

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA EM UMA AMOSTRA BRASILEIRA DE  
PACIENTES COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

**JÚLIA JOCHIMS SCHNEIDER**

Dissertação de Mestrado

2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA EM UMA AMOSTRA BRASILEIRA DE  
PACIENTES COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

**JÚLIA JOCHIMS SCHNEIDER**

Orientador: Flávio Kapczinski

Co-orientadora: Keila M. Ceresér

Dissertação de Mestrado

2007

Catálogo-na-Publicação

S359 Schneider, Júlia Jochims  
Avaliação cognitiva em uma amostra brasileira de pacientes com transtorno do humor bipolar / Júlia Jochims Schneider. – 2007.  
67 f.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski.  
Co-orientadora: Dra. Keila M. Ceresér.

1. Transtornos do humor 2. Transtorno bipolar 3. Neuropsicologia 4. Cognição 5. Memória 6. Atenção I. Kapczinski, Flávio II. Cereser, Keila M. III. Título

NLM WM 171

***Com todo meu amor, dedico este trabalho ao meu marido Rafael, pelas noites de análise estatística, pelo exemplo profissional, pela incansável paciência e apoio.***

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente, agradeço ao professor Flávio Kapczinski pela oportunidade concedida. Aceitou orientar-me sem que eu tivesse qualquer tipo de experiência em pesquisa, apenas boa vontade. Através dele conheci o mundo da ciência e aprendi que, antes de tudo, a ciência é baseada em laços afetivos.*

*A todos os membros do grupo de pesquisa, pelo ânimo e disposição, tanto nas horas de trabalho, como nas reuniões festivas.*

*Às colegas psicólogas e estagiárias que participaram da coleta de dados.*

*Em especial, à minha co-orientadora Keila M. Ceresér, pelo auxílio e carinho, desde meu ingresso no grupo, bem como à colega Adriane Rosa, pela ajuda imprescindível apesar da distância.*

*Aos pacientes e aos controles, por aceitarem participar dessa pesquisa. Sem eles isso não seria possível.*

*Aos meus irmãos, familiares e amigos, pela paciência, neste período desgastante, quando, muitas vezes, não pude estar presente em momentos importantes, por terem sido compreensivos, sem cobranças, e sempre com o oferecimento de palavras doces.*

*Em especial, agradeço aos meus pais, que sempre fizeram todo o esforço para que o estudo fosse prioridade em nossas vidas. Certamente, sem o exemplo deles esta conquista não seria possível.*

*Por fim, e com maior destaque, agradeço ao meu marido Rafael que, incansavelmente, esteve do meu lado em TODAS AS HORAS. Com sua habilidade técnica e muito amor, sempre tornou meu caminho mais fácil e feliz. Fica aqui registrada a mais sincera gratidão!*

## RESUMO

Déficits neurocognitivos persistentes, em distintas áreas do funcionamento cognitivo, têm sido descritos no Transtorno do Humor Bipolar, encontrando-se evidências de que o prejuízo cognitivo está relacionado a um pior funcionamento psicossocial. Este é o primeiro estudo em uma amostra brasileira que buscou avaliar e comparar o funcionamento cognitivo global em pacientes com Transtorno do Humor Bipolar (THB) com sintomas depressivos, eutímicos e indivíduos sem patologia psiquiátrica. Este estudo foi desenvolvido com pacientes pertencentes ao Programa de Tratamento do Transtorno do Humor Bipolar (PROTHABI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob orientação do Prof. Dr. Flávio Kapczinski. Para tanto, foi realizada uma extensa avaliação, por meio de protocolos padrões bem como da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – terceira edição. Foi encontrada uma ampla diminuição nas funções cognitivas em ambos os grupos de pacientes com THB em relação ao grupo de indivíduos sem patologia psiquiátrica, não havendo diferença significativa entre os grupos de pacientes. Foram encontrados prejuízos cognitivos tanto na área verbal com na área executiva da cognição. As dificuldades cognitivas observadas apontam para um prejuízo global no funcionamento cognitivo, independente da presença de sintomas, sugerindo estabilidade ou cronicidade dos déficits cognitivos.

## LISTA DE ABREVIATURAS

BD	–	Bipolar Disorder
CAPES	–	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DSM-IV	–	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição
ECT	–	Eletroconvulsoterapia ou Electroconvulsive Therapy
HAM D	–	Escala Hamilton Depressão
HDRS	–	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
IQ	–	Intelligence quotient
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
ONU	–	Organização das Nações Unidas
QI	–	Quociente de Inteligência
SPSS	–	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
THB	–	Transtorno do Humor Bipolar
WAIS III	–	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, 3 edição
WCST	–	<i>Wisconsin Card Sort Test</i>
YMRS	–	<i>Young Mania Scale</i> ou Escala de Young Mania

## LISTA DE TABELAS

### a) Artigo (Versão em inglês)

TABLE 1:	Clinical and Demographic characteristics of the bipolar patients with depressive symptoms, euthymics and controls.....	40
TABLE 2:	Cognitive performance in the WAIS III subtests of bipolar patients with depressive symptoms, euthymic and controls.....	41
TABLE 3:	Factorial Indexes and Execution IQs of the bipolar patients with depressive symptoms, euthymics and controls.....	42

### b) Artigo (Versão em português)

TABELA 1:	Características clínicas e demográficas dos pacientes bipolares com sintomas depressivos, eufímicos e controles.....	60
TABELA 2:	Desempenho cognitivo nos subtestes do WAIS III dos pacientes bipolares com sintomas depressivos, eufímicos e controles.....	61
TABELA 3:	Índices Fatoriais e QI de Execução dos pacientes bipolares com sintomas depressivos, eufímicos e controles.....	62



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	9
2.1 DESCRIÇÃO CLÍNICA .....	9
2.2 FUNCIONAMENTO COGNITIVO .....	11
<b>2.2.1 Atenção</b> .....	12
<b>2.2.2 Memória</b> .....	14
<b>2.2.3 Função Executiva</b> .....	17
2.3 ESCALAS WECHSLER DE INTELIGÊNCIA PARA ADULTOS .....	18
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	20
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	20
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO .....	20
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
<b>5 ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	24
<b>6 ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	43
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) é uma doença que acomete cerca de 1% da população, podendo esta taxa elevar-se a 8%, variando de acordo com os critérios diagnósticos utilizados nos estudos (JUDD; AKISKAL, 2003). Caracteriza-se por ser uma patologia crônica, com curso episódico, mas altamente variável, com potencial para alto grau de severidade, recorrência e intensidade (TOHEN; ANGST, 2002). Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), divulgado em 2001 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2001), o THB ocupa o quinto lugar entre as causas de anos vividos com incapacidade entre homens e mulheres, com idade entre 15 e 44 anos.

Anteriormente, acreditava-se que, diferentemente da esquizofrenia, os pacientes com THB não apresentavam diminuição das funções cognitivas e eram capazes de retornar ao seu funcionamento anterior, quando passados os episódios agudos da doença (KRAEPELIN, 1905). Entretanto, estudos atuais permitem verificar que pacientes bipolares, mesmo em períodos de remissão da doença, apresentam um importante deterioro em suas atividades laborais e sociais, bem como em seu funcionamento cognitivo (FRANGOU et al., 2005; MARTINEZ-ARÁN et al., 2007; TOORENT et al., 2006).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DESCRIÇÃO CLÍNICA

De acordo com os critérios diagnósticos atuais do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição – Texto Revisado*, o THB pode ser classificado em:

- a) **THB tipo I:** caracterizado por um ou mais episódios maníacos ou mistos, geralmente acompanhados por episódios depressivos maiores;
- b) **THB tipo II:** caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos maiores, acompanhado por, pelo menos, um episódio hipomaníaco;
- c) **Transtorno ciclotímico:** caracterizado por, pelo menos, dois anos com numerosos períodos de sintomas hipomaníacos que não satisfazem critérios para um episódio maníaco e numerosos períodos de sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior;
- d) **THB sem outra especificação:** é incluído quando não satisfazem critérios para qualquer THB específico. Existe a presença de sintomas, entretanto as informações são inadequadas ou contraditórias (DORNELLES, 2002).

Um episódio maníaco é definido por um período distinto, quando ocorre um humor anormal e persistentemente elevado, expansível ou irritável, com duração de, pelo menos, uma semana (ou menos, se for necessária a hospitalização). A perturbação deve ser acompanhada por, pelo menos, três dos seguintes sintomas

adicionais: auto-estima inflada ou grandiosidade, necessidade de sono diminuída, pressão por falar, fuga de idéias, distraibilidade, maior envolvimento em atividades dirigidas a objetivos ou agitação psicomotora e envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para conseqüências dolorosas. Se o humor for irritável, são necessários quatro sintomas anteriormente citados presentes. Além disso, a perturbação deve ser suficientemente grave a ponto de causar prejuízo importante no funcionamento social ou ocupacional, ou é marcada pela presença de características psicóticas (DORNELLES, 2002).

Apesar de os sintomas maníacos ou hipomaníacos serem necessários para fazer o diagnóstico do THB, estudos longitudinais têm demonstrado a predominância dos estados de depressão em relação aos estados de hipomania e mania (MITCHELL; MALHI, 2004; CALABRESE et al., 2004). A depressão bipolar pode estar presente durante 20 a 30% do tempo na vida dos pacientes, mesmo que estejam em tratamento (POST et al., 2003). Em um estudo em que pacientes bipolares tipo I foram acompanhados, durante 13 anos, verificou-se a presença de sintomatologia durante mais da metade do tempo (JUDD et al., 2002).

O THB caracteriza-se por ser uma doença com alta prevalência de distintas comorbidades. Bauer et al. (2005) observaram, em 57,3% de sua amostra, algum tipo de comorbidade psiquiátrica no momento da avaliação e 78,4% ao longo da vida. As principais comorbidades encontradas foram abuso de substância e transtornos de ansiedade. Além disso, tentativas de suicídio, ao longo da vida, são mais comuns no THB do que na depressão unipolar (26-29% versus 14-16%) (CHEN; DILSAVER, 1996). Kessler et al. (1997) encontraram 48% de tentativa de suicídio em uma amostra de pacientes bipolares tipo I.

Além disso, o THB está associado a importantes prejuízos psicossociais, tanto em períodos em que os pacientes estão sintomáticos como em fases de eutímia. Pesquisas realizadas por Dore e Romans (2001) apontam para prejuízos cognitivos, emocionais e físicos que resultam em um impacto negativo na vida dos familiares e cuidadores. Em recente estudo realizado por Deep et al (2006), verificou-se que o THB estava associado a uma substancial desabilidade com similar severidade à encontrada na esquizofrenia. Ainda nesse estudo, verificou-se que a remissão estava associada a uma melhora incompleta no funcionamento, e que sintomas psicóticos, sintomas depressivos e prejuízo cognitivo contribuíam para uma pior qualidade de vida.

