

Avaliação Neuropsicológica na Perturbação Bipolar: Neurocognição, Cognição Social e Funcionamento em Doentes Bipolares Eutímicos.



Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação
da Universidade de Coimbra

Maria Salomé de Oliveira Mendes Caldeira
Coimbra - 2012



Avaliação Neuropsicológica na Perturbação Bipolar: Neurocognição, Cognição Social e Funcionamento em Doentes Bipolares Eutímicos.

Dissertação de Doutoramento em Psicologia, área de especialização em Avaliação Psicológica, apresentada à Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra e realizada sob orientação do Professor Doutor Mário Manuel Rodrigues Simões (Professor Catedrático da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra) e co-orientação do Professor Doutor Manuel João Rodrigues Quartilho (Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra), no âmbito de uma Bolsa de Doutoramento atribuída pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (referência: SFRH/BD/24454/2005). Co-financiamento do POPH/FSE.

Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação
da Universidade de Coimbra

Maria Salomé de Oliveira Mendes Caldeira
Coimbra - 2012



*Ao Afonso e ao Vítor,
Pelo sentido e esperança que trazem ao futuro...*

AGRADECIMENTOS

A tarefa de transformar em palavras o trabalho de muitos meses é, em si própria, uma tarefa solitária, de reflexão e recolhimento. Finda esta etapa, não poderia deixar de expressar o meu mais profundo agradecimento a todas as pessoas cujo contributo e/ou presença, de uma ou de outra forma, se mostrou indispensável à realização de todas as actividades inerentes ao projecto de investigação que aqui se encontra descrito.

A redacção desta tese não constitui um ponto final nas actividades desta investigação. Trata-se de uma etapa cumprida no domínio de um amplo interesse nesta área científica. Agora, o caminho é o mesmo, os objectivos é que mudam!

Ao Professor Doutor Mário R. Simões, pela sua disponibilidade e dedicação, pelos ensinamentos, pelo exemplo de profissionalismo e pelo incansável empenho na orientação desta tese,

Ao Professor Doutor Manuel João Quartilho, pela atenção, pelo interesse e disponibilidade na co-orientação deste trabalho,

Ao Dr. Tiago Santos e ao Dr. Nuno Madeira, pelo empenho, pela cuidadosa revisão, pelos ensinamentos e pelas sugestões que claramente contribuíram para melhorar a compreensibilidade deste trabalho,

Aos profissionais do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, e muito particularmente à Dr.^a Ana Cabral, ao Dr. António Reis Marques, ao Dr. Horácio Firmino, ao Dr. Nuno Madeira, à Dr.^a Susan Santo e à Dr.^a Zulmira Santos, pelo auxílio na sinalização dos doentes e pelo exemplo de competência e dedicação,

Ao Carlos Costa, à Dr.^a Lígia Fonseca, à Margarida Viana, à Milai e à Ana Cabral pela amizade, pelos momentos de partilha e pela motivação em cada momento,

Às minhas queridas amigas Mariana Marques e Berta Maia, pelo exemplo de profissionalismo e de empenho na prossecução de um objectivo e, sobretudo, pela profunda amizade que nos une,

Aos profissionais do Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital Infante D. Pedro, Aveiro, e muito particularmente aos elementos da Equipa de Saúde Mental Comunitária, Enf. Prazeres Santos, Enf. Ondina Matos e Filipa Tróia, pela oportunidade de aprendizagem e pela possibilidade de desenvolver um trabalho multidisciplinar,

Aos funcionários do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Médio Tejo - Tomar, muito especialmente ao Dr. António Carvalho, pela inestimável colaboração na sinalização dos doentes,

A todos os doentes e familiares com quem tive o privilégio de contactar, pela oportunidade de aprendizagem e pela confiança sempre depositada no meu trabalho,

A todas as pessoas que se disponibilizaram a integrar a amostra controlo deste trabalho,

À Ana Torres, à Cristiana, à Lena e à Sara, queridas amigas de sempre e para sempre, pelo seu interesse, confiança e encorajamento, pelo suporte que sempre me proporcionaram e pela sua compreensão em muitos momentos de ausência,

Ao meu querido cunhado Paulo Lima, pelo empenho e dedicação no design da capa deste trabalho,

Ao Vítor, companheiro de todos os momentos, pelo seu apoio incondicional, pelas horas de reflexão e pelos momentos de entusiasmo, pelo caminho que me ajudou a trilhar, por me ajudar a pensar e a desenvolver um sentido crítico, pelo suporte afectivo e pela importância que tem na minha vida,

A toda a minha família, particularmente aos meus pais e à minha irmã, Catarina, pela sua presença, compreensão e carinho incondicionais, pela base segura que sempre me proporcionaram, pelo seu exemplo de humildade e tolerância, pela oportunidade de crescimento e pela liberdade de escolha, pelo interesse com que acompanham o meu percurso académico e por terem sempre acreditado em mim,

Ao meu filho, Afonso, a minha maior fonte de inspiração.

A todos, o maior e mais profundo agradecimento!

