares.⁹ Pacientes com mania ou deprimidos eram lentos para reagir e tinham dificuldade para utilizar estratégias eficazes. Entretanto, apenas aqueles com mania tomavam decisões irracionais, sendo que tal prejuízo foi correlacionado com a gravidade da doença.

Segundo Sweeney et al., os déficits neuropsicológicos foram, de fato, mais pronunciados na mania e nos estados mistos do que nos deprimidos unipolares ou bipolares.¹⁷ Pacientes bipolares em mania ou que apresentavam episódios mistos

demonstraram déficits importantes em tarefas que avaliavam a memória episódica, a memória de trabalho (*Working memory*), a atenção visuo-espacial e a capacidade para solucionar problemas. Os deprimidos bipolares ou unipolares tiveram dificuldade apenas para realizar a tarefa que avaliava a memória episódica.

Segundo os autores, os déficits neuropsicológicos em pacientes bipolares são mais evidentes quando eles estão em episódio misto ou maníaco, quando comparados a episódios de depressão. Tanto na depressão bipolar como na unipolar os déficits se localizaram nas funções mnésicas, especificamente na memória episódica. Tais achados foram interpretados como envolvendo diferentes regiões cerebrais, sendo que anormalidades no sistema temporal-mesial ocorreria apenas durante episódios depressivos. Nos episódios maníacos e mistos haveria o envolvimento tanto do sistema temporal-mesial como do fronto-estriatal e do córtex parietal posterior.

2. Relação entre déficits cognitivos e presença e gravidade da sintomatologia nos estados de mania aguda e estados mistos (Tabela 2)

Tendo em vista que a mania aguda é considerada mais grave do que a hipomania no que se refere à cognição, percepção e comportamento,¹ alguns pesquisadores procuraram delimitar as alterações neuropsicológicas presentes nestes quadros.

Basso et al. avaliaram pacientes bipolares que foram divididos em três grupos: com episódio depressivo (n = 25), misto (n = 24) e maníaco (n = 37).¹⁸ Estes pacientes foram comparados entre eles e também com um grupo controle de

pessoas saudáveis. Alguns dos pacientes apresentavam sintomas psicóticos.

Nas provas que avaliavam memória verbal, funções executivas, velocidade no processamento da informação e funções motoras, os grupos de bipolares tiveram piores resultados quando comparados aos controles, mas não houve diferença significativa entre o desempenho dos três grupos de pacientes (quadros de mania, estado misto e depressão bipolar). Os autores reconheceram que o fato de usar apenas uma prova para cada função impedia uma análise mais ampla sobre as dificuldades encontradas. Além disto, faz-se necessário levar em consideração que todos os pacientes estavam internados, o que provavelmente apontaria para a relação entre gravidade do quadro e os déficits descritos.

Coffman et al. verificaram que bipolares com sintomatologia psicótica durante os períodos de mania tiveram escores menores nas provas verbais, não-verbais, sensoriais e motoras quando comparados aos controles saudáveis.¹⁹ No grupo de pacientes, as áreas frontais e o corpo caloso eram menores do que nos controles, mas, embora esta diferença não fosse significativa, os autores sugeriram que mesmo uma pequena alteração poderia afetar o funcionamento cognitivo de forma diferente.

A respeito da suspeita da disfunção frontal, foi verificado que sujeitos com múltiplos episódios de mania tiveram mais dificuldade em duas tarefas que avaliavam a fluência verbal do que aqueles que estavam no primeiro episódio agudo, quando comparados ao grupo controle. A suposição de possível envolvimento do lobo frontal foi sustentada pela ocorrência de erros no grupo de bipolares. Além disto, o prejuízo maior nos sujeitos com múltiplos episódios sugeria que a gravidade da

Tabela 2 - Relação entre déficits cognitivos e presença e gravidade da sintomatologia nos estados de mania aguda e estados mistos

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Basso et al. ¹⁸	- 37 em mania, 25 deprimidos, 24 em episódio misto (internos). Destes, 21, 8 e 15, respectivamente, exibiam sintomas psicóticos - 34 controles (recrutados da comunidade)	- <i>California Verbal Learning Test (CVLT)</i> - <i>Verbal Fluency Test (F. A S)</i> - <i>Trail Making Test</i> - <i>Grooved Pegboard Test</i> - <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2</i>	- Pacientes em mania foram piores que aqueles em episódio misto na evocação de curto prazo e piores que os deprimidos na evocação de longo prazo - Os três grupos de pacientes foram mais lentos que os controles	- Não específica a entrevista com os controles
Coffman et al. ¹⁹	- 30 bipolares com sintomas psicóticos (pacientes ambulatoriais) - 52 controles (idades entre 20 e 50 anos)	- <i>Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R)</i> - <i>Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)</i> - <i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i> - <i>Verbal Concept Formation Test (VCAT)</i> - <i>Halstead Reitan Battery</i>	- Bipolares diferiram dos controles em medidas de memória não-verbal e verbal, e tiveram dificuldade em uma prova motora quando realizada com a mão esquerda	- Não define o estado de humor dos bipolares no momento da avaliação ou do exame de ressonância magnética - Não discrimina a medicação utilizada pelos pacientes
Lebowitz et al. ²⁰	- 45 pacientes (com um episódio e com múltiplos episódios de mania) - 30 controles	- <i>National Adult Reading Test (NART)</i> - Fluência Verbal (FAS) - Fluência Verbal Semântica	- Os pacientes bipolares com múltiplos episódios tiveram prejuízo na fluência verbal (fonológica e semântica)	- As medicações utilizadas pelos pacientes não foram descritas
Sax et al. ²¹	- 17 pacientes na mania aguda (internados) - 13 com estado misto	- <i>Continuous Performance Test (CPT)</i>	- Pacientes que apresentavam estados mistos foram os mais prejudicados em medida de atenção sustentada	- Amostra pequena - Não descreve como foi a seleção dos controles - Pacientes estavam internados, o que pode indicar um período de exacerbação da sintomatologia clínica - Faltam os dados sobre as medicações utilizadas
Sax et al. ²²	- 17 pacientes na mania aguda (internados) - 12 controles	- <i>Continuous Performance Test (CPT)</i>	- Pacientes em mania apresentaram desempenho ruim no teste de atenção sustentada e o volume cortical pré-frontal foi menor do que os controles	- A avaliação clínica da sintomatologia e da testagem no CPT não foram realizadas no mesmo dia - Outras estruturas cerebrais não examinadas podem estar envolvidas na dificuldade cognitiva citada

doença poderia ser o fator primordial para justificar déficits cognitivos na esfera verbal.²⁰

Sax et al. demonstraram que a capacidade para sustentar a atenção estaria prejudicada em pacientes que apresentavam estados mistos ou mania.²¹ No primeiro caso, as dificuldades seriam ainda mais pronunciadas, sugerindo diferenças cognitivas entre um quadro e outro. Em estudo posterior, os autores estabeleceram a associação desta dificuldade com o volume das regiões pré-frontal e hipocampal em pacientes com quadro de mania, concluindo que anormalidades no circuito fronto-subcortical estariam associadas aos prejuízos atencionais.²² Entretanto, os autores salientaram o cuidado na generalização deste tipo de afirmação, porque seria necessário investigar também outras funções cognitivas mediadas por esta mesma área.