## 2.2 FUNCIONAMENTO COGNITIVO

Kraepelin (1913), em 1905, já diferenciava a esquizofrenia do THB, acreditando que a primeira resultava em deterioro cognitivo, enquanto a segunda não. Entretanto, em 1913, assinalava que “normalmente, todas as manifestações mórbidas desaparecem; porém, excepcionalmente, pode desenvolver-se uma forma peculiar de debilidade psíquica”. Sucessivos estudos foram sendo realizados no intuito de investigar as disfunções cognitivas no THB, principalmente após a década de 70 (ROCCA; LAFER. 2006).

A importância do estudo da cognição nestes pacientes se dá, principalmente, pelo fato de a associação entre sintomas clínicos e funcionamento psicossocial não ser tão sólida como se pensava. A presença de déficits cognitivos persistentes pode

estar relacionada a prejuízo no funcionamento social e laboral (MARTINEZ-ARÁN; GOODWIN; VIETA, 2001).

Martinez-Áran et al. (2004) demonstraram que o prejuízo cognitivo estava presente mesmo durante períodos de remissão, além de estar associado com pior funcionamento. Da mesma forma, Zubieta et al. (2001) observaram que uma pior performance nas medidas de memória verbal e função executiva estavam associadas a um pior funcionamento ocupacional e social. Goswani et al. (2006) verificaram que a disfunção social está fortemente correlacionada com a severidade do dano neuropsicológico.

Assim, um número considerável de estudos tem relatado déficits cognitivos em pacientes bipolares eutímicos (FANGOU et al., 2005; MARTINEZ-ARÁN et al., 2004; TORRENT et al., 2006), entretanto, existem controvérsias a respeito do tipo de funções cognitivas que se apresentam alteradas durante os períodos ativos da doença e quais destes déficits persistem em remissão clínica. Uma dificuldade enfrentada na comparação dos estudos são as diferenças metodológicas, principalmente, quanto aos critérios de remissão adotados e os distintos instrumentos utilizados (MARTINEZ-ARÁN; GOODWIN; VIETA, 2001).

### **2.2.1 Atenção**

Há dificuldades e controvérsias acerca da definição do termo “atenção”, não existindo um único conceito que contemple todo seu papel no funcionamento do ser humano. Os mecanismos atencionais têm sido apontados como componentes

essenciais para os processos cognitivos e/ou aprendizagem (NABAS; XAVIER, 2004).

O termo “atenção” é, geralmente, utilizado para se referir à seletividade do processamento. Conforme James (apud NABAS; XAVIER, 2004, p. 78):

todos sabem o que é atenção. É tomar posse da mente, de forma clara e vívida, de um dos que parecem ser vários objetos ou linhas de raciocínio simultaneamente possíveis. A essência da consciência é a focalização e a concentração. Isto implica um retraimento e algumas coisas para lidar de maneira efetiva com outras.

Alguns autores ressaltam que a atenção não se refere a um construto único, mas consiste em mecanismos distintos e, muitas vezes, complementares. Acredita-se, então, na existência de três formas básicas de atenção: atenção sustentada, atenção dividida e atenção seletiva. A atenção sustentada seria um estado no qual é possível detectar e responder a certas alterações específicas na situação de estímulos. Já a atenção dividida corresponderia à capacidade de atender, concomitantemente, a dois ou mais estímulos. E, por fim, a atenção seletiva refere-se à capacidade de direcionar a atenção para uma determinada porção do ambiente, enquanto os demais estímulos à volta são ignorados (NABAS; XAVIER, 2004).

No estudo da atenção no THB, durante os períodos ativos da doença, o prejuízo é bastante óbvio, tendo em vista que a distratibilidade é um dos critérios no Manual Diagnósticos de Transtornos Mentais-IV-TR (DORNELLES, 2002) para o diagnóstico do THB. Durante esses períodos, as principais disfunções observadas são nas medidas de atenção seletiva e sustentada (GOLDBERG et al., 1993; GOODWIN; JAMISON, 1990).

Durante os períodos de eutimia, os achados na literatura são divergentes. Van Gorp et al. (1998) sugerem que a atenção seletiva estaria intacta em bipolares

eutímicos. Com relação aos estudos da atenção sustentada, Clark, Iversen e Goodwin (2002) encontraram a diminuição desta função em bipolares tipo I, eutímicos. Fleck, Shear e Strakowski, em 2005, observaram que os pacientes eutímicos conseguem, com muito esforço, manter a atenção sustentada pouco prejudicada, entretanto apresentam alteração no processamento das informações. Já os pacientes maníacos não conseguem realizar este esforço, obtendo, então, um dano mais amplo.

### **2.2.2 Memória**

Talvez a mais importante contribuição recente, no entendimento da memória, tenha sido demonstrar que existe um número de distintos sistemas que servem às memórias. Uma das bases, na conceitualização da memória, são os sistemas de memória declarativa ou explícita em que os fatos e eventos podem tornar-se conscientes, e a memória não declarativa ou implícita em que os conteúdos não são trazidos ao campo da consciência (LEZAK, 2004). A memória declarativa pode ser dividida em memória semântica e episódica, enquanto a memória não declarativa pode ser subdividida em memória implícita ou procedural (BUENO; OLIVEIRA, 2004).

Atkinson e Shiffrin (apud BUENO; OLIVEIRA, 2004), em 1968, propuseram um modelo, chamado Modelo Modal, em que as informações passam, sucessivamente, por três estágios interligados. Inicialmente, a informação é processada por uma série de depósitos sensoriais, extremamente transitórios. A



seguir, a informação passa para um depósito de curto prazo e capacidade limitada que se comunica com um depósito de longo prazo e capacidade ilimitada.

Em 1974, Baddeley e Hitch propuseram um modelo de memória operacional (*work memory*) que substituiria o conceito de memória de curto prazo. A memória operacional seria responsável pelo armazenamento de curto prazo e pela manipulação da informação necessária para funções cognitivas superiores, como linguagem, planejamento e solução de problemas (BUENO; OLIVEIRA, 2004).

Grande parte dos instrumentos utilizados em estudos com pacientes bipolares são focados em habilidades como aprender e lembrar informações, eventos, solucionar problemas. Essas atividades são maneiras de acessar a memória declarativa de curto e longo prazo; entretanto, assim como não existe um modelo único no entendimento das funções mnêmicas, diferentes nomenclaturas são utilizadas.

Pacientes bipolares, durante as fases ativas da doença, parecem apresentar um déficit na memória declarativa, contudo a memória não declarativa parece intacta. Alguns autores argumentam que este seria um resultado na má codificação por problemas de atenção e concentração. Por outro lado, as alterações na memória podem ser causadas por uma dificuldade para organizar a informação de forma que tenha sentido, para que depois possa ser recuperada. Isso explicaria, em parte, porque os pacientes deprimidos obtêm um desempenho superior nas atividades de reconhecimento em relação às provas de recordação. Além disso, as dificuldades nas provas de recordação podem ser entendidas a partir da necessidade de motivação e esforço, que se apresenta diminuída durante as fases de depressão (MARTINEZ-ARÁN; GOODWIN; VIETA, 2001).

Os principais achados no THB correspondem à diminuição nas provas de memória verbal durante os períodos de eutímia (TORRENT et al., 2006; THOMPSON et al., 2005). Um dos questionamentos, ao realizar estudos com pacientes bipolares, é a influência da medicação no desempenho das provas cognitivas. Em um recente estudo, Senturk et al. (2007) observaram um desempenho semelhante entre os grupos de pacientes bipolares eutímicos em monoterapia com lítio ou ácido valpróico. Ambos os grupos obtiveram desempenho inferior em relação aos controles com um dano importante na memória verbal. Segundo os autores, a presença de uma performance cognitiva diminuída e semelhante sugere que ou o déficit é intrínseco ao THB ou as duas medicações influenciam a memória verbal da mesma maneira.

Em um estudo que buscou investigar o dano cognitivo que acomete os pacientes bipolares tipo II, eutímicos, Torrent et al. (2006) encontraram muitos déficits na memória verbal em relação aos controles. Quando os resultados são comparados com os bipolares tipo I, verificou-se que apresentaram um dano quantitativamente maior em relação aos bipolares tipo II. Isto leva a pensar que, apesar de os pacientes tipo I serem ditos “mais graves”, por terem sofrido episódios maníacos, muitas vezes, acompanhados por sintomas psicóticos, os tipo II estão, também, expostos ao dano, provavelmente, causado pela persistência de longa duração dos sintomas em menos intensidade.

### 2.2.3 Função Executiva

Comportamentos que permitem ao indivíduo interagir no mundo de maneira intencional envolvem a formulação de um plano de ação que se baseia em experiências prévias e demandas do ambiente atual. Estas ações precisam ser flexíveis e adaptativas e, algumas vezes, são monitoradas em suas várias etapas de execução. Essas operações, denominadas funções executivas, visam ao controle e à regulação do processamento da informação no cérebro (SANTOS, 2004).

Déficits nas funções executivas tendem a se apresentar de maneira global, afetando todos os aspectos do comportamento. O indivíduo pode apresentar desde dificuldades com o autocuidado, com a execução de suas atividades no trabalho e até com a manutenção de relacionamentos sociais (LEZAK, 2004).

Muitos são os estudos que comprovam o prejuízo nas funções cognitivas nos pacientes bipolares, mesmo durante as fases de remissão da sintomatologia (MARTINEZ-ARÁN et al., 2004; ZUBIETA et al., 2001). Robinson et al. (2006), em uma recente metanálise na qual os principais estudos com pacientes eutímicos foram incluídos, encontraram forte evidência de prejuízo nas funções executivas. Em um outro estudo com bipolares eutímicos em que vários domínios da cognição foram avaliados, Frangou et al. (2005) depararam com uma diminuição na memória e nas funções executivas, porém, quando o Quociente Inteligência (QI) pré-mórbido foi controlado, somente a última permaneceu significativa. Além disso, verificou-se que o tratamento com antipsicótico e a duração da doença são preditores de uma pior performance nessas provas. Na mesma linha, seguem os achados de Martinez-Arán

et al. (2004) que verificaram uma pior performance nas provas executivas tanto nos pacientes em fase aguda como nos pacientes em remissão.

### 2.3 ESCALAS WECHSLER DE INTELIGÊNCIA PARA ADULTOS

O teste de inteligência original de Wechsler, denominado a Escala de Inteligência Wechsler-Bellevue, criado em 1939, foi um marco na história dos testes de inteligência porque incorporou uma escala verbal e uma de execução que possibilitavam um resultado composto global. Além disso, Wechsler-Bellevue ofereceu escores de QI de desvios baseados em resultados-padrão, calculados com distribuições de características iguais para todas as idades. Em 1944, Wechsler criou o teste a partir de uma amostra representativa da população dos Estados Unidos quanto a variáveis como idade, sexo, escolaridade e nível profissional. Todas as versões seguintes mantiveram intactas as características e estrutura do instrumento. A cada revisão, as normas foram atualizadas, itens obsoletos substituídos, e algumas regras de avaliação alteradas (WECHLER, 2004).

A Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – III (WAIS III) consiste na mais recente revisão realizada da versão para adultos, tendo sido publicada, nos Estados Unidos, em 1997, por *The Psychological Corporation* (NASCIMENTO, 2004).

Para a utilização do WAIS III, no Brasil, foi realizada uma pesquisa de adaptação, validação e normatização em uma amostra representativa de nossa população. Em linhas gerais, foram seguidas as seguintes etapas:

- a) tradução direta (inglês para o português) dos itens verbais;
- b) tradução inversa para a avaliação da equivalência da tradução direta;
- c) análise teórica dos itens, envolvendo análise de juízes e semântica;
- d) aplicação em uma amostra de adolescentes e adultos;
- e) análise dos parâmetros psicométricos dos itens, dos subtestes e do teste como um todo;
- f) estabelecimento dos parâmetros para a aplicação e correção do teste;
- g) estabelecimento de normas.

Dessa forma, a partir do cumprimento da normatização necessária para validação de um instrumento, em 2004, o WAIS III foi publicado pela Casa do Psicólogo, sendo, então, a versão mais atualizada de Bateria de Inteligência para adultos (NASCIMENTO, 2004).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Realizar a avaliação cognitiva, através do WAIS III, em uma amostra brasileira de pacientes com diagnóstico de THB e indivíduos sem patologia psiquiátrica.

#### **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Avaliar as diferenças cognitivas entre os grupos de pacientes bipolares com sintomas depressivos e eutímicos.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- 1 JUDD, L.L.; AKISKAL, H.S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. **J. Affect. Disord**, n. 7, p.123-31, 2003.
- 2 TOHEN, M; ANGST, J. Edidemiology of bipolar disorder: In: TSUANG, M.T.; TONHEN, M (Eds.). **Psychiatry Epidemiology**. New York, NY: Wiley-Liss, 2002. p. 427-44.
- 3 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Organização Mundial de Saúde: Relatório sobre a saúde no mundo: Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genève: World Health Organization, 2001.
- 4 KRAEPELIN, E. **Lectures on clinical psychiatr** 3.ed. Tradução de Johnstone Trans. Nova Iorque: W Woods, 1905.
- 5 MARTINEZ-ARÁN, A. et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. **Bipolar disorder**, n.9, p.103-13, 2007.
- 6 FRANGO, S et al. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and clinical correlates. **Biol psychiatry**, n.58, p.859-64, 2005.
- 7 TORRENT, C. et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. **Br J Psychiatry**, n.189, p.254-9, 2006.
- 8 DORNELLES, C. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. American Psychiatric Association. 4 ed. rev. Tradução. Porto Alegre, RS: Artmed, 2002.
- 9 MITCHELL, P.B.; MALHI, G.S. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. **Bipolar disorder**, n.6, p. 530-9, 2004.
- 10 CALABRESE, J.R. et al. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based Sample. **J Clin Psychiatry**, v.65, n.11, p.1499-504, 2004.
- 11 POST, R.M. et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. **J Clin Psychiatry**, n.64, p.680-90, 2003.
- 12 JUDD, L.L. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. **Arch Gen Psychiatry**, n. 59, p.530-7, 2002.
- 13 BAUER, M.S. et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. **J Affect Disord**, n. 85, p.301-15, 2005.

- 14 CHEN, Y-W.; DILSAVER, S.C. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. **Biol Psychiatry**, n.39, p.896-9, 1996.
- 15 KESSLER, R.C. et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in general population survey. **Psychol Med**, n.27, p.1079-80, 1997.
- 16 DORE, G; ROMANS, S.E. Impact of bipolar affective disorder on family and partners. **J Affect Disord**, n.67, p.47-58, 2001.
- 17 DEEP, C.A. et al. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 67, n.2, p.215-21, 2006.
- 18 KRAEPELIN, E. **Manic depressive insanity and paranoia**. Edinburgh: E.S. Livingstone, 1913.
- 19 ROCCA, C.C.; LAFER, B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. **Rev Bras Psiquiatr**, v.28, n.3, p.226-37, 2006.
- 20 MARTINEZ-ARÁN, A.; GOODWIN, G.M.; VIETA, E. El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el transtorno bipolar. In: VIETA, E. (Ed.) **Transtornos bipolares: Avances clínicos y terapêuticos**. Madrid: Médica Panamericana, 2001. p. 51-85.
- 21 MARTINEZ-ARÁN, A. et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic status in bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v.161, n.2, p.262-70, 2004.
- 22 ZUBIETA, J. et al. Cognitive function in euthymic bipolar I, Disorder. **Psychiatry Res**, n. 102, p.9-20, 2001.
- 23 GOSWANI, U. et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatr*, n.188, p.366-73, 2006.
- 24 NABAS, T.R.; XAVIER, G.F. Atenção. In: ANDRADE, V.M.; SANTOS, F.H.; BUENO, O.F.A. (Ed.). **Neuropsicologia Hoje**. São Paulo: Artes Médicas, p. 77-99, 2004.
- 25 GOODWIN, F.K.; JAMISON, K.R. Alcohol and drug abuse in manic-depressive illness. **Manic-depressive illness**. Oxford University Press, 1990.
- 26 GOLDBERG, T.E. et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. **Am J Psychiatry**, n. 150, p.1355-62, 1993.
- 27 VAN GORP, W.G. et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, n.55, p.41-6, 1998.
- 28 CLARK, L.; IVERSEN, S.D.; GOODWIN, G.M. Sustained attention deficit in bipolar disorder. **Br J Psychiatry**, n. 80, p.313-19, 2002.



- 29 FLECK, D.E.; SHEAR, P.K.; STRAKOWSKI, S.M. Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. **Journal of the International Neuropsychological Society**, n.11, p. 49-57, 2005.
- 30 LEZAK, M.D. Neuropsychological Assessment. 4. ed. Oxford: University Press, 2004.
- 31 BUENO, O.F.A.; OLIVEIRA, M.G.M. Memória e amnésia. In: ANDRADE, V.M.; SANTOS, F.H.; BUENO, O.F.A. (Ed.). **Neuropsicologia hoje**. São Paulo: Artes Médicas, 2004. p.135-63
- 32 THOMPSON, J.M. et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. **Br J Psychiatry**, n.186, p.32-40, 2005.
- 33 SENTURK, V. et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. **Bipolar disord**, v.9, n.1, p.136-44, 2007.
- 34 SANTOS, F.H.S. Funções executivas. In: ANDRADE, V.M.; SANTOS, F.H.; BUENO, O.F.A. (Eds.). **Neuropsicologia hoje**. São Paulo: Artes Médicas, 2004. p.135-63.
- 35 ROBINSON, L.J. et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. **J Affect Disord**, n.93, p.105-15, 2006.
- 36 WECHLER, D. Escala de inteligência para adultos. **Manual Técnico**. Tradução de Maria Cecília de Vilhena Moraes e Silva. 3. ed. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo, 2004.
- 37 NASCIMENTO, E. WAIS III. In: CUNHA, Jurema Alcides et al. (Ed). **Psicodiagnóstico**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, p. 615-27, 2000.
- 38 NASCIMENTO, E. Escala de inteligência para adultos. **Manual para administração e avaliação**. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo, 2004.

## 5 ARTIGO EM INGLES

**COGNITIVE IMPAIRMENT IN A BRAZILIAN SAMPLE  
OF BIPOLAR DISORDER PATIENTS<sup>1</sup>**

Júlia J. Schneider<sup>a</sup>  
Rafael H. Candiago<sup>b</sup>  
Adriane R. Rosa<sup>c</sup>  
Keila M. Ceresér<sup>d</sup>  
Flávio Kapczinski<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brazil. Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

<sup>c</sup> Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil; Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>d</sup> Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>e</sup> Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil; Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Corresponding author:

**JÚLIA J. SCHNEIDER**

Programa de Tratamento ao Transtorno do Humor Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos 2350 - CEP: 90035-003

Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone: 051 32227309.

E-mail: jujsch@gmail.com

---

<sup>1</sup> Submetido à Revista Brasileira da Psiquiatria

## Abstract

**Introduction:** Persistent neurocognitive deficits have been described in bipolar mood disorder. However, there are no studies of Brazilian samples assessing whether the impairment is presented in the same way.

**Method** A cognitive assessment of 66 bipolar patients (32 with depressive symptoms and 34 euthymic) and 28 controls was performed using a complete cognitive battery.

**Results:** In 8 of the 12 subtests assessed the patients presented a significantly lower performance than controls. There was no significant difference between the groups of patients. Cognitive impairment was found both in the verbal area and in the executive area of cognition.

**Conclusion:** An inferior performance was found in both groups of patients with bipolar disorder. The cognitive difficulties found point to overall impairment of cognitive functioning independent of the presence of symptoms suggesting stability or chronicity of cognitive deficits.

**Descriptors:** bipolar disorder, cognition, neuropsychological, memory, attention

**Financing:** The author is recipient of research fellowships from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (nº. 92969856/0001-98).

## Introduction

Bipolar Disorder (BD) is a common disease which affects approximately 1% of the population, and this prevalence may increase according to the diagnostic criteria used in each study<sup>1</sup>. It is characterized by episodes of mania, depression and mixed episodes. However, longitudinal studies demonstrate the predominance of states of depression over states of hypomania and mania<sup>2-4</sup>. In his study, Paykel<sup>5</sup> demonstrated that depressive symptoms are 3 times more present than manic symptoms.

Some of the factors that indicate the severity of the disorder are low remission rates<sup>6</sup>, high suicide rates<sup>7</sup>, high number of clinical<sup>8</sup> and psychiatric<sup>9,10</sup> comorbidities. Moreover, there is evidence of the range of functional impairment that may be caused in patients with BD. Studies indicate that patients experienced difficulties in psychosocial and occupational functioning<sup>4,11-13</sup>, difficulties in interpersonal relationships<sup>14,15</sup>, reduced quality of life<sup>16,17</sup>, and cognitive impairment.<sup>18,19</sup>

Researchers have made a great effort to understand the cognitive impairment suffered by these patients. There is now enough evidence to believe that they present cognitive impairment both in acute phases and in euthymic periods. Previous studies have shown that euthymic patients perform worse in the measures of learning and verbal memory, executive function and motor coordination.<sup>20-22</sup> In addition clinical factors such as duration of illness, number of previous episodes, suicide attempts and hospitalizations appear to be related to greater cognitive impairment<sup>21,23</sup>.

It is important to study cognition in this group of patients because of the impact caused by cognitive impairment on their overall functioning. Between 30% and 50%

of patients with bipolar disorder experience significant social disability that may be related to persistent cognitive impairment.<sup>24,25</sup> Specifically, memory and learning difficulties, as well as diminished executive function appear to be related to the low psychosocial functioning experienced by the patients even when they are in remission.<sup>26,27</sup>

As far as we know, there are no studies on Brazilian samples to evaluate whether cognitive impairment presents in a similar form. Thus, the purpose of this study is to identify the cognitive performance of patients with BD in depression and euthymia phases, compared to control subjects. We believe that depressed bipolar patients will present an inferior performance followed by the euthymic bipolar ones compared to the controls.