Índice

| | |
|--|-----------|
| Resumo..... | 5 |
| Abstract..... | 8 |
| Introdução..... | 11 |
| CAPÍTULO 1 - Neurocognição na Perturbação Bipolar: Perfil de desempenho neuropsicológico e factores moderadores | |
| 1.1. Estudos Meta-Analíticos em doentes bipolares eutímicos..... | 18 |
| 1.1.1. Funcionamento Intelectual Geral..... | 20 |
| 1.1.2. Velocidade de Processamento..... | 21 |
| 1.1.3. Atenção Sustentada/Vigilância..... | 22 |
| 1.1.4. Memória de Trabalho..... | 23 |
| 1.1.5. Memória Verbal..... | 24 |
| 1.1.6. Memória Visual..... | 27 |
| 1.1.7. Capacidades Visuoespaciais..... | 27 |
| 1.1.8. Funções Executivas..... | 28 |
| 1.2. Bateria de Avaliação Neuropsicológica na Perturbação Bipolar (ISBD-BANC)..... | 34 |
| 1.3. Endofenótipos Cognitivos na Perturbação Bipolar..... | 37 |
| 1.4. Funções Neuropsicológicas e Curso da Doença Bipolar..... | 41 |
| 1.4.1. Episódios Maníacos..... | 42 |
| 1.4.2. Episódios Depressivos..... | 43 |
| 1.4.3. Número Total de Episódios..... | 43 |
| 1.4.4. Número de Hospitalizações..... | 43 |
| 1.4.5. Idade de Início..... | 44 |
| 1.4.6. Duração da Doença..... | 44 |
| 1.5. Efeito Moderador da Medicação..... | 46 |
| 1.5.1. Lítio..... | 47 |
| 1.5.2. Anticonvulsivantes..... | 48 |
| 1.5.3. Antipsicóticos..... | 49 |
| 1.5.4. Outros fármacos..... | 51 |
| 1.6. Marcadores neurocognitivos de psicose na Perturbação Bipolar..... | 52 |
| CAPÍTULO 2 - Cognição Social na Perturbação Bipolar | |
| 2.1. Cognição Social: Conceitos e Avaliação..... | 60 |
| 2.1.1. Processamento Emocional..... | 60 |
| 2.1.2. Percepção Social..... | 62 |
| 2.1.3. Conhecimento Social..... | 62 |
| 2.1.4. Atribuições Sociais..... | 63 |
| 2.1.5. Teoria da Mente (ToM)..... | 64 |

| | |
|--|------------|
| 2.2. Substrato Neural da Cognição Social | 65 |
| 2.2.1. Aquisição de valores e respostas socio-emocionais | 67 |
| 2.2.2. Reconhecimento e resposta aos estímulos socio-emocionais | 68 |
| 2.2.3. Inferência experiencial de estados mentais: Empatia | 70 |
| 2.2.4. Inferência simbólica de estados mentais: ToM | 71 |
| 2.2.5. Regulação emocional sensível ao contexto | 73 |
| 2.3. Estudos Empíricos da Cognição Social na Perturbação Bipolar | 76 |
| 2.3.1. Processamento Emocional..... | 77 |
| 2.3.2. Teoria da Mente (ToM) | 83 |
| 2.3.3. Empatia | 85 |
| 2.3.4. Tomada de Decisão Afectiva | 86 |
| CAPÍTULO 3 – Funcionalidade e relações com a Neurocognição e Cognição Social na Perturbação Bipolar | |
| 3.1. Recuperação funcional na Perturbação Bipolar | 92 |
| 3.2. Funcionalidade: Conceitos e Avaliação na Perturbação Bipolar..... | 95 |
| 3.2.1. Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde | 95 |
| 3.2.2. Instrumentos de avaliação da Funcionalidade na Perturbação Bipolar..... | 97 |
| 3.2.2.1. GAF e Funcionamento Psicossocial Global..... | 97 |
| 3.2.2.2. Outras medidas globais do Funcionamento Psicossocial | 98 |
| 3.2.2.3. Avaliação multidimensional: WHODAS-II..... | 99 |
| 3.2.2.4. Avaliação multidimensional: FAST | 100 |
| 3.3. Neurocognição e Funcionamento na Perturbação Bipolar: estudos empíricos..... | 101 |
| 3.4. Cognição Social e Funcionamento na Perturbação Bipolar: estudos empíricos..... | 109 |
| 3.5. Relações entre Neurocognição, Cognição Social e Funcionamento: achados na Esquizofrenia com possível aplicação na Perturbação Bipolar..... | 110 |
| 3.5.1. Dimensões funcionais | 110 |
| 3.5.2. Determinantes cognitivos das dimensões funcionais | 112 |
| 3.5.3. Cognição Social e Resultados Funcionais..... | 112 |
| 3.5.4. Moderadores ambientais das dimensões do funcionamento | 113 |
| CAPÍTULO 4 – Parte Empírica | |
| 4.1. Objectivos..... | 118 |
| 4.2. Hipóteses e Resultados Previstos | 119 |
| 4.3. Método: Procedimento e instrumentos utilizados..... | 120 |
| 4.3.1. Avaliação Diagnóstica | 121 |
| 4.3.2. Avaliação Psicopatológica..... | 121 |
| 4.3.3. Avaliação do Funcionamento..... | 121 |
| 4.3.4. Avaliação Neuropsicológica | 122 |

| | |
|---|------------|
| 4.4. Método: Amostra | 129 |
| 4.5. Método: Procedimento Estatístico..... | 131 |
| 4.6. Apresentação de Resultados..... | 132 |
| 4.6.1. Desempenho Neurocognitivo..... | 132 |
| 4.6.1.1. Velocidade de Processamento..... | 133 |
| 4.6.1.2. Atenção Sustentada / Vigilância..... | 134 |
| 4.6.1.3. Memória Episódica..... | 134 |
| 4.6.1.4. Funcionamento Executivo..... | 135 |
| 4.6.1.5. Memória de Trabalho..... | 136 |
| 4.6.1.6. Fluência Verbal..... | 137 |
| 4.6.1.7. Capacidades Visuoespaciais..... | 138 |
| 4.6.2. Processamento Emocional..... | 140 |
| 4.6.3. Comparação entre os doentes bipolares com e sem história de sintomatologia psicótica | 141 |
| 4.6.4. Relação entre as variáveis clínicas e o desempenho neurocognitivo na Perturbação Bipolar | 143 |
| 4.6.5. Relação entre as variáveis clínicas, desempenho neurocognitivo e processamento emocional na Perturbação Bipolar | 144 |
| 4.6.6. Funcionamento na Perturbação Bipolar: relações com variáveis neurocognitivas, do processamento emocional e clínicas | 145 |
| 4.6.6.1. Resultados Funcionais..... | 145 |
| 4.6.6.2. Análise Correlacional..... | 146 |
| 4.6.6.3. Previsão multivariada do resultado funcional..... | 150 |
| CAPÍTULO 5 – Discussão e Conclusões | |
| 5.1. Perfil de desempenho nas tarefas neurocognitivas | 153 |
| 5.2. Perfil de desempenho na tarefa de processamento emocional..... | 162 |
| 5.3. Relações entre neurocognição, processamento emocional e funcionalidade na Perturbação Bipolar | 167 |
| 5.4. Limitações e Contributos do Estudo | 177 |
| Referências..... | 181 |