3. Presença de déficits cognitivos nos pacientes eutímicos quando comparados a controles normais (Tabela 3)

O número de estudos encontrados com o objetivo de estabelecer se os déficits cognitivos persistem na fase eutímica refletem uma preocupação dos pesquisadores em estabelecer uma relação entre remissão e melhora nas funções cognitivas. Além disto, é possível verificar se uma determinada dificuldade pode ser considerada como traço da doença ou apenas decorre do estado de humor.

Uma das funções cognitivas mais estudadas tanto em bipolares eutímicos como em sintomáticos são os processos mnésticos, principalmente no que se refere à habilidade de aprendizagem para estímulos áudio-verbais. Tarefas que requerem aprendizagem de um material novo são realizadas com sucesso se, além da condição de memorizar, o indivíduo tentar aplicar alguma estratégia para organizar a informação.

Em relação às amostras de eutímicos, praticamente todas as pesquisas que utilizaram como teste de aprendizagem verbal uma lista de palavras apresentada por vezes sucessivas mostraram que os pacientes tinham dificuldade de evocar as palavras no momento imediato e nas tentativas seguintes, mas, após intervalo controlado de tempo, eles eram capazes de evocar as poucas palavras anteriormente memorizadas.

Desta forma, os resultados deixavam claro que a capacidade de reter informações estava preservada, porém a dificuldade para melhorar o desempenho frente à repetição dos estímulos ocorria devido à inabilidade dos pacientes em aplicar uma estratégia para organizar a informação.²³⁻³²

Martínez-Arán et al. observaram em uma amostra de pacientes bipolares que a dificuldade na tarefa de aprendizagem verbal ocorria tanto no momento imediato como após 20 minutos de intervalo.³¹⁻³² Além disto, havia dificuldade também na fase de reconhecimento; ou seja, quando tinham que identificar em uma lista extensa de palavras quais eram aquelas que compunham a prova.

O baixo desempenho em todas as fases da prova é sugestivo de envolvimento de estruturas frontais (dificuldade para aplicar estratégias) e hipocampais (dificuldade para memorizar informações novas). Para este grupo de pesquisadores, o fato das dificuldades nos processos mnésticos surgirem em várias amostras de pacientes indica que este processo cognitivo constitui um traço deste transtorno.

Entretanto, estes resultados não foram confirmados em outros estudos, embora nestes as provas utilizadas não tenham sido as mesmas, dificultando comparações.^{19,33-34}

Entretanto, o problema na aplicação de estratégias para auxiliar a memória não ficou limitado apenas à esfera auditiva-

verbal. Em tarefas que avaliavam a memória não-verbal, também houve falha na aplicação de estratégias eficientes para auxiliar na retenção do material. Isto foi verificado em pesquisas que utilizaram como teste a cópia de uma figura complexa e sua posterior evocação - Figura Complexa de Rey.³⁵ A falta de organização na fase da cópia da figura dificultou a evocação após intervalo controlado de tempo. Torna-se necessário considerar que esta falta de organização reflete, em parte, a dificuldade na habilidade para planejar.^{23,33-36}

Todavia, Ferrier et al. não encontraram, em sua amostra, diferenças no desempenho da memória visual nesta prova.²⁴ No entanto, este grupo de pesquisadores relataram dificuldades em provas que avaliavam a memória de trabalho.

Rubinsztein et al. e el-Badri et al. relataram dificuldades em provas de memória visuo-espacial, mas no primeiro estudo não foi observada lentidão no tempo de reação aos itens.³⁷⁻³⁸

Estes resultados sugerem que as dificuldades nos processos mnésticos independem do estado do humor, ocorrendo mesmo em pacientes eutímicos, embora, na maioria dos casos, precisem ser compreendidos pela falha na aplicação de estratégias efetivas para facilitar a decodificação do material.

Em relação à flexibilidade mental e a capacidade para formar conceitos, van Gorp et al.²³ relataram que bipolares tinham dificuldade para formar categorias em um teste de combinar cartas de acordo com um critério não revelado no momento da instrução *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST).³⁹

Outras pesquisas que também utilizaram o WCST apontaram para resultados diferentes. Segundo os autores, a dificuldade não estaria na capacidade para formar categorias e sim na inabilidade para mudar o curso da ação mediante *feedback* negativo. A grande quantidade de erros perseverativos demonstrava a persistência em combinações errôneas.^{29,31-32,40} Perseverações são também compreendidas como refletindo envolvimento, mesmo que funcional, do córtex pré-frontal, porque denunciam falhas na memória de trabalho e na mudança de estratégias para solução de problemas.

No *Hayling and Brixton Test*,⁴¹ no qual é necessário responder de modo não convencional a uma situação inusitada, dois estudos detectaram que pacientes bipolares conseguiam realizar a tarefa de forma adequada.^{27,42} No entanto, Dixon et al. notaram que em sua amostra de pacientes havia uma lentidão para responder ao teste, além de erros na parte mais fácil da prova, sendo que quando a exigência aumentava, requerendo uma resposta não convencional, os pacientes não diferiram dos controles.⁴³

Esta diferença em termos de resultado pode decorrer tanto da amostra utilizada como da característica dos instrumentos citados, uma vez que no WCST é necessário reagir a um *feedback*, a fim de alterar o curso de ação a qualquer momento. No outro teste, a resposta depende apenas da escolha preferencial do paciente e da rapidez na tomada desta decisão.