## **Method**

### **Subjects**

This is a cross-sectional study, in which the participating patients were recruited in the Bipolar Disorder Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All the patients were diagnosed by trained researchers, using the Structured Clinical Interview of DSM IV.<sup>28</sup> The presence of symptoms of depression and mania was measured using the Hamilton Depression Rating Scale – HRSD<sup>29</sup> and Young Mania – YMRS<sup>30</sup> scales. A total of 93 patients were assessed initially to participate in the study. However, 1 was excluded because he had undergone Electroconvulsive Therapy (ECT) less than 6 months previously, 6 because they had a history of alcohol or drug abuse in the last 6 months, 6 because of a prior history of neurological disease, 8 because they had hypomanic symptoms and 6 because they were illiterate. Finally, thirty-two patients who had depressive symptoms at the time,

with scores greater than or equal to 8 on the HDRS<sup>31</sup>, 34 euthymic patients with a score less than 8 on the HDRS and score less than 10 on the *Young Mania Scale* (YMRS)<sup>32</sup> were recruited to participate in this study. Twenty-eight healthy controls without a history of psychiatric disease, diagnosed using the Structured Clinical Interview of DSM IV<sup>28</sup>, or a neurological one, were recruited. We ascertained that the healthy individuals did not have a first-degree relative with Bipolar Mood disorder. The healthy controls were sampled according to convenience. This study was approved by the Hospital Ethics Committee (N<sup>o</sup> 03-186). All the subjects gave written informed consent to participate in this study after all the procedures had been explained.

### **Cognitive Evaluation**

After a review of the literature, the Wechsler Adult Intelligence Scale –Third Edition – WAIS III<sup>33</sup> was chosen as an instrument for psychological evaluation. The criterion of choice employed was that the test had already been widely used in neuropsychological evaluation studies on psychiatric patients<sup>18,19,21,23</sup> and that it could evaluate cognitive skills. The complete cognitive evaluation was administered according to the instructions in the user's handbook, and it was performed by psychologists or psychology students previously trained in a silent environment. The WAIS III<sup>33</sup> subtests applied were:

- a) Estimated pre-morbid IQ: vocabulary;
- b) Verbal area: similarities, arithmetic, digit, information, comprehension, letter-number sequencing;
- c) Executive area: picture completion, coding, block design, matrix reasoning, picture arrangement, symbol search.

The Factorial indexes of perceptual organization, operational memory index, processing velocity index, Execution IQ (described below) were calculated. No calculations were performed for the verbal domain because it was necessary to control statistical analysis for premorbid IQ, which makes them impossible to perform.

- a) Factorial Index of Perceptual Organization: picture completion, similarities, information;
- b) Factorial Index of Operational Memory: arithmetic, digit, letter-number sequencing;
- c) Information Processing Velocity Index: coding, symbol search;
- d) Execution IQ: picture completion, coding, block design, matrix reasoning, picture arrangement, symbol search.

### **Statistical Analysis**

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 12.0 was used to perform statistical analysis. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test normality of data.

The clinical and sociodemographic characteristics of the three groups (with depressive symptoms, euthymics and controls) were analyzed using analysis of variance (ANOVA), Chi-square test or Fisher, as appropriate. The three groups were compared regarding cognitive test performance by means of multivariate analysis of variance (MANOVA). Estimated premorbid intelligence and age was the covariate, and three groups were the main factor. Regarding the factorial indexes and Execution IQ, analysis of variance (ANOVA) were used, with the same covariate and main factor used previously in MANOVA. Tukey's post hoc comparison procedure, was used when significant main effects were present. Differences below  $p < 0.05$  were

considered significant. The effect sizes have been calculated to find the difference between the groups in terms of standard deviation.

## **Results**

### **Clinical and demographic variables**

The clinical and demographic variables are shown in Table 1. The groups were identified as differing as to age, premorbid IQ and sex. No statistically significant difference was seen concerning full years of schooling between patients and controls. There was also no difference as to duration of illness, presence of psychosis throughout life and medications used among the group of euthymics and the depressed. As to the presence of depressive symptoms, evaluated by HDRS, a statistically significant difference was found among the groups of patients. The groups of patients differed as to the presence of manic symptoms evaluated by YMRS, however, the highest score obtained does not characterize a hypomanic episode.

### **Cognitive Variables**

The cognitive performance in the WAIS III subtests of the groups of patients with depressive symptoms, euthymic patients and controls, are shown in Table 2. The results show the presence of cognitive impairment independent of the presence of depressive symptoms, age and premorbid IQ. There was no significant difference between the groups of patients (with depressive symptoms and euthymic), in the subtest performance.



In 8 of the 12 subtests evaluated, the patients presented a significantly poorer performance compared to the controls ( $p < 0.005$ ). Regarding the effect size, there is a moderate difference between euthymic patients and control group in the Matrix Reasoning subtest. A moderate difference was also demonstrated between depressive patients and controls regarding in the following subtests: Similarities, Arithmetic, Comprehension, Letter-Number Sequencing, Coding and Blocks.

The results of Factorial Indexes and Execution IQ are shown in Table 3. Likewise, both groups of patients obtained significantly lower measures ( $p < 0.05$ ) compared to the control group, and there was no significant difference between the groups of patients. Regarding the effect size, there is a moderate difference in the Perceptual Organization, Operational Memory, Processing Velocity Indexes and Execution IQ between the group of patients with depressive symptoms and the controls, as well as between the groups of euthymic patients and controls.

## **Discussion**

As far as we are aware, this is the first study that has assessed the global cognitive functioning in bipolar patients in South America. In a previous study Rocca<sup>34</sup> have carried a similar analysis. However Rocca<sup>34</sup> have conducted an assessment focused on executive functioning.

As expected both groups of patients (depressive and euthymic patients) presented a worse cognitive performance in the verbal and executive areas measured by WAIS III<sup>33</sup>, compared to the control group. We did not find a difference in the cognitive performance between the group of depressed bipolar patients and the euthymic ones. This may be due to the fact that the clinical and demographic

characteristics between the two groups did not differ as to the factors that characterize severity of the disease, such as duration of illness, the presence of psychosis throughout life and medications used. Another possible explanation is that the sample size does not have the power to show this difference, considering that the sample was calculated seeking a difference between euthymics and controls. However, our results are congruent with most studies<sup>20,22,35,36</sup> which indicate real neuropsychological damage. In addition, we noticed an apparently lower performance in our sample as compared to European and American samples. It is possible that this difference is related to the socioeconomic reality that characterizes Brazil. Different from most of the studies performed in the United States and in Europe, which, according to the Human Development Report published by United Nations – UN in 2006<sup>37</sup>, are countries with a high level of development, our sample shows data from a country with a mean Development Index, and therefore these differences must be taken into account.

There are diverging opinions regarding what each instrument proposes to evaluate, as well as whether the attention and mnemonic functions are part of the executive or verbal functions. We chose to follow the orientation described in the WAIS III handbook.<sup>33</sup> As to the verbal area of cognition, both the depressed patients and euthymic group had statistically lower scores than controls in 3 of the 6 subtests applied. The main findings were in the measures sensitive to attention impairment and operational memory (digits, letter-number sequencing, arithmetic). Besides this, the patients' Operational Memory Index was also lower in the patients than in the controls. Attention impairment has already been described in other studies.<sup>32,38</sup> Martinez-Arán and cols<sup>26</sup> in a study with euthymic type I and II bipolar patients found attention impairment, evaluated by the digits subtest of WAIS and the Trail Making

Test. Thompson and cols,<sup>19</sup> using different evaluation instruments, including the digits backward, found that the patients recalled a smaller number of digits than the controls. Attention is the base of all cognitive processes and when altered it contributes to changes in other functions such as psychomotor skill, learning, memory and executive function.<sup>39</sup>

Several findings indicate memory impairment in bipolar patients.<sup>40,41</sup> Different studies using the California Verbal Learning test found verbal memory impairment both in symptomatic patients and in euthymic group.<sup>18,21</sup> Likewise, studies indicate diminished working memory evaluated by Digits.<sup>19,21</sup> Finally, it seems that memory deficits affect the patients' functioning. In a recent study it was demonstrated that euthymic patients with a low level of functioning (GAF<60) experienced more memory impairment than those with a high level of functioning, suggesting that difficulties in holding and remembering information may be a problem in the occupational and interpersonal functioning of these individuals.<sup>26</sup>

In the executive area which is related to operations that aim at controlling and regulating information processing in the brain,<sup>42</sup> patients presented a poorer performance than the controls. Besides, the patients presented lower measure of the Factorial Index of Perceptual Organization, Information Processing Velocity Index, and Execution IQ than the controls, confirming this finding. The findings concerning executive dysfunctions are the main evidence in studying the cognition of bipolar patients.<sup>23,27,43</sup> Zubieta and cols.,<sup>20</sup> in a study with euthymic bipolars and controls, using the Wisconsin Card Sort Tests (WCST) as a measure of executive function, found that patients achieved a smaller number of correct answers and more perseverence errors than controls. In another study performed in India with euthymic bipolar patients and controls, the performance of executive tests was worse

compared to the controls.<sup>27</sup> This finding agrees with ours, corroborating the idea that, despite cultural issues that may be involved, the cognitive impairment that affects bipolar patients is present in different cultures, and independent of symptoms, characterizing it as a trait of the disease. Robinson and cols,<sup>22</sup> in a metaanalysis, discusses the importance of seeking an understanding about the relationship between executive function and memory. According to the authors it is possible that impairment of the executive function will cause a deficiency in the coding and recovery processes. At the same time the memory is based on tasks involving organization strategies, which is especially sensitive to executive dysfunction. Besides it is believed that executive dysfunctions may be predictive of worse psychosocial functioning.<sup>31</sup>

Although we have not been able to evaluate the effect of clinical factors on cognition, a series of prior studies has looked at this topic. Data suggest that the size of the deficit would be related to the severity of symptoms during the active phases of the disease or to the cumulative effect of the repeated episodes of mania and depression, especially the presence of psychosis.<sup>20</sup> Martinez-Arán and cols.<sup>21</sup> found that the duration of illness, number of manic episodes, hospitalizations and attempted suicide were associated with worse cognitive performance. Further, poor performance in the executive function determined by WCST appears to be correlated with the number of episodes of depression and mania.<sup>20</sup> On the other hand, Selva and cols.<sup>35</sup> comparing bipolar patients with and without a prior history of psychosis did not find a difference in the cognitive evaluation performed. We believe that there must be an association between the worse prognosis factors and cognitive performance, although it is not clear how this occurs, and which are the main factors that can influence the decline of cognition. Further research is required.