Índice de Tabelas

| | | |
|------------------|---|------------|
| Tabela 1 | Divisão dos testes neuropsicológicos pelos diferentes domínios cognitivos | 128 |
| Tabela 2 | Características demográficas dos grupos experimentais e do grupo de controlo | 130 |
| Tabela 3 | Características clínicas dos grupos experimentais e do grupo de controlo | 131 |
| Tabela 4 | Velocidade de Processamento | 133 |
| Tabela 5 | Atenção Sustentada/Vigilância | 134 |
| Tabela 6 | Memória Episódica | 135 |
| Tabela 7 | Funcionamento Executivo | 136 |
| Tabela 8 | Memória Imediata e de Trabalho | 137 |
| Tabela 9 | Fluência Verbal | 137 |
| Tabela 10 | Capacidades Visuoespaciais | 138 |
| Tabela 11 | Processamento Emocional: Precisão | 140 |
| Tabela 12 | Processamento Emocional: Falsos Positivos | 141 |
| Tabela 13 | Características demográficas dos subgrupos de doentes bipolares com <i>versus</i> sem história de sintomas psicóticos | 142 |
| Tabela 14 | Desempenho neuropsicológico dos subgrupos de doentes bipolares com <i>versus</i> sem história de sintomas psicóticos | 142 |
| Tabela 15 | Correlação entre as variáveis clínicas e <i>scores</i> dos domínios neurocognitivos na Perturbação Bipolar | 143 |
| Tabela 16 | Correlação entre os domínios neurocognitivos e o processamento emocional na Perturbação Bipolar | 144 |
| Tabela 17 | Pontuações do grupo de doentes bipolares eutímicos nos instrumentos de avaliação do funcionamento | 146 |
| Tabela 18 | Correlação entre as medidas do funcionamento (EEASL e FAST) e os domínios neurocognitivos | 147 |
| Tabela 19 | Correlação entre as medidas do funcionamento (EEASL e FAST) e variáveis clínicas | 147 |
| Tabela 20 | Correlação entre as medidas do funcionamento (EEASL e FAST) e as medidas do processamento emocional | 148 |
| Tabela 21 | Correlação entre as medidas do funcionamento (WHODAS-II) e os domínios neurocognitivos | 149 |

Índice de Figuras

| | | |
|-----------------|---|------------|
| Figura 1 | Média dos <i>effect sizes</i> das Meta-Análises das diferenças de desempenho entre doentes bipolares eutímicos e indivíduos saudáveis | 34 |
| Figura 2 | Média dos <i>effect sizes</i> das Meta-Análises que compararam o desempenho neuropsicológico entre familiares em primeiro grau de doentes bipolares e controlos saudáveis | 41 |
| Figura 3 | <i>Effect Sizes</i> das medidas neurocognitivas nos doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia, em comparação com os controlos | 139 |
| Figura 4 | Relações entre variáveis clínicas, neurocognitivas, do processamento emocional e funcionais (FAST). Sumário das análises de regressão múltipla | 151 |

RESUMO

A Perturbação Bipolar foi classicamente conceptualizada como uma perturbação recorrente do humor, com completa recuperação sintomática e funcional entre os episódios. No entanto, vários estudos empíricos têm demonstrado que os doentes com Perturbação Bipolar apresentam algum grau de disfunção cognitiva, em vários domínios – memória verbal, funções executivas, atenção sustentada – evidente nos episódios agudos de alteração do humor e persistindo após recuperação, no estado eutímico. Além disso, as dificuldades funcionais, a nível ocupacional, social e residencial, persistem num número significativo de doentes, mesmo após a remissão sintomática. A presença de disfunção neurocognitiva e em diferentes dimensões da cognição social, durante o estado eutímico, pode ser um dos factores determinantes desta incapacidade funcional, tal como ocorre nos doentes com Esquizofrenia. Contudo são ainda poucos os estudos que comparam directamente o perfil de desempenho neurocognitivo e de processamento emocional de doentes com Perturbação Bipolar, em fase eutímica, com doentes com Esquizofrenia e que explorem as relações entre neurocognição, processamento emocional e funcionamento psicossocial, nas suas múltiplas dimensões, nesta população clínica.

O objectivo do presente estudo consiste na caracterização do perfil de desempenho em tarefas neurocognitivas e de processamento emocional, e das suas relações com o funcionamento, numa amostra de doentes bipolares eutímicos (n=50), em comparação com uma amostra de doentes com Esquizofrenia (n=50) e uma amostra de controlos normais (n=50). Pretende-se ainda, mais especificamente, dar resposta às seguintes questões: Existem défices neuropsicológicos independentes do estado clínico, na Perturbação Bipolar, que se mantenham em doentes bipolares eutímicos? Qual a natureza e magnitude dos défices neuropsicológicos nos doentes bipolares eutímicos? Quais os domínios cognitivos mais afectados? Existem diferenças no perfil de desempenho neurocognitivo entre a Perturbação Bipolar e a Esquizofrenia? Essas diferenças

são qualitativas ou quantitativas? Existem diferenças no desempenho, em tarefas de processamento emocional, entre doentes bipolares eutímicos, doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis? Qual a natureza e a magnitude dessas diferenças? Quais as relações entre as variáveis clínicas, as variáveis neurocognitivas e o processamento emocional com o funcionamento psicossocial na Perturbação Bipolar? Diferentes métodos de avaliação do funcionamento modificam as características dessas relações?