Os processos de atenção seletiva e alternada se mostraram preservados em amostras de bipolares com e sem dependência alcoólica.²³ Outros três estudos também não encontraram diferença entre o desempenho de bipolares e controles na atenção alternada quando utilizado o *Trail Making Test*.^{23,33-34} Entretanto, os resultados quanto ao desempenho nesta capacidade são controversos, dado que outros pesquisadores identificaram falhas nesta função.^{24,31}

Há também evidências quanto a déficits na capacidade de sustentar a atenção.^{28,44} Contudo, Fleck et al., em estudo recente, verificaram que bipolares eutímicos conseguiam sustentar a atenção na tarefa empregando esforço voluntário, mas eles eram

Tabela 3 - Presença de déficits cognitivos nos pacientes eufímicos quando comparados a controles normais

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Van Gorp et al. ²³	- 25 eufímicos (12 com e 13 sem história de dependência de álcool), 22 controles normais	<i>Califórnia Verbal Learning Test (CVLT)</i> , <i>Figura de Rey</i> , <i>Fluência Verbal</i> , <i>Stroop Color</i> , <i>WISCONSIN (WCST)</i> , <i>Cubos (WAIS-R)</i> , <i>Trail Making Test</i> , <i>National Adult Reading Test</i> e <i>Vocabulário (WAIS-R)</i>	Diferenças significativas em dois domínios cognitivos: memória verbal e funções executivas	- Muitos bipolares estavam medicados com lítio, o que pode ter interferido nos resultados - Amostra pequena
Ferrier et al. ²⁴	- 41 bipolares eufímicos (21 com bom prognóstico e 20 com prognóstico ruim), 20 controles	<i>Trail Making Test</i> , <i>CERAD</i> , <i>Stroop Color and Word test</i> , <i>Dígitos</i>	Efeito de grupo no teste <i>Trail Making</i> – unipolares mais lentos que os bipolares e que os controles	- Avaliador não estava cego à condição da amostra - Regime medicamentoso diversificado - Definição de "prognóstico bom ou ruim" é questionável
Van Gorp et al. ²⁵	- 31 bipolares eufímicos (11 com dependência alcoólica - abstinência por seis meses) - 18 controles (apenas homens)	<i>NART</i> , <i>Vocabulário (WAIS-R)</i> , <i>CVLT</i> , <i>Star Mirror Tracing Task</i>	Bipolares piores que os controles na medida de memória declarativa, mas sem diferença quanto à memória procedural	- Muitos pacientes tomavam lítio, o que pode ter contribuído para a presença de déficits - Amostras pequenas
Krabbendam et al. ²⁶	- 22 bipolares eufímicos - 22 esquizofrênicos - 22 controles	<i>Auditory Verbal Learning Task</i> , <i>Stroop Color-Word Test</i> , <i>Concept Shifting Test</i> , <i>Letter Digit Substitution Test</i> , <i>Dutch Intelligence Test</i>	- Pacientes esquizofrênicos: pior desempenho em todos os testes - Bipolares piores que os controles nos testes de memória e aprendizagem verbal, e velocidade psicomotora	- Avaliador não estava cego à condição da amostra - Regime medicamentoso diversificado
Cavanagh et al. ²⁷	- 20 pacientes eufímicos (Bipolar I) - 20 controles (Idade 18-70 anos)	<i>NART</i> , <i>Califórnia Verbal Learning Test</i> , <i>The Hayling Sentence Completion Test</i> , <i>FAS</i> , <i>Stroop Color Word Test</i> , <i>Behavioral Assessment of the Dysexecutive System (BADS)</i>	Prejuízos na aprendizagem verbal e memória	- Amostra pequena com idades muito variadas - Efeitos da medicação não foram discutidos - Presença de psicopatologia subclínica não foi discutida - Pacientes graves, tendo em vista o número de episódios e internações - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Clark et al. ²⁸	- 30 bipolares eufímicos - 30 controles (Idade 18-60 anos)	<i>NART</i> , <i>Cubos (WAIS-R)</i> , quatro testes da bateria <i>CANTAB</i> , <i>CVLT</i> , <i>Iowa Gambling Task</i>	Dificuldade para detectar um estímulo visual com prontidão, efeito correlacionado com a cronicidade da doença	- Não descreve se os controles foram entrevistados ou não - Regime medicamentoso variado - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Deckersbach et al. ³⁰	- 30 bipolares eufímicos - 30 com Transtorno Obsessivo-Compulsivo - 30 controles	<i>CVLT</i>	Bipolares tiveram dificuldade para lembrar as palavras durante as tentativas, mas não tinham dificuldade para reter as palavras aprendidas. Em parte, esta dificuldade decorria de falhas para organizar a informação considerando agrupamentos semânticos	Avaliador não estava cego à condição dos participantes
Martínez-Arán et al. ³¹	- 40 bipolares eufímicos - 30 controles saudáveis	<i>Vocabulário (WAIS)</i> , <i>Wisconsin Stroop Color and Word Test</i> , <i>FAS</i> , <i>Dígitos (WAIS)</i> , <i>Trail Making Test</i> , <i>CVLT</i>	Desempenho na prova de memória verbal estava correlacionado com cronicidade, número de episódios maníacos, internações e funcionamento psicossocial	- Pacientes apresentavam sintomas depressivos residuais - Diferentes regimes medicamentosos no grupo de pacientes - Faltou na avaliação da esfera atencional, a atenção sustentada - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Martínez-Arán et al. ³²	- 30 bipolares deprimidos - 34 bipolares em mania ou hipomania - 44 bipolares eufímicos - 30 controles	<i>CVLT</i> , <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> , <i>Backward Digit Span</i> , <i>Stroop Color</i> , <i>Word Test</i>	Os três grupos de bipolares tiveram um desempenho inferior ao grupo controle, sugerindo estabilidade ou cronicidade dos déficits cognitivos	- Processos atencionais foram pouco avaliados - Perda de medidas de tempo de reação - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Jones et al. ³³	- 26 bipolares eufímicos - 9 com crises parciais complexas (ambulatório e enfermária) - 16 controles saudáveis	<i>Bioptr Vision Tests</i> , <i>Buschke Selective Reminding Test</i> , <i>Continuous Performance Test</i> , <i>Talland Letter Cancellation Test</i> , <i>Randot Stereo Test and Stereo Fly Test</i> , <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)</i>	- Pacientes com crises parciais complexas e os bipolares tiveram desempenho pior que os controles em praticamente todos os domínios cognitivos - Pacientes com crises parciais complexas foram pior que os bipolares nos testes de atenção e memória verbal	- Amostra de pacientes com crises complexas era pequena - No grupo de bipolares havia pacientes internos e ambulatoriais, o que caracteriza certa heterogeneidade da amostra - Todos os pacientes com crises parciais complexas estavam medicados, sendo que no grupo de pacientes bipolares o mesmo não ocorreu, pois, dos 26 pacientes, 19 não estavam medicados - Falta definição do estado clínico dos pacientes bipolares, se estavam clinicamente maníacos ou deprimidos no momento da avaliação - Avaliador não estava cego à condição da amostra