It should be emphasized that these data are limited in different aspects. All the patients were using medication and most of them more than one. However, in a recent study comparing euthymic bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate, both groups performed worse compared to the controls, especially in the memory tests, which suggests that the two medications influenced the verbal mediate memory similarly, or also that the cognitive deficit is intrinsic to the BD or that the two medications influence immediate verbal memory similarly.<sup>36</sup> Future studies on drug-free patients are needed. Another fact that should not be ignored is that our sample was collected at a center of reference in our country, where there is probably a high concentration of severe cases.

## **Conclusion**

In conclusion, inferior performance was observed both in the verbal area and in the area of execution, in the groups of bipolar depressed and euthymic patients compared to the controls, suggesting stability or chronicity of cognitive deficits. This study allowed us to confirm, that, like the data found in other countries, this South American sample presented results that pointed in the same direction. Thus, based on these initial findings, it is possible to perform more specific studies, such as correlations with clinical factors, functionality, neurobiological markers and neuroimaging. In the end, further research is needed to find out whether cognitive impairment worsens or remains the same over the years, and longitudinal research will be required. Moreover, it is important to evaluate whether the bipolar patients would benefit from rehabilitation, an approach already developed for other disorders.

## References

1. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J. Affect. Disord.* 2003;7:123-31.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59:530-7.
3. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar disord.* 2004; 6:530-9.
4. Calabrese JR, Hirschfeld RMA, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based Sample. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(11):1499-504.
5. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry .* 2006;189:118-23.
6. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of low prevalence (psychotic) disorders. *Bipolar disord.* 2005; 7:326-37.
7. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr.* 2006;11(6):465-71.
8. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjawani G, Bouffard B, Bottas A, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv.* 2006; 57(8):1140-4.
9. Freeman MP, Freeman SA, McElory SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord.* 2002;68:1-23.
10. Bauer MS, Altchuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2005;85:301-15.
11. Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Zhang H-W, Ketter T, Rudofer MV, Wisniewski SR, Thase ME, Calabrese J, Sachs GS. Demographic and diagnostic characteristics of first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar disord.* 2004;6:460-9.

12. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (psychotic) Disorders. *Bipolar disord.* 2005; 7:326-37.
13. Rosa AR, Franco C, Martíñez-Arán , Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychosomatic Psychoterapic*. [in press].
14. Dore G, Romans SE. Impact of bipolar affective disorder on family and partners. *J Affect Disord.* 2001;67:47-58.
15. Lam D, Donaldson C, Brown Y, Malliaris Y. Burden and marital and sexual satisfaction in the partners of bipolar patients. *Bipolar disord.* 2005;7:431-40.
16. Deep CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(2):215-21.
17. Michalak EE, Yatham LN, Kolesar S, Lam RW. Bipolar disorder and quality of life: a patient-centered perspective. *Qual Life Res.* 2006;15:25-37.
18. Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol psychiatry.* 2004;56:560-9.
19. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier N, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 2005; 186:32-40.
20. Zubieta J, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani B. Cognitive function in euthymic bipolar I Disorder. *Psychiatry Res.* 2001; 102:9-20.
21. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moresno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic status in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2): 262-70.
22. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93:105-15.
23. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and clinical correlates. *Biol psychiatry.* 2005; 58:859-64.
24. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatric Quarterly.* 2000;71(4):309-29.

25. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RHI. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services*. 2004;55:54-8.
26. Martínez-Arán A, Vita E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, González-Pinto A, Daban C, Álvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disord*. 2007;9:103-13.
27. Goswami U, Sharma A, Khastagir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;188:366-73.
28. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale and description. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(8):624-9.
29. Hamilton M. A rating scale for depression. 1960. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:56-62.
30. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
31. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea MS, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:254-9.
32. Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005;11:49-57.
33. WECHLER D. Escala de inteligência para adultos Manual Técnico. Tradução de Maria Cecília de Vilhena Moraes e Silva. 3ª ed. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo; 2004.
34. Rocca CCA. Controlled study of executive functions in bipolar disorder [dissertation] São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2006.
35. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatry Res*. 2007;41:265-72.
36. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugeu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar disord*. 2007;9(1):136-44.
37. PNUD. Relatório de Desenvolvimento Humano 2006. [Acesso em: 2007 jul.] Disponível em: <http://www.pnud.org.br/arquivos/rdh/rdh2005/rdh2005>.



38. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 313-19.
39. Martinez-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;69:2-18.
40. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depresses, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*. 2002;16(1):84-91.
41. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SCR, Simmons A, Giles N, Lloyd AJ, Harrison CL, Seal M, Murray RM, Ferrier IN, Young AH, Curtis VA. A functional MRI study of work memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar disord*. 2004; 6:550-64.
42. Santos FH. Funções executivas. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, editors. *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p. 125-34.
43. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 1999; 175(9):246-51.

TABLE 1. Clinical and demographic characteristics of the bipolar patients with depressive symptoms, euthymics and controls

Characteristics	Patients with depressive symptoms (N=32)		Euthymic patients (N=34)		Controls (N=28)		ANOVA	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F	df
Age (years)	45.2	10.5	42.3	13.1	35.1	14.1	4.99*	2,93
Educational level (years)	10.5	3.9	10.6	3.4	12.2	3.0	2.17	2,93
Premorbid IQ	85.5	9.4	87.4	10.2	98.6	14.6	11.50***	2,93
Hamilton Depression Scale score	15.5	5.5	3.9	2.9			118.5 <sup>1***</sup>	1,64
Young Mania Rating Scale score	4.3	2.2	1.8	2.3			19.62***	1,64
Duration of illness	19.84	11.88	15.44	10.67			2.52	1,64
	N	%	N	%	N	%	X <sup>2</sup>	df
Sex								
Male	4	12.5	14	41.2	16	57.1	13.47**	2,2
Female	28	87.5	20	58.8	12	42.9		
THB – type								
THB I	30	93.8	32	94.1			0.004 <sup>a</sup>	1,1
THB II	2	6.2	2	5.9				
Presence of psychosis								
Yes	22	68.8	21	61.8			0.35	1,1
No	10	31.2	13	38.2				
Medication								
Mood Stabilizer								
Yes	30	93.8	31	91.2			0.001 <sup>a</sup>	1,1
No	2	6.2	3	8.8				
Typical antipsychotic								
Yes	11	34.4	6	17.6			2.2	1,1
No	21	65.6	28	82.4				
Atypical antipsychotic								
Yes	14	43.8	12	35.3			0.37	1,1
No	18	56.2	22	64.7				
Antidepressants								
Yes	5	15.6	7	20.6			0.34	1,1
No	27	84.4	27	79.4				
Benzodiazepines								
Yes	5	15.6	11	32.4			2.75	1,1
No	27	84.4	23	67.6				

\* p&lt;0.05    \*\* p&lt;0.01    \*\*\*p&lt;0.001

<sup>a</sup> Fisher

TABLE 2. Cognitive performance in the WAIS III subtests of bipolar patients with depressive symptoms, euthymic and controls

Note:

Subteste	Patients with depressive symptoms (N=32)		Euthymic patients (N=34)		Controls (N=28)		MANOVA <sup>a</sup>			Conhen's d		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F (df= 2,93)	P	Tukey Post hoc Test <sup>b</sup>	Av.B	Bv.C	Av.C
<b>Verbal area (WAIS III)</b>												
Similarities	7.7	3.5	7.9	3.3	12.4	4.5	2.36	0.1		0.03	0.49	0.50
Arithmetic	5.72	2.1	6.9	2.2	9.5	3.4	5.64	0.01*	A,B<C	0.27	0.41	0.56
Digits	5.8	2.2	6.1	1.6	9.0	3.6	4.36	0.02*	A,B<C	0.08	0.46	0.47
Information	6.6	2.6	6.9	2.9	9.9	4.3	0.58	0.56		0.05	0.38	0.42
Comprehension	6.9	2.8	7.3	3.0	11.0	3.7	2.87	0.06		0.07	0.48	0.52
Sequence of numbers-letters	6.0	2.5	6.4	2.3	9.8	3.7	4.07	0.02*	A,B<C	0.08	0.48	0.52
<b>Executive Area (WAIS IIII)</b>												
Complete figures	5.4	2.1	5.8	2.2	8.9	3.9	3.77	0.03*	A,B<C	0.09	0.44	0.49
Coding	4.8	1.7	5.8	2.2	8.6	2.9	9.11	0.00*	A,B<C	0.25	0.48	0.62
Cubes	6.2	2.4	7.3	2.3	9.3	2.3	3.46	0.04*	A,B<C	0.23	0.40	0.55
Matrix reasoning	7.9	2.5	7.6	2.2	11.1	3.1	5.35	0.01*	A,B<C	0.06	0.55	0.49
Picture arrangement	6.6	2.2	6.5	1.9	9.0	3.8	1.39	0.25		0.02	0.38	0.36
Symbol search	6.4	2.3	6.6	2.6	9.0	2.5	4.04	0.02*	A,B<C	0.04	0.43	0.48

<sup>a</sup>With control for premorbid intelligence, as measured by the WAIS vocabulary test and control for age.

<sup>b</sup>The threshold for significance was p<0.05.

A = Patients with depressive symptoms; B = Euthymic patients; C = Controls

TABLE 3. Factorial Indexes and Execution IQs of the bipolar patients with depressive symptoms, euthymics and controls

Measure	Patients with depressive symptoms (N=32)		Euthymic Patients (N=34)		Controls (N=28)		Anova <sup>a</sup>			Conhen's d		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F (df= 2,93)	p	Tukey Post hoc test <sup>b</sup>	Av.B	Bv.C	Av.C
Perceptual organization index	79.2	11.1	80.5	10.6	98.1	15.4	6.57	0.002*	A,B<C	0.06	0.55	0.58
Operational memory index	74.0	9.6	77.5	10.3	95.5	19.1	7.41	0.001*	A,B<C	0.17	0.51	0.58
Processing velocity index	77.1	8.5	79.5	10.1	93.4	12.8	8.38	<0.001*	A,B<C	0.13	0.52	0.60
Execution IQ	76.3	10.1	77.8	9.8	95.6	16.2	7.87	0.001*	A,B<C	0.08	0.55	0.58

<sup>a</sup> With control for premorbid intelligence, as measured by the WAIS vocabulary test and control for age

<sup>b</sup> The threshold for significance was p<0.05

A = Patients with depressive symptoms; B = Euthymic patients; C = Controls

**6 ARTIGO EM PORTUGUÊS****PREJUÍZO COGNITIVO EM UMA AMOSTRA BRASILEIRA DE PACIENTES  
COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR\***

Júlia J. Schneider<sup>a</sup>  
Rafael H. Candiago<sup>b</sup>  
Adriane R. Rosa<sup>c</sup>  
Keila M. Ceresér<sup>d</sup>  
Flávio Kapczinski<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Programa de Tratamento ao Transtorno do Humor Bipolar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

<sup>c</sup> Programa de Tratamento ao Transtorno do Humor Bipolar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>d</sup> Programa de Tratamento ao Transtorno do Humor Bipolar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

<sup>e</sup> Programa de Tratamento ao Transtorno do Humor Bipolar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Endereço para correspondência:

**JÚLIA J. SCHNEIDER**

Programa de Tratamento ao Transtorno do Humor Bipolar  
Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
CEP: 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil  
Telefone: 051 32227309  
E-mail: [jjsch@gmail.com](mailto:jjsch@gmail.com) (Júlia J. Schneider)

---

\* Submetido à Revista Brasileira da Psiquiatria

## Resumo

**Introdução:** Déficits neurocognitivos persistentes têm sido descritos no transtorno do humor bipolar, entretanto não há estudos em amostras brasileiras para avaliar se o prejuízo se apresenta da mesma forma.