Os instrumentos utilizados na presente investigação podem ser divididos em instrumentos de avaliação diagnóstica (SCID I), de avaliação psicopatológica (*Hamilton Depression Rating Scale*, *Young Mania Rating Scale*), de avaliação funcional (*Escala de Avaliação da Actividade Social e Laboral*, *Disability Assessment Schedule II* e FAST) e avaliação neuropsicológica através de uma bateria de testes que avalia os seguintes domínios: funções executivas, memória verbal, memória visual, memória imediata e de trabalho, capacidades visuoespaciais e visuoconstrutivas, atenção sustentada e processamento emocional.

Dos resultados obtidos, verificou-se que os doentes bipolares eutímicos apresentavam uma disfunção neurocognitiva generalizada, com défices de maior magnitude nos domínios das funções executivas, memória verbal e memória visual, qualitativamente similar aos doentes com Esquizofrenia, apesar das diferenças em relação ao desempenho cognitivo dos controlos saudáveis ser quantitativamente de menor dimensão. A disfunção no reconhecimento emocional foi semelhante aos doentes com Esquizofrenia, em relação à capacidade global de identificação de emoções, mas os doentes bipolares eutímicos apresentaram uma disfunção de maior magnitude na emoção de medo, além de apresentarem uma diminuição da capacidade de identificação da repulsa e um enviesamento para falsas identificações da emoção de cólera.

Do estudo das relações entre a neurocognição, o processamento emocional e o funcionamento foi possível extrair um conjunto de achados significativos. Por um lado, os resultados obtidos com os diferentes instrumentos utilizados sugerem que a distinção entre diferentes dimensões do funcionamento, conceptualizada na investigação na Esquizofrenia, pode ser também útil na Perturbação Bipolar e que os instrumentos multidimensionais de

hetero-avaliação, como a FAST, apresentam vantagens em relação a instrumentos globais do funcionamento e de auto-avaliação. Os resultados do estudo também permitem considerar que o desempenho executivo tem um papel central, não só como factor preditivo do desempenho funcional e do processamento emocional, mas também como mediador da relação entre factores clínicos, como a cronicidade, e o funcionamento.

Tem sido discutida a possibilidade de utilizar medidas neuropsicológicas como endofenótipos da Perturbação Bipolar. Neste contexto, a clarificação das relações entre desempenho nas tarefas neurocognitivas e funcionamento social e ocupacional poderá contribuir para a definição de grupos específicos de doentes que possam beneficiar de programas de reabilitação funcional. Assim a avaliação neuropsicológica pode desempenhar um papel importante não só na investigação translacional nesta população clínica mas, também, como instrumento adjuvante, na criação de planos de intervenção que permitam apoiar a recuperação de pessoas com Perturbação Bipolar.

Palavras-chave: Perturbação Bipolar; Avaliação Neuropsicológica; Eutimia; Processamento Emocional; Funcionamento Psicossocial.

ABSTRACT

Bipolar Disorder has been classically conceptualized as a disorder of mood with a recurrent course and full symptomatic and functional recovery between episodes. However, several empirical studies have shown that patients with Bipolar Disorder have some degree of cognitive dysfunction in multiple domains - verbal memory, executive functions, sustained attention - evident in acute episodes of mood swings and after recovery, during euthymic state. Furthermore, for a significant number of patients, functional difficulties in occupational, social and residential areas persist even after remission of symptoms. The presence of neurocognitive and social cognition deficits during euthymic state can be one of the determining factors of this functional impairment, such as in patients with Schizophrenia. However, there are still few studies directly comparing the performance profile in neurocognitive and emotional processing tasks of euthymic bipolar patients with Schizophrenia patients, and exploring the relationships among neurocognition, emotional processing and the various dimensions of psychosocial functioning, in this clinical population.

The purpose of this study is to characterize the performance profile in neurocognitive and emotional processing tasks, and their relationships with psychosocial functioning, in a sample of euthymic bipolar patients (n = 50) compared to patients with Schizophrenia (n = 50) and normal controls (n = 50). The aim is to answer specifically the following questions: Are there neuropsychological deficits independent of clinical status in Bipolar Disorder, which remain in euthymic bipolar patients? What is the nature and magnitude of neuropsychological deficits in euthymic bipolar patients? Which are the most affected cognitive domains? Are there differences in the profile of neurocognitive performance between Bipolar Disorder and Schizophrenia? These differences are qualitative or quantitative? Are there differences in performance on tasks of emotional processing between euthymic bipolar patients, patients with Schizophrenia and healthy controls? What are the nature and magnitude of these

differences? What are the relationships between clinical, neurocognitive and emotional processing variables with psychosocial functioning in Bipolar Disorder? Can different methods of assessing functionality modify the characteristics of these relationships?

The instruments used in this research can be divided into diagnostic assessment (SCID I), psychopathological assessment (Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale), functional assessment (SOFAS, WHODAS II and FAST) and neuropsychological assessment through a battery of tests that evaluates the following domains: executive functions, verbal memory, visual memory, immediate memory and working, and visuospatial abilities, sustained attention and emotional processing.

From the results obtained it was found that euthymic bipolar patients showed a generalized neurocognitive dysfunction, with deficits of greater magnitude in executive functioning, verbal memory and visual memory, qualitatively similar to patients with schizophrenia, despite quantitatively smaller differences regarding cognitive performance of healthy controls. The dysfunction in emotional recognition was similar to patients with Schizophrenia, concerning the overall ability to identify emotions, but euthymic bipolar patients showed a greater magnitude of dysfunction in the emotion of fear. The latter also presented a diminished capacity of disgust identification and a bias for false recognitions of anger.