(Continua na próxima página)

(Continuação)

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Paradiso et al. ³⁴	- 21 unipolares, 11 bipolares (todos em eutímia) - 19 controles (apenas homens)	<i>Trail Making Test</i> , CERAD, <i>Stroop Color</i> , Código (WAIS-R)	- Depressão unipolar: déficits cognitivos - Nos bipolares: resultados não estatisticamente significativos	- Amostra de pacientes mais graves, com internações ou episódios agudos - Maior número de pacientes deprimidos medicados - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Deckersbach et al. ³⁵	- 25 bipolares eutímicos - tipo I - 25 controles saudáveis	Figura Complexa de Rey	Pacientes bipolares tiveram dificuldade na evocação imediata da figura em decorrência da falta de planejamento no momento da cópia	- Pacientes tinham longa história de uso de estabilizadores de humor - Avaliador não estava cego à condição dos participantes
Rubinsztein et al. ³⁷	- 18 bipolares eutímicos - tipo I - 18 controles (Idade 18-60 anos)	<i>CANTAB Neurocognitive Battery</i> , <i>Tower of London</i> , <i>Go/No Go</i> , <i>Decision Making Test</i>	Memória de reconhecimento visuo-espacial está prejudicada em pacientes bipolares em remissão	- Diferenças no regime medicamentoso entre os pacientes - Amostra pequena - Avaliador não estava cego à condição dos participantes
El-Badri et al. ³⁸	- 29 bipolares eutímicos - 26 controles saudáveis (Idade 18-40 anos)	Dígitos (WAIS-R), <i>Simultaneous and Delayed Matching to Sample</i> (CANTAB), <i>Controlled Oral Word List Generation</i> , <i>Tower of London</i> (CANTAB), <i>Trail Making Test - part B</i> , Código (WAIS-R), <i>National Adult Reading Test</i>	- Bipolares tiveram dificuldade no processamento da informação visuo-espacial - O eletroencefalograma dos bipolares revelou disfunção em área temporal direita e occipital esquerda	- Diferenças no regime medicamentoso entre os pacientes - Avaliador não estava cego à condição dos pacientes
Zubieta et al. ⁴⁰	- 15 bipolares eutímicos - 15 controles	<i>Logical Memory Visual Reproduction</i> , <i>Associate Learning</i> , <i>Visual Reproduction</i> , <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> , <i>Stroop Test</i> , <i>Verbal Fluency</i> , <i>Test of Variables of Attention</i> , <i>Digit Span</i>	- Foram observadas diferenças na habilidade de aprendizagem verbal, na flexibilidade mental e no controle inibitório - Não foram observadas diferenças na prova de fluência verbal	- Todos os pacientes tinham história de sintomas psicóticos durante os episódios maníacos, o que pode sugerir que se tratava de uma amostra de pacientes graves - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Dixon et al. ⁴³	- 15 pacientes em mania - 15 deprimidos - 15 eutímicos - 30 controles	<i>Verbal Fluency</i> , <i>Hayling Sentence Completion Test</i> , <i>Stroop Test</i> , <i>Cognitive Estimates Test</i>	- Déficits nas funções executivas foram associados com o estado maníaco - Os pacientes eutímicos exibiram dificuldades na tarefa de fluência verbal, no teste de Hayling e no <i>Stroop Test</i>	- Bateria de provas muito restrita para generalizar a idéia de disfunção executiva - Avaliador não estava cego à condição dos participantes
Wilder-Willis et al. ⁴⁴	- 14 bipolares eutímicos - 12 controles	<i>Degraded Stimulus Continuous Performance Test</i> , <i>Digit Span</i> , <i>Distractibility Test</i> , <i>Grooved Pegboard Test</i>	Os achados sugeriram prejuízos na habilidade motora fina e no tempo de reação dos pacientes bipolares	- Pobre poder estatístico pela amostra pequena e pela heterogeneidade quanto à gravidade nos níveis de sintomas - Nem todos os pacientes estavam, de fato, eutímicos no momento da testagem - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Fleck et al. ⁴⁵	- 23 bipolares eutímicos - 28 controles	CPT	O grupo de pacientes demonstrou lentidão no tempo de reação, o que foi interpretado como uma forma de manter a exatidão na performance	- Diferentes medicações utilizadas no grupo de pacientes - Avaliador não estava cego à condição da amostra
Addington & Addington ⁴⁶	- 40 bipolares - 40 esquizofrênicos - 40 controles	CPT, <i>Span of Apprehension Task</i>	As amostras clínicas não apresentaram diferenças nos resultados, sugerindo dificuldades na atenção visual nos dois quadros	- 33 bipolares tomavam lítio - Diferentes regimes medicamentosos no grupo de pacientes
Bozikas et al. ⁴⁷	- 19 bipolares em remissão - tipo I - 29 esquizofrênicos - 30 controles	<i>Penn Continuous Performance Test (PCPT)</i>	Esquizofrênicos tiveram maior dificuldade para realizar a tarefa, enquanto que os bipolares não se diferenciaram dos controles	- Esquizofrênicos estavam mais sintomáticos do que os bipolares no momento da testagem - Diferenças nos regimes medicamentosos entre as amostras clínicas - Avaliador não estava cego em relação aos pacientes bipolares em remissão e os controles - Faltou a contagem de respostas falso-positivas no PCPT
MacQueen et al. ⁴⁹	- 28 bipolares eutímicos - 28 controles	<i>Visual Backward Masking Task (VBM)</i> , NART	Bipolares eutímicos: mais lentos e tiveram mais erros do que os controles	- Diferentes regimes medicamentosos no grupo de pacientes - Havia pacientes medicados e não medicados - A avaliação neuropsicológica não foi realizada logo após a avaliação clínica que atestava eutímia - Avaliador não estava cego à condição da amostra

lentos para reagir aos estímulos.⁴⁵ Assim, se o tempo de latência fosse desconsiderado, o desempenho deste grupo não diferiria dos controles. O mesmo ocorreu no estudo de Addington e Addington⁴⁶ e Bozidak et al.,⁴⁷ nos quais, embora os bipolares pontuassem menos que os controles, a diferença não foi significativa.

Paralelamente, foram encontrados relatos de falhas em prova que requer memória de trabalho e controle mental para repetição de seqüências numéricas na ordem inversa à da apresentação, como no teste Dígitos Inverso da escala Wechsler,^{24,31} a qual também exige a sustentação da atenção.