**Método:** Foi realizada uma avaliação cognitiva em 66 pacientes bipolares (32 com sintomas depressivos e 34 eutímicos) e 28 controles, utilizando-se uma bateria cognitiva completa.

**Resultados:** Em oito dos doze subtestes avaliados, os pacientes apresentaram desempenho significativamente inferior em relação aos controles. Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes. Foram encontrados prejuízos cognitivos tanto na área verbal como na área executiva da cognição.

**Conclusão:** Foi observada uma performance inferior em ambos os grupos de pacientes com transtorno bipolar. As dificuldades cognitivas encontradas apontam para um prejuízo global no funcionamento cognitivo, independente da presença de sintomas, sugerindo estabilidade ou cronicidade dos déficits cognitivos.

**Descritores:** Transtorno do humor bipolar, cognição, neuropsicologia, memória, atenção.

**Financiamento:** O autor recebe bolsa de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (n. 92969856/0001-98).

## Introdução

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) é uma doença comum que atinge cerca de 1% da população, podendo essa prevalência aumentar de acordo com os critérios diagnósticos utilizados em cada estudo<sup>1</sup>. Caracteriza-se por episódios de mania, depressão, bem como por episódios mistos. Estudos longitudinais, entretanto, demonstram a predominância dos estados de depressão em relação aos estados de hipomania e mania.<sup>2-4</sup> Em seu estudo, Paykel e cols.<sup>5</sup> demonstraram que os sintomas depressivos estão três vezes mais presentes que os sintomas maníacos.

Alguns dos fatores que indicam a gravidade do transtorno são as baixas taxas de remissão,<sup>6</sup> as elevadas taxas de suicídio,<sup>7</sup> o alto número de comorbidades clínicas<sup>8</sup> e psiquiátricas.<sup>9,10</sup> Existem, ainda, evidências da amplitude que o prejuízo funcional pode acarretar aos pacientes com THB. Estudos apontam para a diminuição da capacidade psicossocial e ocupacional,<sup>4,11-13</sup> prejuízo nos relacionamentos interpessoais,<sup>14,15</sup> diminuição da qualidade de vida<sup>16,17</sup> e prejuízo cognitivo.<sup>18,19</sup>

Um grande esforço tem sido despendido pelos pesquisadores para compreender o prejuízo cognitivo que estes pacientes sofrem. Hoje, existem evidências suficientes para acreditar-se que esses pacientes apresentam deterioro cognitivo tanto em fases agudas como em períodos de eutimia. Estudos prévios demonstram que pacientes eutímicos apresentam pior performance nas medidas de aprendizagem e memória verbal, função executiva e coordenação motora.<sup>20-22</sup> Ainda, fatores clínicos, como o tempo de evolução da doença, número de episódios

prévios, número de hospitalizações e número de tentativas de suicídio que parecem estar relacionados a um maior prejuízo cognitivo.<sup>21,23.</sup>

A importância do estudo da cognição, neste grupo de pacientes, vem do impacto que o prejuízo cognitivo acarreta ao funcionamento global dos mesmos. Cerca de 30% a 50% dos pacientes com THB apresentam significativo prejuízo social que parece estar relacionado a persistentes déficits cognitivos.<sup>24,25</sup> Especificamente, dificuldades de memória e de aprendizado, assim como a diminuição da função executiva parecem estar relacionados com o baixo funcionamento psicossocial experimentado pelos pacientes, ainda quando em remissão.<sup>26,27</sup>

Dentro do nosso conhecimento, inexistem estudos em amostras brasileiras para avaliar se este deterioro cognitivo apresenta-se da mesma forma. Assim, este estudo tem como objetivo identificar o desempenho cognitivo de pacientes com THB, em fases de depressão e eutímia, em comparação a sujeitos controles. Acredita-se que os pacientes bipolares deprimidos apresentarão performance inferior, seguidos dos bipolares eutímicos, em relação aos controles.

## **Método**

### **Sujeitos**

Este é um estudo transversal, e os pacientes participantes foram recrutados no Programa de Tratamento do Transtorno do Humor Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes foram diagnosticados por pesquisadores treinados, por meio da Entrevista Clínica Estruturada do DSM IV.<sup>28</sup> A presença de sintomas de depressão e mania foi mensurada, empregando-se as escalas Hamilton



Depressão – HAM-D<sup>29</sup> e Young Mania – YMRS.<sup>30</sup> Um total de 93 pacientes foram avaliados, inicialmente, para participar do estudo. No entanto, 1 (um) foi excluído por ter realizado eletroconvulsoterapia (ECT) há menos de seis meses, 6 (seis) por terem história de uso abusivo de álcool ou drogas há menos de 6 meses, 6 (seis) por história prévia de doença neurológica, 8 (oito) por apresentarem sintomas hipomaníacos no momento da avaliação e 6 (seis) por serem analfabetos. Finalmente, 32 pacientes com sintomas depressivos presentes, com escores maiores ou iguais a 8 na HAM-D<sup>31</sup>, 34 pacientes eutímicos, com escore menor que 8 na HAM-D e escore menor que 10 na YMRS<sup>32</sup> foram recrutados a participar deste estudo. Vinte e oito controles saudáveis, sem história de doença psiquiátrica, diagnosticada pela Entrevista Clínica Estruturada do DSM IV ou neurológica, foram recrutados. Certificou-se que os sujeitos saudáveis não tinham familiar de primeiro grau com THB. A amostra de controles saudáveis foi realizada por conveniência. Todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após todos os procedimentos terem sido explicados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital (Projeto 03-186).

### **Avaliação Cognitiva**

Após uma revisão na literatura, foi escolhida a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – Terceira Edição – WAIS III<sup>33</sup> como instrumento de avaliação psicológica a ser utilizado. Foi empregado como critério de escolha que o teste já tivesse sido amplamente utilizado em trabalhos de avaliação neuropsicológica em pacientes psiquiátricos<sup>18,19,21,23</sup> e que fosse capaz de avaliar diferentes habilidades cognitivas. Toda a avaliação cognitiva foi administrada segundo as instruções do manual de aplicação, tendo sido feita por psicólogos ou

estudantes de psicologia, previamente treinados; em ambiente silencioso. Os subtestes do WAIS III<sup>33</sup> aplicados foram:

- a) Qi pré-mórbido estimado: vocabulário;
- b) Área verbal: semelhanças, aritmética, dígitos, informação, compreensão, seqüência de números e letras;
- c) Área executiva: completar figuras, códigos, cubos, raciocínio matricial, arranjo de figuras, procurar símbolos;

Foram calculados os índices Fatoriais de Organização Perceptual, Índice de memória operacional, Índice de velocidade de processamento e QI de Execução, abaixo descritos. Não foram realizados os cálculos do domínio verbal pela necessidade de a análise estatística ser controlada para QI pré-mórbido, o que inviabiliza a realização dos mesmos:

- a) Índice Fatorial de Organização Perceptual: completar figuras, semelhanças, informação;
- b) Índice Fatorial de Memória Operacional: aritmética, dígitos, seqüência de números e letras;
- c) Índice de Velocidade de Processamento da informação: códigos, procurar símbolos;
- d) QI de Execução: completar figuras, códigos, cubos, raciocínio matricial, arranjo de figuras, procurar símbolos.

## **Análise Estatística**

Foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 12 para realizar as análises estatísticas. O teste Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para testar a normalidade.

As características clínicas e demográficas dos três grupos (com sintomas depressivos, eutímicos e controles) foram analisadas, utilizando uma análise de variância (ANOVA), o teste quiquadrado ou Fisher quando apropriado. Os três grupos foram comparados quanto à sua performance nos testes cognitivos por uma análise multivariada de variância (MANOVA). Inteligência pré-morbida estimada e idade foram as co-variáveis e os três grupos de pacientes o fator principal. Em relação aos índices fatoriais e ao QI de execução, foi realizada uma análise de variância com as mesmas co-variáveis e fator principal utilizados anteriormente na MANOVA. Uma análise *post hoc*, com o teste de Tukey, foi realizada quando foram encontradas diferenças estatísticas, sendo consideradas significativas as diferenças inferiores a  $p < 0.05$ . O tamanho de efeito foi calculado para encontrar as diferenças entre os grupos em termos de desvios-padrão.

## **Resultados**

### **Variáveis clínicas e demográficas**

As variáveis clínicas e demográficas estão apresentadas na Tabela 1. Foi identificado que os grupos diferiam estatisticamente quanto à idade, QI pré-mórbido e sexo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação aos anos completos de estudo entre pacientes e controles. Não houve diferença quanto ao tempo de evolução da doença, presença de psicose ao longo da vida e

medicações em uso entre o grupo de eutímicos e o de deprimidos. Com relação à presença de sintomas depressivos, avaliados através da HAM-D, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes. Os grupos de pacientes diferiram em relação à presença de sintomas maníacos avaliados através da YMRS, entretanto o escore mais elevado obtido não caracterizou episódio hipomaníaco.

### **Variáveis Cognitivas**

O desempenho cognitivo, nos subtestes do WAIS III, dos grupos de pacientes com sintomas depressivos, eutímicos e controles estão apresentados na Tabela 2. Os resultados demonstram que a presença de prejuízo cognitivo, independente da presença de sintomas depressivos, idade e QI pré-mórbido. Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes (com sintomas depressivos e eutímicos) na performance dos subtestes.

Em oito dos doze subtestes avaliados, os pacientes apresentaram desempenho significativamente inferior ( $p < 0.005$ ) em relação aos controles. Considerando o tamanho de efeito, é possível dizer que, entre o grupo de pacientes eutímicos e controles, existe uma moderada diferença no subteste Raciocínio Matricial. Com relação ao tamanho de efeito entre o grupo de pacientes com sintomas depressivos e controles, pode-se dizer que há uma moderada diferença em relação aos subtestes Semelhanças, Aritmética, Compreensão, Seqüência de números e letras, Códigos e Cubos.

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados dos Índices Fatoriais e QI de execução. Da mesma forma, ambos os grupos de pacientes obtiveram medidas

significativamente inferiores ( $p < 0.05$ ) em relação ao grupo controle, não havendo diferença significativa entre os grupos de pacientes. Considerando o tamanho de efeito, é possível dizer que, entre o grupo de pacientes com sintomas depressivos e os controles, assim como entre os grupos de pacientes eutímicos e controles, há uma moderada diferença nos Índices de Organização Perceptual, Memória Operacional, Velocidade de Processamento e QI de execução.