The study of the association between neurocognition, emotional processing and functioning showed a set of significant findings. The results obtained with different functional assessment instruments suggest that the distinction between different dimensions of functioning, as conceptualized in Schizophrenia research, can be also useful in Bipolar Disorder. In addition, the multidimensional assessment instruments rated by the clinician, like FAST, had advantages over global assessment and self-assessment instruments. The study results also support the view that executive functioning plays a central role, not only as a predictor of emotional processing and functional performance, but also as a mediator of the relationship between clinical factors, such as chronicity, and functionality.

Neuropsychology measures are candidates to endophenotypes of Bipolar Disorder. In this context, the clarification of the relationship between performance on neurocognitive tasks and social and occupational functioning may contribute to identification of specific groups of patients who may benefit from functional rehabilitation programs. Thus, neuropsychological assessment can play an important role not only in translational research in this clinical population but also as an adjuvant tool in order to create recovery support programs for people with Bipolar Disorder.

Keywords: Bipolar Disorder; Neuropsychological Assessment; Euthymia; Emotional Processing; Psychosocial Functioning.

INTRODUÇÃO

A avaliação neuropsicológica tem contribuído, nos últimos anos, para um aprofundamento do conhecimento dos processos cerebrais e psicológicos associados à vulnerabilidade, expressão e impacto funcional das perturbações psiquiátricas. Apesar da maioria das publicações neste campo de investigação se debruçarem sobre a Esquizofrenia, os estudos empíricos têm-se alargado a outras entidades clínicas e os dados relativos à neuropsicologia da Perturbação Bipolar têm colocado em causa a conceptualização clássica desta perturbação como uma doença do humor com curso recorrente, com completa recuperação sintomática e funcional entre os episódios agudos, contrastando com o curso da Esquizofrenia, em que a presença de défices cognitivos e incapacidade funcional se mantinha após os episódios psicóticos. Assim, vários estudos têm demonstrado a presença de disfunção em diferentes domínios neurocognitivos e da cognição social em doentes com Perturbação Bipolar, mesmo após remissão sintomática. Além disso, existe cada vez maior evidência que estes défices influenciam a capacidade e desempenho funcional das pessoas que sofrem de Perturbação Bipolar e podem desempenhar um papel determinante na manutenção da incapacidade funcional após recuperação sintomática, evidente numa percentagem significativa de doentes.

Contudo, e apesar de alguns consensos, a investigação neuropsicológica da Perturbação Bipolar é ainda caracterizada por uma grande diversidade nas metodologias de avaliação, principalmente nos domínios relativos à Cognição Social e à exploração das relações entre neurocognição e funcionalidade, o que tem contribuído, provavelmente, para alguma heterogeneidade nos achados empíricos. Por outro lado, são ainda muito reduzidos os estudos que comparam directamente o perfil de desempenho neuropsicológico de doentes bipolares eutímicos com doentes com Esquizofrenia, fazendo uso de uma bateria de testes compreensiva que avaliem todos os domínios neurocognitivos e o processamento emocional, e que explorem, em ambas as populações clínicas, o impacto funcional desse desempenho.

Assim, este trabalho pretende, nos capítulos teóricos, sintetizar a investigação neuropsicológica na Perturbação Bipolar, nos domínios da neurocognição, cognição social e da funcionalidade, explorando ainda a forma como estas variáveis se relacionam entre si e influenciam a recuperação funcional dos doentes com esta perturbação. São assim revistos, em três capítulos distintos, os aspectos conceptuais, metodológicos e empíricos neste domínio de investigação, proporcionando o enquadramento teórico ao estudo empírico realizado e identificando áreas em que a necessidade de mais estudos é importante.

No capítulo 1 (*Neurocognição na Perturbação Bipolar: Perfil de desempenho neuropsicológico e factores moderadores*) é apresentada uma síntese dos achados das revisões sistemáticas quantitativas sobre o desempenho neurocognitivo dos doentes bipolares eutímicos e é apresentada uma proposta de uma bateria de avaliação neuropsicológica adequada à investigação nesta população clínica. Seguidamente, procede-se a uma breve revisão dos estudos realizados com familiares de doentes bipolares, aprofundando a questão da possibilidade de algumas medidas de desempenho neurocognitivo poderem ser utilizadas como endofenótipos da doença bipolar. São, também, examinados dados acerca dos possíveis factores moderadores do funcionamento neuropsicológico nos doentes bipolares eutímicos, concluindo-se com uma análise das diferenças nos perfis de desempenho neurocognitivo em doentes bipolares com ou sem história de sintomas psicóticos.

No capítulo 2 (*Cognição Social na Perturbação Bipolar*) são abordados os aspectos terminológicos e conceptuais associados aos diferentes processos que compõem a cognição social e alguns dos instrumentos psicométricos usados neste domínio. Após apresentação de um modelo heurístico que sintetiza a investigação relativa ao substrato neural da cognição social, são revistos os estudos empíricos na Perturbação Bipolar que avaliaram diferenças entre doentes e controlos em diferentes dimensões da cognição social, com particular destaque para os estudos com doentes bipolares eutímicos.

No capítulo 3 (*Funcionalidade e relações com a Neurocognição e Cognição Social na Perturbação Bipolar*) são inicialmente revistos alguns estudos observacionais, que evidenciam a prevalência dos problemas de funcionalidade

em doentes com Perturbação Bipolar, mesmo após remissão sindrômica. São apresentados, de forma breve, os conceitos chave associados à Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da OMS, a sua aplicação na Perturbação Bipolar, e enumerados os principais tipos de instrumentos psicométricos que têm sido utilizados para avaliar a funcionalidade nesta população clínica, com descrição das suas características, vantagens e limitações. Posteriormente, são sumarizados os estudos que investigaram as relações entre o desempenho neurocognitivo, a cognição social e o funcionamento psicossocial, privilegiando a evidência que resulta de estudos meta-analíticos ou com desenhos mais robustos do ponto de vista metodológico. Finalmente, apresentam-se diferentes modelos conceptuais da relação entre a neurocognição, cognição social e funcionamento psicossocial em populações psiquiátricas, derivadas da investigação na Esquizofrenia, mas com grande potencial de aplicação na Perturbação Bipolar.