Em relação ao controle inibitório ou atenção seletiva, os resultados são controversos, uma vez que alguns estudos não encontraram falhas neste sistema.^{26-27,34,37} Porém, outros pesquisadores relataram este tipo de dificuldade na amostra por eles estudadas.^{32-33,40,43}

Paradiso et al. verificaram que pacientes unipolares em eutímia eram mais lentos que os bipolares em três provas atencionais (*Trail Making Test*, *Stroop Test* e *Código*).³⁴

Dois estudos não encontraram dificuldade na realização da tarefa *Tower of London*,⁴⁸ que exigia habilidade de planejar e de formular estratégias para a solução de problemas.^{24,37} Porém, foi identificada latência relativamente alta durante a execução.

A necessidade de um tempo maior para completar a tarefa ocorreu também em outras duas tarefas que avaliavam um outro componente do funcionamento executivo; a habilidade para tomar decisões.³⁷

Segundo Rubinsztein et al., a lentidão na velocidade do processamento da informação é um aspecto que tende a persistir mesmo quando os sintomas afetivos estão controlados. Isto pode refletir uma estratégia para preservar a precisão das respostas ou sugerir prejuízos na velocidade visuomotora ou na capacidade para manter-se atento e orientado.³⁷ Os autores propuseram ainda que a lentidão nas provas que avaliam funções executivas poderia ser compatível com uma disfunção frontal.

Dados sobre a fluência verbal são inconsistentes nas amostras de eutímicos.^{24,28} Há estudos que verificaram dificuldade na realização de fluência verbal por letras, mesmo em pacientes eutímicos,⁴³ enquanto outros não encontraram diferenças entre o grupo de pacientes e os controles.^{23,27,31-32,37,49}

No que tange ao nível intelectual, de modo geral, as pesquisas que estudaram pacientes eutímicos não relataram diferenças em termos de eficiência intelectual geral, sendo que a mensuração do QI atinge a faixa média ou acima.^{23-24,27,31-32,37,49}

4. Diferenças entre os déficits cognitivos encontrados em pacientes portadores de TB e esquizofrenia (Tabela 4)

O interesse neste tipo de pesquisa se deve ao fato de existir a hipótese de que a esquizofrenia e o TB fariam parte de um mesmo *continuum* dentro dos quadros psicóticos, dividindo não apenas características clínicas como neuropsicológicas. As pesquisas mostraram que, embora os bipolares apresentem dificuldades nas provas neuropsicológicas, seus resultados são melhores quando comparados aos esquizofrênicos.

Goldberg et al. e Evans et al. verificaram que, na esquizofrenia, os déficits cognitivos eram mais acentuados do que na depressão unipolar ou bipolar, em provas de velocidade psicomotora, atenção, memória e resolução de problemas, sugerindo um prognóstico menos favorável na esquizofrenia.⁵⁰⁻⁵¹

Hawkins et al. também fizeram importantes observações a respeito da velocidade psicomotora, considerando a pontuação inferior à média nos testes *Código* e *Trail Making Test* obtida pelos dois grupos experimentais.⁵² Todavia, é necessá-

rio considerar que a amostra de bipolares apresentava sintomas depressivos no momento da avaliação.

McGrath et al. procuraram investigar se as dificuldades cognitivas na esquizofrenia e na mania seriam semelhantes em tarefa que avaliava a memória de trabalho e notaram que os dois grupos apresentavam prejuízos em relação a esta função, sendo estes correlacionados à presença de sintomas positivos e negativos.⁵³

Liu et al. e Addington e Addington verificaram que pacientes esquizofrênicos possuíam dificuldades mais acentuadas do que os bipolares com ou sem características psicóticas em uma medida de atenção sustentada.^{46,54}

As dificuldades dos pacientes com esquizofrenia parecem atingir o funcionamento executivo em amplos domínios de forma mais pronunciada do que o observado nos bipolares, embora nestes seja necessário considerar vários aspectos em relação à amostra estudada.⁵⁵⁻⁵⁷

5. Relação entre déficits cognitivos e curso do TB: número de internações, número e tipo de episódios progressos e ocorrência de episódios psicóticos

Segundo Bearden et al., existe na literatura um corpo significativo de evidências de que pacientes crônicos ou que tenham apresentado múltiplos episódios e internações exibem prejuízos cognitivos mais graves do que pacientes mais jovens ou em remissão do quadro.¹²

van Gorp et al. e Martínez-Arán et al. afirmaram que a dificuldade na tarefa de aprendizagem verbal e na flexibilidade mental observada em pacientes eutímicos estava relacionada ao número de episódios e internações.^{23,31} Além disto, a longa duração da doença também interferiria nos processos atencionais e, conseqüentemente, na capacidade de concentração.

Outras pesquisas também discutiram e confirmaram o impacto da longa história da doença ou da cronicidade no funcionamento cognitivo, mesmo na eutímia. Estes estudos relatavam que, quanto maior fosse a duração dos episódios de humor ou do curso da doença, maior seriam as dificuldades cognitivas.^{26,38}

Estados maníacos afetariam mais a cognição, provavelmente pelo aumento na dosagem da medicação e internação imediata.^{20,24} Um estudo longitudinal⁵⁸ relacionou a deterioração cognitiva com o curso da doença em pelo menos um terço dos 25 pacientes avaliados após cinco ou sete anos da primeira avaliação. Os pacientes tinham sofrido internações nos episódios de mania.

Sintomas psicóticos foram descritos como tendo significativo impacto na cognição, mesmo quando os pacientes eram avaliados no primeiro episódio.⁵⁹⁻⁶⁰

A interpretação de déficits cognitivos em amostras de bipolares requer que se verifique o tipo de episódio mais freqüente ou o último ocorrido antes da avaliação, uma vez que existem fortes indícios quanto a um maior impacto na cognição nos episódios maníacos.