## **Discussão**

Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo que buscou avaliar o funcionamento cognitivo global em pacientes bipolares na América do Sul. Em um estudo prévio Rocca,<sup>34</sup> realizou-se uma análise similar, entretanto a avaliação foi focada nas funções executivas.

Conforme o esperado, ambos os grupos de pacientes – com sintomas depressivos e eutímicos – apresentaram pior desempenho cognitivo nas áreas verbal e executiva, medidas pelo WAIS III,<sup>33</sup> em relação ao grupo controle. Não foi observada diferença no desempenho cognitivo entre o grupo de pacientes bipolares deprimidos e eutímicos. Isto talvez se deva ao fato de que as características clínicas e sociodemográficas entre os dois grupos não diferiram quanto aos fatores que caracterizam a gravidade da doença, tais como tempo de evolução da doença, a presença de psicose ao longo da vida e medicações utilizadas. Outra possível explicação é que o tamanho da amostra não tenha poder para demonstrar essa diferença, tendo em vista que o cálculo amostral foi realizado buscando uma diferença entre eutímicos e controles. Os resultados obtidos nessa pesquisa, no entanto são congruentes como a maioria dos estudos<sup>20,22,35,36</sup> que apontam para a

presença do prejuízo independente da sintomatologia, caracterizando um real dano neuropsicológico sofrido. Além disso, notou-se uma aparente inferior performance na amostra trabalhada quando comparada a amostras européias e americanas. É possível que a diferença encontrada esteja relacionada à realidade socioeconômica que caracteriza o Brasil. Diferente da maioria dos estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa que, segundo o Relatório de Desenvolvimento Humano, publicado em 2006, pela Organização das Nações Unidas (ONU)<sup>37</sup>, se caracterizam por serem países com alto nível de desenvolvimento, a amostra deste estudo representa dados de um país com índice de desenvolvimento médio, devendo, portanto, essas diferenças serem levadas em consideração.

Há divergência acerca do que cada instrumento se propõe a avaliar, bem como se as funções atencionais e mnêmicas fazem parte das funções executivas ou verbais. Optou-se, neste trabalho, por seguir a orientação descrita no manual do WAIS III.<sup>33</sup>

Com relação à área verbal da cognição, tanto os pacientes deprimidos como os eufímicos obtiveram escores estatisticamente inferiores em relação aos controles em três dos seis subtestes aplicados. Os principais achados foram nas medidas sensíveis a prejuízo na atenção e memória operacional (dígitos, seqüência de números e letras, aritmética). Além disso, o Índice de Memória Operacional dos pacientes também foi menor nos pacientes que nos controles. O prejuízo na atenção já foi descrito em outros estudos.<sup>32,38</sup> Martinez-Arán e cols.,<sup>26</sup> em um estudo com pacientes bipolares tipo I e II, eufímicos, encontraram prejuízo na atenção, avaliada pelo subteste dígitos do WAIS e do *Trail Making Test*. Thompson e cols.,<sup>19</sup> utilizando diversos instrumentos de avaliação, entre eles o dígitos ordem inversa, verificaram que os pacientes lembraram um número menor de dígitos em relação aos controles.

A atenção é a base de todos os processos cognitivos e, quando alterada, contribui para modificações em outras funções como habilidade psicomotora, aprendizagem, memória e função executiva.<sup>39</sup>

Diversos são os achados que apontam para o prejuízo na memória no estudo da cognição de pacientes bipolares.<sup>40,41</sup> Diferentes estudos, utilizando o teste *California Verbal Learning*, encontraram prejuízo na memória verbal tanto em pacientes sintomáticos como em eutímicos.<sup>18,21</sup> Da mesma forma, estudos apontam para a diminuição da memória de trabalho avaliada através do Dígitos.<sup>19,21</sup> Finalmente, parece que os déficits de memória afetam o funcionamento dos pacientes. Em um recente estudo, foi demonstrado que pacientes eutímicos, com baixo grau de funcionamento (GAF<60), apresentavam piores resultados nos testes de memória que aqueles com alto grau de funcionamento, sugerindo que dificuldades de guardar e lembrar informações pode representar um problema no funcionamento ocupacional e interpessoal destes indivíduos.<sup>26</sup>

Na área executiva, relacionada a operações que visam ao controle e à regulação do processamento da informação no cérebro,<sup>42</sup> os pacientes apresentaram performance inferior em relação aos controles. Além disso, os pacientes apresentaram as medidas de Índice Fatorial de Organização Perceptual, Índice de Velocidade de Processamento da Informação e QI de execução inferior aos controles, confirmando esse achado.

Os achados em relação ao prejuízo nas funções executivas são as maiores evidências no estudo da cognição de pacientes bipolares.<sup>23,27,43</sup> Zubieta e cols.,<sup>20</sup> em um estudo com bipolares eutímicos e controles, empregando o *Wisconsin Card Sort Test - WCST*, como medida de função executiva, verificaram que os pacientes

obtinham um número de respostas corretas menor e mais erros perseverativos em relação aos controles. Em um outro estudo, realizado na Índia, com pacientes bipolares eutímicos e controles, foi encontrado um pior desempenho nas provas executivas em relação aos controles.<sup>27</sup> Esse achado vem de encontro ao deste trabalho, corroborando com a idéia de que, apesar das questões culturais que possam estar envolvidas, o prejuízo cognitivo que acomete os pacientes bipolares está presente em diferentes culturas, independente da sintomatologia, caracterizando como traço da doença. Robinson e cols.,<sup>22</sup> em uma metanálise, discutiram a importância de se buscar um entendimento acerca da relação existente entre a função executiva e a memória. Segundo os autores, é possível que o prejuízo na função executiva cause deficiência nos processos de codificação e recuperação. Ao mesmo tempo, a memória é baseada em tarefas que envolvem estratégias de organização, e é especialmente sensível à disfunção executiva. Além disso, acredita-se que as disfunções executivas possam ser preditoras de pior funcionamento psicossocial.<sup>31</sup>

Embora não tenha sido possível avaliar o efeito dos fatores clínicos sobre a cognição, uma série de estudos prévios tem estudado esse tema. Dados sugerem que a extensão do déficit estaria relacionada à severidade dos sintomas durante as fases ativas da doença ou ao cumulativo efeito dos repetidos episódios de mania e depressão, principalmente a presença de psicose.<sup>20</sup> Martinez-Arán e cols.<sup>21</sup> verificaram que o tempo de evolução da doença, número de episódios maníacos, hospitalizações e tentativas de suicídio estavam associados a um pior desempenho cognitivo. Ainda, a baixa performance na função executiva, determinada pelo WCST, parece estar correlacionada com o número de episódios de depressão e mania.<sup>20</sup> Por outro lado, Selva e cols.,<sup>35</sup> comparando bipolares com e sem história prévia de



psicose, não encontraram diferença na avaliação cognitiva realizada. Acreditamos que deva existir associação entre os fatores de pior prognóstico e o desempenho cognitivo, entretanto ainda não está claro de que maneira isso ocorre e quais os principais fatores que podem influenciar o declínio da cognição, sendo necessária uma maior investigação.

É importante salientar que esses dados são limitados em diferentes aspectos. Todos os pacientes estavam em uso de medicação, e a maior parte deles com mais de uma medicação. No entanto, em um recente estudo, comparando bipolares eutímicos em monoterapia, com lítio ou valproato, ambos os grupos tiveram um pior desempenho em relação aos controles, principalmente, nas provas de memória o que sugere que as duas medicações influenciam a memória imediata verbal de maneira similar ou, ainda, que o déficit cognitivo seja intrínseco ao THB.<sup>36</sup> Futuros estudos com pacientes não medicados são necessários. Outro fato que não deve ser desconsiderado é que a amostra analisada foi coletada em um centro de referência, no Brasil, onde, provavelmente, há uma grande concentração de casos graves.

## **Conclusão**

Foi observada uma performance inferior tanto na área verbal como na área de execução nos grupos de pacientes bipolares deprimidos e eutímicos em relação aos controles, sugerindo estabilidade ou cronicidade dos déficits cognitivos. Este estudo permitiu confirmar que, assim como os dados encontrados em outros países, esta amostra, pertencente à América do Sul, apresenta resultados que apontam na mesma direção. Dessa forma, baseando-se nesses achados iniciais, é possível desenvolver estudos mais específicos, como correlações com fatores clínicos,

funcionalidade, marcadores neurobiológicos e neuroimagem. Por fim, pesquisas adicionais precisam ser desenvolvidas para esclarecer se o dano cognitivo piora ou se mantém com o passar dos anos, sendo necessárias pesquisas longitudinais. Além disso, seria importante avaliar se os pacientes bipolares se beneficiariam de reabilitação, abordagem já desenvolvida com outros transtornos.

## Referências

1. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J. Affect. Disord.* 2003;7:123-31.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:530-7.
3. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar disord.* 2004;6:530-9.
4. Calabrese JR, Hirschfeld RMA, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(11):1499-504.
5. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189:118-23.
6. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of low prevalence (psychotic) disorders. *Bipolar disord.* 2005;7:326-37.
7. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr.* 2006;11(6):465-71.
8. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjawani G, Bouffard B, Bottas A, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv.* 2006;57(8):1140-4.
9. Freeman MP, Freeman SA, McElory SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord.* 2002;68:1-23.

10. Bauer MS, Altchuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2005;85:301-15.
11. Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Zhang H-W, Ketter T, Rudofer MV, Wisniewski SR, Thase ME, Calabrese J, Sachs GS. Demographic and diagnostic characteristics of first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar disord.* 2004;6:460-9.
12. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (psychotic) Disorders. *Bipolar disord.* 2005;7:326-37.
13. Rosa AR, Franco C, Martíñez-Arán, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychosomatic Psychoterapic* [in press].
14. Dore G, Romans SE. Impact of bipolar affective disorder on family and partners. *J Affect Disord.* 2001;67:47-58.
15. Lam D, Donaldson C, Brown Y, Malliaris Y. Burden and marital and sexual satisfaction in the partners of bipolar patients. *Bipolar disord.* 2005;7:431-40.
16. Deep CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(2):215-21.
17. Michalak EE, Yatham LN, Kolesar S, Lam RW. Bipolar disorder and quality of life: a patient-centered perspective. *Qual Life Res.* 2006;15:25-37.
18. Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol psychiatry.* 2004;56:560-9.
19. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier N, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 2005;186:32-40.
20. Zubieta J, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani B. Cognitive function in euthymic bipolar I Disorder. *Psychiatry Res.* 2001;102:9-20.
21. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moresno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic status in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):262-70.
22. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93:105-15.