Nos capítulos 4 e 5, são apresentados, respectivamente, os *Objectivos*, as *Hipóteses* e o *Método* e os *Resultados* do estudo empírico realizado e a interpretação dos dados obtidos (Discussão e Conclusões). O objectivo do presente estudo consiste na caracterização do perfil de desempenho em tarefas neurocognitivas e de processamento emocional, e das suas relações com o funcionamento, numa amostra de doentes bipolares eutímicos (n=50), em comparação com uma amostra de doentes com Esquizofrenia (n=50) e uma amostra de controlos normais (n=50). Este estudo pretende contribuir com dados relevantes à investigação nesta área, e o seu desenho foi construído tendo em conta a existência de um número muito reduzido de investigações que comparam directamente estas duas populações clínicas, avaliando de uma forma compreensiva todos os domínios neurocognitivos relevantes e o processamento emocional, relacionando estas medidas com o funcionamento, avaliado através de diferentes instrumentos que captam diversas dimensões deste constructo. Em relação à investigação do processamento emocional, não foram encontrados na literatura estudos com amostras de maior dimensão, que comparem directamente os três grupos acima citados, nem que relacionem este processo da cognição social com medidas multidimensionais do desempenho funcional e com um marco funcional.

CAPÍTULO 1: Neurocognição na Perturbação Bipolar

Perfil de desempenho neuropsicológico e factores moderadores

A Perturbação Bipolar é uma doença mental crónica, caracterizada pela sucessão, ao longo do seu curso, de episódios recorrentes do tipo maníaco e/ou hipomaníaco, depressivo ou misto, intercalados por períodos de eutimia. Os diferentes estados da doença são caracterizados por padrões distintos de alteração do humor, do pensamento, da actividade psicomotora e do comportamento (Goodwin & Jamison, 2007).

A prevalência ao longo da vida da Perturbação Bipolar I é cerca de 1,0% (Merikangas & Peters, 2010). Estudos epidemiológicos recentes, que avaliam a prevalência de todas as perturbações do espectro bipolar, referem taxas de prevalência ao longo da vida de 2,6% (Bauer & Pfennig, 2005; Merikangas et al., 2007). O impacto individual, familiar, social e económico da Perturbação Bipolar é muito significativo, tendo sido considerada a quinta causa médica de incapacidade entre os adultos jovens e a quarta perturbação psiquiátrica que mais contribui para a carga global de doença, a nível mundial (Figuera, Razzouk, & McCrone, 2010). Cerca de 25% a 50% dos doentes com Perturbação Bipolar têm comportamentos suicidários ao longo da vida, sendo o suicídio a principal causa de mortalidade acrescida neste grupo diagnóstico (Jamison, 2000).

Embora classicamente conceptualizada como uma perturbação do humor, vários estudos têm demonstrado que os doentes com Perturbação Bipolar apresentam algum grau de disfunção cognitiva, quer durante os estados agudos da doença (maníacos, mistos e depressivos), quer em períodos de remissão (Bearden, Hoffman, & Cannon, 2001; Fleck, Shear, & Strakowski, 2009; Goodwin & Jamison, 2007; Quraishi & Frangou, 2002; Savitz, Solms, & Ramesar, 2005; Torres & Malhi, 2010). Concretamente, a noção de um curso benigno da Perturbação Bipolar, com completa recuperação entre os episódios agudos de mania ou depressão, tem vindo a ser objecto de reformulação, tendo em conta resultados de vários estudos empíricos. De facto, na Perturbação Bipolar Tipo I e

Tipo II, a existência de sintomatologia subsindrómica é frequente nos períodos de recuperação interepisódica (Judd et al., 2002; Judd et al., 2003), tal como dificuldades no funcionamento social e ocupacional, pelo menos num subgrupo de doentes (Altshuler, Bearden, Green, Van Gorp, & Mintz, 2008; Dickerson, Sommerville, Origoni, Ringel, & Parente, 2001; Laes & Sponheim, 2006; Malhi et al., 2007b; Martínez-Arán et al., 2007; Pope, Dudley, & Scott, 2007). Estima-se, ainda, que entre 30 a 50% dos doentes em remissão não retomam os níveis pré-mórbidos de funcionamento psicossocial, sendo que esta incapacidade poderá ser o resultado de défices neurocognitivos (Goodwin & Jamison, 2007).

Nos últimos anos, a neuropsicologia clínica tem ampliado o seu âmbito de avaliação das populações de doentes neurológicos e neurocirúrgicos para o estudo do funcionamento neurocognitivo em populações clínicas psiquiátricas (Torres & Malhi, 2010). Este domínio do conhecimento científico parte do pressuposto de que os seres humanos conhecem o mundo através de um conjunto de actos perceptivos que ocorrem na sua interacção com o ambiente. A percepção implica uma selecção, um enquadramento significativo e a memorização dos elementos percebidos. Esta possibilidade de um conhecimento geral, no qual se inscreve o acto perceptivo, resulta de um conjunto de processos que compõem a actividade mental designada por cognição (Marques-Teixeira, 2011). O termo *cognição* remete para a capacidade do indivíduo para seleccionar os estímulos, para se concentrar durante um período de tempo, para aprender nova informação e novos esquemas de comportamento, e para planear, determinar e executar estratégias de acção. Inclui a capacidade do indivíduo de compreender a linguagem e usar esquemas verbais para comunicar e auto-expressar-se, bem como para reter informação e manipulá-la de modo a resolver problemas complexos (Marques-Teixeira, 2005).