6. Influência do uso de diferentes medicações estabilizadoras do humor na cognição

No tratamento do TB, o lítio é geralmente a medicação de primeira escolha e alguns pesquisadores demonstraram que o efeito desta droga interfere negativamente no desempenho dos pacientes nas provas cognitivas, ressaltando-se a capacidade para memorizar informações.⁶¹ Em contrapartida, pesquisas atuais têm estudado a possibilidade de o lítio ter um efeito neuroprotetor em doenças degenerativas.⁶²⁻⁶³

Tabela 4 - Diferenças entre os déficits cognitivos encontrados em pacientes portadores de transtorno bipolar e esquizofrenia

Autores e ano	Nº de sujeitos	Instrumentos de avaliação	Resultados	Limitações
Goldberg et al. ⁵⁰	- 57 esquizofrênicos - 29 depressão unipolar - 16 bipolares	WAIS-R, <i>Wide Range Achievement Test</i> , <i>Wechsler Memory Scale</i> , <i>Trail Making B</i> , <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> , <i>Facial Recognition</i> , <i>Line Orientation</i> , BPRS	Pacientes com esquizofrenia tiveram menor pontuação na medida de QI e nas provas de memória verbal e visual, velocidade psicomotora e atenção alternada e flexibilidade mental	- Não foi possível controlar o uso das medicações utilizadas pelos grupos - Pacientes eram de um hospital particular, o que pode indicar uma população não representativa daquelas utilizadas em pesquisas - O estado de humor no momento da avaliação não foi mencionado
Evans et al. ⁵¹	- 29 esquizoafetivos - 154 esquizofrênicos - 27 transtornos do humor sem sintomas psicóticos (Idade 45-77)	<i>Aphasia Screening Test</i> , Vocabulário (WAIS-R), <i>Boston Naming Test</i> , Semelhanças (WAIS-R), <i>Thurstone Written Fluency</i> , FAS, <i>Trail Making Test</i> (parte A), <i>Armar Objetos</i> , Código e Cubos (WAIS-R), <i>Tactual Performance Test</i> , <i>Digit Vigilance Test</i> , <i>Booklet Category Test</i> , <i>Trail Making Test</i> (parte B), <i>Wisconsin Dígitos</i> (WAIS-R), <i>Digit Vigilance Test</i> , CVLT, <i>Figure Memory Test</i> , <i>Story Memory Test</i> , <i>Finger Tapping Test</i> , <i>Grooved Pegboard Test</i>	- Houve diferença nas medidas de velocidade psicomotora, flexibilidade mental, atenção e aprendizagem verbal, sendo que os pacientes com transtorno do humor tiveram melhor resultado em comparação aos outros grupos - O grupo de pacientes esquizoafetivos e os esquizofrênicos não apresentaram diferenças no desempenho	- Pacientes em idade avançada - O grupo de pacientes com esquizofrenia era muito maior do que os outros - Bateria de testes muito extensa e não há dados de como foi realizada: em um mesmo momento ou em dias diferentes
Hawkins et al. ⁵²	- 46 esquizofrênicos - 22 bipolares - 26 controles	Dígitos e Código (WAIS-R), <i>Trail Making Test</i> , <i>Boston Naming Test</i> , FAS, <i>Handwriting</i> , <i>Gates-McGinitie Reading Vocabulary Test</i> , Aritmética e Semelhanças (WAIS-R)	Pacientes com esquizofrenia tiveram mais dificuldade que os bipolares, principalmente nos testes verbais	- Não define o estado de humor dos bipolares no momento da avaliação - Não refere como os controles foram entrevistados e por qual instrumento
McGrath et al. ⁵³	- 19 esquizofrênicos - 12 bipolares I (em mania) - 19 controles saudáveis	Teste de memória de trabalho visuo-espacial e <i>National Adult Reading Test</i>	- A memória de trabalho pode ser uma função que diferencia pacientes esquizofrênicos e bipolares quando eles estão em remissão, mas nas fases agudas da doença os prejuízos nesta função ocorrem nos dois quadros - Esta dificuldade estava relacionada a sintomas negativos	Amostra pequena, principalmente quanto ao grupo de bipolares
Liu et al. ⁵⁴	- 41 esquizofrênicos - 22 depressão maior sem sintomas psicóticos - 22 transtorno bipolar sem sintomas psicóticos - 46 bipolares com sintomas psicóticos - 345 controles	<i>Continuous Performance Test</i> (CPT)	- O grupo com esquizofrenia teve o pior resultado, seguido pelo grupo com transtorno bipolar com sintomas psicóticos e aqueles sem sintomas psicóticos - O déficit no CPT em pacientes com transtorno do humor dependeu do subtipo do transtorno e do estado clínico. Neste estudo, os escores dos pacientes com depressão não foram diferentes daqueles representativos da população geral	Não foram incluídos pacientes com depressão e sintomas psicóticos, dificultando a comparação dos resultados entre os grupos
McGrath et al. ⁵⁵	- 36 sujeitos com esquizofrenia - 18 Bipolares I (em mania) - 20 controles	<i>Controlled Oral Word Association Test</i> , <i>Stroop Test</i> , <i>Wisconsin Card Sort Test</i> , <i>Trail Making Test</i>	Os sujeitos com esquizofrenia e mania foram piores que os controles em tarefas que avaliavam as funções executivas e os prejuízos foram relacionados à presença de sintomas positivos e negativos	- O grupo de bipolares era menor - Não menciona qual entrevista clínica foi utilizada com os controles
Arduini et al. ⁵⁶	- 42 esquizofrênicos - 22 bipolares Todos com sintomas psicóticos	<i>Wisconsin Card Sort Test</i>	Não houve diferença nos resultados do teste entre os grupos, embora o grupo com esquizofrenia tenha cometido mais erros perseverativos	- Avaliação do <i>insight</i> durante a fase de remissão da doença pode ter interferido nos resultados - Grupo de bipolares é menor - A seleção de pacientes bipolares graves pode ter reduzido as diferenças nos resultados, quando comparados aos esquizofrênicos
Zalla et al. ⁵⁷	- 25 esquizofrênicos e 22 familiares - 37 bipolares e 33 parentes - 20 controles	<i>Verbal Fluency Test</i> , <i>Stroop Word Colour Test</i> , <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> , <i>Trail Making Test</i>	Desempenho pior para o grupo com esquizofrenia	O avaliador não estava cego em relação ao grupo de familiares e controles

Stipp et al., em um estudo de ensaio clínico, verificaram efeitos negativos do lítio na memória em relação ao grupo controle que tomava placebo, reforçando as observações arroladas sobre a interferência possível desta droga sobre a cognição, em pacientes com patologia do humor.⁶⁴ Além disso, Kocsis et al. verificaram que, em 46 pacientes eutímicos, as medidas nos testes de memória, velocidade visuomotora e produtividade associativa aumentaram após suspensão do tratamento com lítio.⁶⁵

No entanto, outros estabilizadores de humor, como a carbamazepina e o valproato podem também produzir problemas de concentração, embora exista alguma evidência de que em pacientes epiléticos a capacidade atencional melhora durante o tratamento com carbamazepina quando comparado a outros anticonvulsivantes. Neurolépticos e antidepressivos podem também influenciar a performance cognitiva; entretanto, recentes artigos de revisão têm mostrado que neurolépticos convencionais não causam déficits cognitivos.⁶⁶

MacQueen et al. relataram melhora na fluência verbal, velocidade psicomotora e memória verbal durante tratamento com clozapina, enquanto o uso de quetiapina e olanzapina mostraram também melhora na cognição.⁶⁷

Reinares et al. descreveram que, em pacientes eutímicos, havia um aumento nas medidas de funcionamento executivo e no prognóstico funcional com o uso de risperidona.⁶⁸

Em relação ao topiramato, pesquisas com pacientes epiléticos também referem déficits cognitivos na atenção e na memória verbal, além de certa lentificação mental.⁶⁹⁻⁷⁰

Com base nestes estudos, há indícios de que prejuízos cognitivos podem ser decorrentes de longo tempo de uso da medicação, da dosagem utilizada ou mesmo da polimedicação, não estando apenas relacionados ao quadro. Ainda são necessários estudos controlados em relação aos efeitos das várias drogas na cognição dos pacientes bipolares.