23. Frangou S, Donaldson S, Hadjulic M, Landau S, Goldstein. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and clinical correlates. *Biol psychiatry*. 2005;58:859-64.
24. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatric Quarterly*. 2000;71(4):309-29.
25. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RHI. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services*. 2004;55:54-8.
26. Martínez-Arán A, Vita E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, González-Pinto A, Daban C, Álvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorder*. 2007;9:103-13.
27. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;188:366-73.
28. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale and description. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(8):624-9.
29. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:56-62.
30. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
31. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea MS, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:254-9.
32. Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2005;11:49-57.
33. WECHLER D. Escala de inteligência para adultos Manual Técnico. Tradução de Maria Cecília de Vilhena Moraes e Silva. 3ª ed. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo; 2004.
34. Rocca CCA. Controlled study of executive functions in bipolar disorder [dissertation] São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2006.
35. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatry Res*. 2007;41:265-72.

36. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugeu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar disord.* 2007;9(1):136-44.
37. PNUD. Relatório de Desenvolvimento Humano 2006. [Acesso em: 2007 jul.] Disponível em: <http://www.pnud.org.br/arquivos/rdh/rdh2005/rdh2005>.
38. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;180:313-19.
39. Martinez-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;69:2-18.
40. Basso MR, Lowery N, Neel J, Purdie R, Bornstein RA. Neuropsychological impairment among manic, depresses, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology.* 2002;16(1):84-91.
41. Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SCR, Simmons A, Giles N, Lloyd AJ, Harrison CL, Seal M, Murray RM, Ferrier IN, Young AH, Curtis VA. A functional MRI study of work memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar disord.* 2004;6:550-64.
42. Santos FH. Funções executivas. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, editors. *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p. 125-34.
43. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 1999;175(9):246-51.

TABELA 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes bipolares com sintomas depressivos, eutímicos e controles

Características	Pacientes com sintomas depressivos (N=32)		Pacientes eutímicos (N=34)		Controles (N=28)		ANOVA	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	F	df
Idade (anos)	45,2	10,5	42,3	13,1	35,1	14,1	4,99*	2,93
Anos de estudo	10,5	3,9	10,6	3,4	12,2	3,0	2,17	2,93
QI pré-mórbido	85,5	9,4	87,4	10,2	98,6	14,6	11,50***	2,93
Escore na Escala Hamilton Depressão	15,5	5,5	3,9	2,9			118,51***	1,64
Escore na Escala Young Mania	4,3	2,2	1,8	2,3			19,62***	1,64
Tempo de evolução da doença	19,84	11,88	15,44	10,67			2,52	1,64
	N	%	N	%	N	%	X <sup>2</sup>	df
Sexo								
Masculino	4	12,5	14	41,2	16	57,1	13,47**	2,2
Feminino	28	87,5	20	58,8	12	42,9		
THB – tipo								
THB I	30	93,8	32	94,1			0,004 <sup>a</sup>	1,1
THB II	2	6,2	2	5,9				
Presença de psicose								
Sim	22	68,8	21	61,8			0,35	1,1
Não	10	31,2	13	38,2				
Medicação								
Estabilizador								
Sim	30	93,8	31	91,2			0,001 <sup>a</sup>	1,1
Não	2	6,2	3	8,8				
Antipsicótico típico								
Sim	11	34,4	6	17,6			2,2	1,1
Não	21	65,6	28	82,4				
Antipsicótico atípico								
Sim	14	43,8	12	35,3			0,37	1,1
Não	18	56,2	22	64,7				
Antidepressivo								
Sim	5	15,6	7	20,6			0,34	1,1
Não	27	84,4	27	79,4				
Benzodiazepínico								
Sim	5	15,6	11	32,4			2,75	1,1
Não	27	84,4	23	67,6				

\* p&lt;0,05    \*\* p&lt;0,01    \*\*\*p&lt;0,001

<sup>a</sup> Fisher

TABELA 2. Desempenho cognitivo nos subtestes do WAIS III dos pacientes bipolares com sintomas depressivos, eutímicos e controles

Subteste	Pacientes com sintomas depressivos (N=32)		Pacientes eutímicos (N=34)		Controles (N=28)		MANOVA <sup>a</sup>			Conhen's d		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	F (df= 2,93)	p	Tukey Post hoc Test <sup>b</sup>	Av.B	Bv.C	Av.C
<b>Área verbal (WAIS III)</b>												
Semelhanças	7,7	3,5	7,9	3,3	12,4	4,5	2,36	0,1		0,03	0,49	0,50
Aritmética	5,72	2,1	6,9	2,2	9,5	3,4	5,64	0,01*	A,B<C	0,27	0,41	0,56
Dígitos	5,8	2,2	6,1	1,6	9,0	3,6	4,36	0,02*	A,B<C	0,08	0,46	0,47
Informação	6,6	2,6	6,9	2,9	9,9	4,3	0,58	0,56		0,05	0,38	0,42
Compreensão	6,9	2,8	7,3	3,0	11,0	3,7	2,87	0,06		0,07	0,48	0,52
Seqüência de números-letras	6,0	2,5	6,4	2,3	9,8	3,7	4,07	0,02*	A,B<C	0,08	0,48	0,52
<b>Área executiva (WAIS III)</b>												
Completar figuras	5,4	2,1	5,8	2,2	8,9	3,9	3,77	0,03*	A,B<C	0,09	0,44	0,49
Códigos	4,8	1,7	5,8	2,2	8,6	2,9	9,11	<0,001*	A,B<C	0,25	0,48	0,62
Cubos	6,2	2,4	7,3	2,3	9,3	2,3	3,46	0,04*	A,B<C	0,23	0,40	0,55
Raciocínio Matricial	7,9	2,5	7,6	2,2	11,1	3,1	5,35	0,01*	A,B<C	0,06	0,55	0,49
Arranjo de figuras	6,6	2,2	6,5	1,9	9,0	3,8	1,39	0,25		0,02	0,38	0,36
Procurar símbolos	6,4	2,3	6,6	2,6	9,0	2,5	4,04	0,02*	A,B<C	0,04	0,43	0,48

<sup>a</sup> Com controle para QI pré-mórbido, mensurado através do subteste Vocabulário do WAIS III, e idade.

<sup>b</sup> estatisticamente significativo (p<0.05)

A= Pacientes com sintomas depressivos, B= Pacientes eutímicos, C= Controles

TABELA 3. Índices Fatoriais e QI de Execução dos pacientes bipolares com sintomas depressivos, eufímicos e controles

Medidas	Pacientes com sintomas depressivos (N=32)		Pacientes eufímicos (N=34)		Controles (N=28)		Anova <sup>a</sup>			Conhen's d		
	Média	DP	Média	DP	Média	SD	F (df= 2,93)	p	Tukey Post hoc test <sup>b</sup>	Av.B	Bv.C	Av.C
Índice de organização perceptual	79,2	11,1	80,5	10,6	98,1	15,4	6,57	0,002**	A,B<C	0,06	0,55	0,58
Índice de memória operacional	74,0	9,6	77,5	10,3	95,5	19,1	7,41	0,001**	A,B<C	0,17	0,51	0,58
Índice de velocidade de processamento	77,1	8,5	79,5	10,1	93,4	12,8	8,38	<0,001***	A,B<C	0,13	0,52	0,60
QI de execução	76,3	10,1	77,8	9,8	95,6	16,2	7,87	0,001**	A,B<C	0,08	0,55	0,58

<sup>a</sup> Com controle para QI pré-mórbido, mensurado através do subteste Vocabulário do WAIS III, e idade.

<sup>b</sup> estatisticamente significativo (p<0.05)

A= Pacientes com sintomas depressivos, B= Pacientes eufímicos, C= Controles



## 7 CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou avaliar o funcionamento cognitivo global em pacientes bipolares comparados a sujeitos sem patologia psiquiátrica, assim como o desempenho dos pacientes com sintomas depressivos e eutímicos. Dentro de nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a respeito desse assunto realizado na América do Sul.

Como resultado, foi evidenciado um amplo e importante prejuízo das funções cognitivas em ambos os grupos de pacientes – com sintomas depressivos e eutímicos –, não havendo diferença entre os mesmos.

É possível que, diferentemente, de alguns trabalhos que evidenciam um prejuízo acentuado em pacientes deprimidos em relação a controles, nossos resultados sejam reflexo de uma amostra composta por pacientes crônicos, com a doença estabelecida a longo prazo, pertencentes a um centro de tratamento de referência no nosso Estado, existindo, portanto, pouca diferença entre os grupos, inclusive com relação às variáveis clínicas descritas no presente estudo. Entretanto, esse fato pode ser também uma contribuição no entendimento do funcionamento cognitivo em uma amostra grave, demonstrando o impacto que a doença acarreta no paciente nos alertando sobre a necessidade de intervenções precoces para evitar tal repercussão.

Outro fator que possibilita refletirmos corresponde à dúvida sobre a existência de um real período de eutimia no THB. O que os estudos definem como eutimia corresponde a medidas realizadas através de escalas que, talvez, não tenham o

poder de definir, de fato, que o paciente esteja livre de sintomas naquele período. Nós acreditamos que, dificilmente, exista um período em que os pacientes estejam completamente assintomáticos, podendo, dessa forma, os sintomas que persistem estarem associados a um prejuízo cognitivo permanente.

Nossa amostra apresentou uma performance inferior, tanto na área verbal como na área executiva da cognição, sendo os achados desta última mais evidentes. Entre os subtestes que avaliam a área verbal, os principais danos encontrados foram com relação à memória operacional e à atenção. Na área executiva, todos os subtestes, com exceção de um, apresentaram-se diminuídos. Esses resultados estão de acordo com os descritos na literatura nos quais os principais danos encontrados correspondem à memória verbal e às funções executivas.

Nosso estudo utilizou um instrumento de avaliação amplamente descrito e, também, utilizado em estudos internacionais. Apesar disso, este instrumento se caracteriza por ser sensível a alterações cognitivas, entretanto não apresenta propriedades específicas. Dessa forma, não é possível fazer inferências somente a partir desse estudo, a respeito de alterações específicas das áreas cognitivas, sendo possível apenas confirmar a presença de danos.

De longa data, reconhece-se a presença de alterações cognitivas nos pacientes bipolares, todavia a ciência da neuropsicologia ainda é bastante “jovem” em comparação a outras áreas do conhecimento científico, principalmente na investigação do THB. Apesar disso, estudos estão, aos poucos, conseguindo descrever os prejuízos cognitivos, bem como encontrar associações entre os

mesmos e os fatores de mau prognóstico da doença e marcadores biológicos, mas é preciso cautela ao fazer correlações com alterações em áreas anatômicas.

Dessa forma, o presente estudo tem como principal função dar início a esta linha de pesquisa em nosso meio, abrindo perspectivas para desenvolver outros trabalhos. Além disso, é preciso, ainda, entender se o dano cognitivo demonstrado nos estudos tem como característica manter-se estável ou piorar com o curso da doença e, ainda, se essa população de pacientes beneficiar-se-ia de intervenções como a reabilitação neuropsicológica.