Têm sido vários os constructos criados para operacionalizar as teorias que descrevem o funcionamento do sistema cognitivo e, com estes, as diferentes baterias de testes neuropsicológicos que permitem medir desempenhos em tarefas associadas aos diferentes domínios neurocognitivos. Na investigação das perturbações psiquiátricas, consideram-se vários domínios, dos quais se destaca a velocidade de processamento, a vigilância ou atenção sustentada (capacidade para manter prontidão de resposta a um sinal e de não responder ao ruído,

durante um período de tempo), a memória de trabalho (capacidade para manter em mente uma quantidade limitada de informação por um período de tempo de poucos segundos), memória verbal e visual (capacidade para adquirir e armazenar informação por um período de tempo de minutos a horas), função executiva (volição, planificação, actividade dirigida a um fim, auto-controlo do comportamento), fluência verbal (capacidade para gerar palavras) e as capacidades visuo-espaciais (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012; Marques-Teixeira, 2005).

O interesse da avaliação neuropsicológica na fase eutímica da Perturbação Bipolar relaciona-se com a possibilidade de identificação de défices-traço, independentes das alterações associadas aos episódios agudos de alteração do humor. Este tem sido um domínio de interesse crescente nos últimos anos, embora sejam várias as limitações que podem ser apontadas a algumas das investigações que têm vindo a ser realizadas. Uma das limitações sublinha a escassez de estudos longitudinais e que utilizem testes neuropsicológicos e uma medida de avaliação funcional. Por outro lado, as amostras são, de um modo geral, reduzidas e heterogéneas, limitando o poder estatístico dos estudos. Por outro lado, tem-se verificado uma falta de concordância, entre os vários autores, relativamente às tarefas neuropsicológicas utilizadas na avaliação dos diferentes domínios cognitivos, e raramente as baterias neuropsicológicas administradas abrangem todos os domínios cognitivos em que se verificam défices nos doentes bipolares eutímicos. Alguns estudos não controlam a idade, sexo, nível educacional e QI pré-mórbido entre o grupo clínico e o grupo de controlo, ou não controlam a existência de sintomatologia afectiva subsindrómica. Para além disso, o estado de eutimia encontra-se mal definido, não existindo consenso em relação ao critério de eutimia a utilizar. Contudo, nos estudos mais recentes (Altshuler et al., 2004; Balanzá-Martínez et al., 2005; Bora et al., 2007; Clark, Iversen, & Goodwin, 2002; Clark, Kempton, Scarná, Grasby, & Goodwin, 2005; Martínez-Arán et al., 2004a,b; Martínez-Arán et al., 2007; Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré, & Vieta, 2007; Smith, Muir, & Blackwood, 2006; Thompson et al., 2005) tem procurado atender-se, de modo mais rigoroso, a estas limitações metodológicas.

Para além das referidas limitações, acresce o facto de ainda não ser possível compreender, com precisão, se os défices neurocognitivos presentes no estado de eutimia estão associados a uma susceptibilidade genética ou neurodesenvolvimental, a factores neurotóxicos relacionados com a progressão da doença ou a factores iatrogénicos (Balanzá-Martínez et al., 2010; Robinson & Ferrier, 2006; Savitz et al., 2005; Videira-Dias et al., 2012). Para dar resposta a esta última questão, é necessária a avaliação das diferenças de desempenho, em tarefas nos diferentes domínios neurocognitivos, entre familiares de doentes bipolares e controlos saudáveis sem história familiar de doença. Por outro lado, é indispensável considerar vários factores que podem estar associados a diferenças de desempenho cognitivo nos doentes bipolares eutímicos, como a presença de sintomas subsindrómicos (depressivos ou maníacos), os efeitos da medicação, a comorbilidade psiquiátrica e médica e variáveis associadas ao curso da Perturbação Bipolar.

Neste capítulo, é apresentada uma síntese dos achados das revisões sistemáticas quantitativas, que emergiram nos últimos anos, sobre o desempenho neurocognitivo dos doentes bipolares eutímicos. Os resultados destes estudos meta-analíticos permitiram a criação de alguns consensos relacionados com o perfil de alterações neuropsicológicas nos doentes bipolares em remissão sintomática, e impulsionaram a criação de um grupo de trabalho que sugeriu uma bateria de avaliação neuropsicológica adequada à investigação nesta população clínica (Yatham et al., 2010). Seguidamente, expõe-se uma breve revisão dos estudos realizados com familiares de doentes bipolares, aprofundando a questão da possibilidade de algumas medidas de desempenho neurocognitivo poderem ser utilizadas como endofenótipos da doença bipolar. São, também, revistas as questões conceptuais, metodológicas e empíricas relacionadas com os possíveis factores moderadores do funcionamento neuropsicológico nos doentes bipolares eutímicos, concluindo-se com uma revisão das diferenças nos perfis de desempenho neurocognitivo em doentes bipolares com ou sem história de sintomas psicóticos.