Discussão

Considerando-se os resultados obtidos, é possível afirmar que as alterações cognitivas do TB são bem delimitadas durante os episódios depressivos ou maníacos, o que não ocorre quando a amostra é composta por bipolares eutímicos. A pesquisa bibliográfica realizada deixou claro que a maior discussão da literatura parece estar centralizada na compreensão do funcionamento cognitivo durante a eutímia. O interesse nesta fase se deve principalmente à possibilidade de delimitar se existem déficits que seriam considerados apenas como um estado da doença e, por este motivo, não estariam presentes na remissão dos sintomas. Porém, uma questão importante se refere à definição deste critério, bem como sua avaliação no momento da aplicação dos testes neuropsicológicos. Tendo em vista a variabilidade dos resultados encontrados, fica de fato comprovada a necessidade de uma amostra grande de pacientes para os quais seja aplicado um critério padronizado de eutímia e haja o controle sobre o uso de medicamentos, como proposto por Paradiso et al.³⁴

Assim, a dificuldade em obter dados conclusivos a respeito do funcionamento de pacientes com TB é limitada por vários fatores, quais sejam:

- 1) Definição diagnóstica e heterogeneidade da amostra;^{13,33,44}
- 2) Há estudos que avaliam apenas pacientes que estavam internados, o que de certa forma pode caracterizar um momento de exacerbação da sintomatologia;^{8-9,18,21}
- 3) Não há descrição do estado de humor dos pacientes no

momento da avaliação,^{19,33,50,52} aspecto este importante para a compreensão das dificuldades encontradas;

4) Diversidade dos regimes medicamentosos adotados;^{24,26,28,31,37-38,45-46,49} sendo que a este respeito há ainda estudos que não mencionam os fármacos utilizados no momento da avaliação ou não discutem a interferência destes nos achados.^{19-21,27,50} O controle sistematizado a respeito das drogas utilizadas possibilitaria, inclusive, levantar dados sobre seu efeito na cognição. De modo geral, os pacientes estavam polimedicados,^{9,16-17} inclusive fazendo uso de benzodiazepínicos,¹⁶⁻¹⁷ ou em uma mesma amostra havia pacientes medicados e sem medicação.^{8,16,33} Entretanto, sabemos que eticamente não haveria justificativa em suspender a medicação para a realização das pesquisas publicadas;

5) Em geral, o grupo de bipolares tende a ser menor em relação aos outros grupos estudados ou a amostra como um todo é considerada pequena;^{13,21,23,25,27,37,53,55-56}

6) O rigor científico na garantia da ausência de viés no momento da aplicação ou da correção das provas é o avaliador estar cego à condição dos participantes, embora este tipo de controle seja muito difícil quando a avaliação é feita com o paciente sintomático. Muitos dos estudos com pacientes eutímicos não garantiram este rigor;^{24,26-29,31-34,36-38,43-45}

7) Outro cuidado na análise dos resultados dos testes é a comparação com um grupo controle. A escolha dos controles requer critérios bem estabelecidos no sentido de selecionar pessoas consideradas saudáveis. Alguns estudos não mencionam com clareza como foi feita a seleção dos controles.^{12-13,18,21,28,52,55}

Os déficits neuropsicológicos descritos parecem explicar, pelo menos em parte, as dificuldades psicossociais destes pacientes, mesmo após a remissão dos sintomas.³¹ Os dados obtidos na literatura mostraram que as funções executivas seriam os processos cognitivos predominantemente deficitários, seja em pacientes sintomáticos ou eutímicos, o que sugere uma possível disfunção nas regiões frontais. No entanto, a definição desta função cognitiva cobre amplos processos, os quais poderiam ser mais bem investigados em pesquisas futuras.

Em relação a outras futuras contribuições no âmbito da Neuropsicologia, ainda é necessário investir em estudos que avaliem o paciente no primeiro episódio, a fim de verificar se logo no início da doença existem dificuldades cognitivas que se assemelhem aos déficits citados nos estudos acima descritos. A avaliação de filhos de pais bipolares, bem como o seguimento periódico destas crianças é também um campo promissor para explorar fenótipos relacionados à doença e auxiliaria na identificação dos sinais prodromáticos deste transtorno.

Além disto, estudos longitudinais com foco no seguimento do paciente durante alguns anos possibilitariam estudar com exatidão se o número de episódios ou a gravidade destes (considerando a presença de sintomas negativos e positivos) poderia estar correlacionado com o declínio cognitivo. Estes dados ainda seriam úteis como subsídios para a inserção do paciente em programas de reabilitação neuropsicológica, iniciando-se o treino cognitivo no momento imediato à identificação do déficit.

Pesquisas controladas em relação à medicação esclareceriam se existe uma alteração em relação aos déficits cognitivos e o regime medicamentoso adotado. Porém, para isto, seria também interessante que fosse possível incluir um grupo de pacientes sem medicação, o que não é tarefa fácil, dada a necessidade destas para a estabilização do humor. Por esta razão, a retirada da medicação para participação em pes-

quiza é um procedimento que esbarra em importantes questões éticas.

A associação entre avaliação neuropsicológica e técnicas de neuroimagem funcional pode trazer contribuições importantes a respeito das correlações possíveis entre os déficits encontrados e o nível da atividade cerebral em regiões responsáveis pelo processamento da informação que estaria sendo estudada.

Conclusão

Em relação ao efeito da sintomatologia do episódio agudo no desempenho neuropsicológico, há indícios de que pacientes bipolares em episódio depressivo apresentam mais dificuldades em testes que avaliam o funcionamento executivo quando comparados a pacientes deprimidos unipolares.

Pacientes em mania têm dificuldade no controle inibitório, no processamento de informação visuo-espacial e na fluência verbal.

Na esquizofrenia, os prejuízos cognitivos são mais acentuados e graves do que no TB, o que sugere um pior prognóstico.

Bipolares na fase eutímica apresentam prejuízo na memória verbal e visuo-espacial (mais especificamente quanto à aplicação de estratégias), bem como em outros componentes do funcionamento executivo, embora exista certa inconsistência em alguns dos achados decorrentes de variáveis como tempo da doença, medicações adotadas, número de internações ou de episódios agudos que o sujeito sofre ao longo da doença.

Embora os achados a respeito de dificuldades cognitivas sejam mais consistentes em amostras de bipolares quando estes são avaliados durante os episódios de humor do que quando eles estão eutímicos, de modo geral, os déficits cognitivos se localizam basicamente em componentes das funções executivas, considerando-se assim a hipótese de uma possível disfunção nas regiões fronto-estriatais.

Com base nos resultados descritos, torna-se compreensível que a vida social, familiar e ocupacional dos pacientes com TB pode ser afetada não somente pelos sintomas da doença como também pelas falhas no desempenho cognitivo, sendo então necessário levar estes aspectos em consideração numa abordagem terapêutica mais abrangente oferecida ao paciente.

Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Referências

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press: Oxford; 1990.
2. Shastri BS. Bipolar disorder: an update. *Neurochem Int.* 2005;46(4):273-9.
3. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997;27(5):1079-89.
4. Altshuler LL. Bipolar disorder: are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry.* 1993;33(8-9):563-5. Erratum in: *Biol Psychiatry.* 1993;34(5):343.
5. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995. p. 7-44.
6. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med.* 1997;27(6):1277-85.
7. Caligiuri MP, Ellwanger J. Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression. *J Affect Disord.* 2000;57(1-3):83-93.
8. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med.* 1999;29(6):1307-21.
9. Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, Sahakian BJ. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med.* 2001;31(4):679-93.
10. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2001;178(Suppl 41):S120-7.
11. Wilson BA. Case Studies in Neuropsychological Rehabilitation. New York: Oxford University Press; 1999. p. 3-24.
12. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* 2001;3(3):106-50; Discussion 151-3.
13. Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord.* 2001;3(2):88-94.
14. Wechsler D. Wechsler Memory Scale. 3rd ed. San Antonio, Tx: Psychological Corporation; 1997.
15. David AS, Cutting JC. Affect, affective disorder and schizophrenia. A neuropsychological investigation of right hemisphere function. *Br J Psychiatry.* 1990;156:491-5.
16. Kucharska-Pietura K, David AS. The perception of emotional chimeric faces in patients with depression, mania and unilateral brain damage. *Psychol Med.* 2003;33(4):739-45.
17. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry.* 2000;48(7):674-85.
18. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depressed and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology.* 2002;16(1):84-91.
19. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1990;27(11):1188-96.
20. Lebowitz BK, Shear PK, Steed MA, Strakowski SM. Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001;14(3):177-82.
21. Sax KW, Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA. Attention and formal thought disorder in mixed and pure mania. *Biol Psychiatry.* 1995;37(6):420-3.
22. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DeBello MP, Keck PE Jr, Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):139-41.
23. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):41-6.
24. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 1999;175:246-51.
25. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46(4):525-31.
26. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, Nolen WA, Jolles J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(4):274-80.
27. Cavanagh JT, van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patient with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry.* 2002;180:320-6.
28. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;180:313-9.
29. Martínez-Arán A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom.* 2002;71(1):39-46.
30. Deckersbach T, Savage CR, Dougherty DD, Bohne A, Loh R, Nierenberg A, Sachs G, Rauch SL. Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7(2):166-75.

31. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):224-32.
32. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):262-70.
33. Jones BP, Duncan CC, Mirsky AF, Post RM, Theodore WH. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. *Neuropsychology.* 1994;8(1):55-64.
34. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(12):748-54.
35. Rey A. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras Geométricas Complexas. Manual. In: Oliveira MS (org), Revisão técnica. Rey T, Franco LC (tradutoras). São Paulo: Casa do Psicólogo; 1998.
36. Deckersbach T, Mcmurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med.* 2004;34(5):823-32.
37. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2000;30(5):1025-36.
38. 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.
39. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1981.
40. Zubieta JK, Huguelet P, O'niel RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 2001(1);102:9-20.
41. Burgess PW, Shallice T. The Hayling and Brixton Tests. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company; 1997.
42. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry.* 2005;186:378-85.
43. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med.* 2004;34(5):811-21.
44. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001;3(2):58-62.
45. Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(1):49-57.
46. Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 1997;23(3):197-204.
47. Bozikas VP, Andreou C, Giannakou M, Tonia T, Anezoulaki D, Karavatos A, Fokas K, Kosmidis MH. Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2005;78(2-3):225-33.
48. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1982;298(1089):199-209.
49. MacQueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2001;31(7):1269-77.
50. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry.* 1993;150(9):1355-62.
51. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, McAdams LA, Heaton SC, Jeste DV. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry.* 1999;60(12):874-82.
52. Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9(1):81-9.
53. McGrath J, Chapple B, Wright M. Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103(3):181-8.
54. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry.* 2002;159(6):975-82.
55. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res.* 1997;26(2-3):127-37.
56. Arduini L, Kalyvoka A, Stratta P, Rinaldi O, Daneluzzo E, Rossi A. Insight and neuropsychological function in patients with schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Can J Psychiatry.* 2003;48(5):338-41.
57. Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004;121(3):207-17.
58. Miklowitz DJ. Longitudinal outcome and medication noncompliance among manic patients and without mood-incongruent psychotic feature. *J Nerv Ment Dis.* 1992;180(11):703-11.
59. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord.* 1990;19(2):79-86.
60. Dhinra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7year follow-up. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(6):581-3.
61. Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side – effects in bipolar disorder: a qualitative analyses and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14(3):167-71.
62. Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT; International Group for the Study of Lithium Treated Patients (IGSLI). Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(Suppl 3):S250-4.
63. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry.* 2001;61(Suppl 9):82-96.
64. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord.* 2000;60(3):147-57.
65. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, Myers B, Manevitz A, Parides M. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacology.* 1993;13(4):268-75.
66. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000;69(1):2-18.
67. MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord.* 2003;5(Suppl 2):53-61.
68. 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.
69. Huppertz HJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. Cognitive impairments due to add-on therapy with topiramate. *Nervenartz.* 2001;72(4):275-80.
70. Baeta E, Santana I, Castro G, Goncalves S, Goncalves T, Carmo I, Caritas Al. Cognitive effects of therapy with topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Rev Neurol.* 2002;34(8):737-41.