1. ESTUDOS META-ANALÍTICOS EM DOENTES BIPOLARES EUTÍMICOS

Recentemente, foram realizados vários estudos meta-analíticos, analisando de forma sistemática o resultado das investigações que compararam o desempenho, em várias tarefas neuropsicológicas, de amostras de doentes bipolares eutímicos com controlos saudáveis (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; Bora, Yücel, & Pantelis, 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011; Robinson et al., 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007), com o objectivo de clarificar a magnitude da disfunção, o perfil de desempenho neuropsicológico dos doentes bipolares eutímicos e os factores moderadores desse desempenho. Robinson et al. (2006) incluíram todos os estudos realizados entre 1980 e 2005 que compararam uma amostra de doentes bipolares em remissão (critérios de eutimia definidos por escalas ou juízo clínico) com controlos saudáveis, analisando as diferenças em 16 medidas neurocognitivas (utilizadas em pelo menos 4 estudos), numa amostra agregada de 26 estudos, com um total de 689 doentes e 721 controlos. Torres et al. (2007) analisaram os estudos neuropsicológicos realizados entre 1980 e 2005, embora tenham usado como critério de inclusão das medidas neurocognitivas o facto de as tarefas terem sido utilizadas pelo menos em 8 estudos. O critério de eutimia era semelhante à primeira meta-análise referida, tendo sido, assim, analisadas as diferenças de desempenho em 15 medidas cognitivas, num total de 948 doentes e 1128 controlos, provenientes de 39 estudos. Arts et al. (2008), realizaram uma actualização dos estudos anteriores, revendo quantitativamente os resultados dos estudos neuropsicológicos comparativos entre doentes bipolares eutímicos e controlos realizados entre 1985 e 2006, incluindo 28 estudos num total de 664 doentes e 765 controlos. O critério de eutimia utilizado era mais rigoroso que nas meta-análises anteriores (definido por resultados abaixo de 8 nas escalas de depressão e mania – *Hamilton Depression Rating Scale* e *Young Mania Rating Scale*) e o critério de inclusão das medidas neuropsicológicas consistiu na sua utilização em pelo menos 4 estudos, tendo sido analisadas 17 medidas de desempenho. Quando a análise revelava heterogeneidade de resultados entre os

diferentes estudos, era utilizada a técnica de meta-regressão para verificar se as diferenças encontradas poderiam ser explicadas pela estrutura etária, proporção de sexos ou nível educacional médio das amostras. Bora et al. (2009a) realizaram uma meta-análise para 18 variáveis cognitivas, incluindo 45 estudos comparativos, realizados entre 1995 e 2007, entre uma amostra agregada de 1423 doentes bipolares eutímicos e 1524 controlos. Os efeitos das variáveis demográficas e de factores confundentes como a idade de início, duração da doença e medicação foram analisados usando o método de meta-regressão. Kurtz e Gerraty (2009) avaliaram o perfil de desempenho neuropsicológico de doentes bipolares eutímicos (1197 doentes de 42 estudos), em fase maníaca ou mista (314 doentes em 13 estudos) e em fase depressiva (96 doentes em 5 estudos), após uma análise dos estudos realizados entre 1980 e 2008, que comparavam amostras de doentes bipolares com controlos em 16 medidas neurocognitivas, com o objectivo de determinar as diferenças no funcionamento cognitivo em diferentes fases da Perturbação Bipolar.

Recentemente, Mann-Wrobel et al. (2011) procederam a uma actualização destes estudos, analisando o funcionamento neuropsicológico de indivíduos com Perturbação Bipolar em eutimia e explorando variáveis, demográficas ou clínicas, que pudessem moderar os efeitos observados. Utilizando critérios de inclusão mais rigorosos (estudos em que fosse utilizada uma bateria neuropsicológica que medisse o desempenho em pelo menos três variáveis cognitivas), foi examinado o desempenho em 28 medidas neurocognitivas, numa amostra de 1026 doentes bipolares eutímicos em comparação com 1384 sujeitos saudáveis, provenientes de 28 estudos. Os efeitos moderadores da idade, sexo, educação, duração da doença, curso clínico e rigor diagnóstico foram explorados por técnicas meta-regressivas.

Seguidamente, são sumarizados os resultados meta-analíticos relativos ao desempenho nos domínios neurocognitivos mais relevantes: Funcionamento Intelectual Geral; Velocidade de Processamento; Atenção/Vigilância; Memória de Trabalho; Aprendizagem e Memória Verbal; Aprendizagem e Memória Visuoespacial; Funcionamento Executivo; Fluência Verbal e Capacidades Visuoespaciais.

1.1. Funcionamento Intelectual Geral

A Escala de Avaliação da Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS, Wechsler, 1955; WAIS-R, Wechsler, 1981; WAIS-III, Wechsler, 1997a; WAIS-IV, Wechsler, 2009a) é a mais frequentemente utilizada na avaliação da função intelectual geral. A pontuação do subteste de Vocabulário da WAIS e o *National Adult Reading Test* (NART; Nelson & Willison, 1991), ou instrumentos do mesmo tipo, são também utilizadas como medidas do funcionamento intelectual pré-mórbido.

Quando se procede à comparação entre Quociente Intelectual Verbal (QIV) e Quociente Intelectual de Realização (QIR) em doentes eutímicos, verifica-se que não existem diferenças entre amostra clínica e controlos relativamente ao QIV (Ali, Denicoff, & Altshuler, 2000; Coffman, Bornstein, Olson, Schwarzkopf, & Nasrallah, 1990; Morice, 1990; Park, 1997). No que respeita ao QIR, o panorama é distinto, com os doentes bipolares a apresentarem pontuações significativamente inferiores aos controlos normais (Ali et al., 2000; Coffman et al., 1990; Morice, 1990). Os três estudos realizados com doentes em remissão produzem um *effect size* moderado de 0.56 (SE=0.25). Estes resultados sugerem que a discrepância entre o QIV e o QIR manifesta-se independentemente do estado clínico, caracterizando a fase eutímica da doença. Goodwin e Jamison (2007) sugerem que existe um défice cognitivo generalizado ao longo das várias fases da doença bipolar, com fraca indicação de que as capacidades visuoespaciais apresentem défice. Para além disso, as capacidades verbais parecem consistentemente preservadas.

Nas meta-análises realizadas, comparando o desempenho neurocognitivo de doentes bipolares eutímicos com controlos saudáveis, não foram encontradas diferenças significativas de desempenho no subteste de Vocabulário da WAIS (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). A distribuição dos resultados no subteste de Vocabulário, entre os diferentes estudos incluídos nas meta-análises, revelou-se heterogénea. Esta dispersão de resultados foi explicada pelo facto deste teste ser considerado, em alguns estudos, como uma das variáveis a emparelhar entre as amostras. Nas revisões de Torres et al. (2007) e de Mann-Wrobel et al. (2011), também não foram encontradas diferenças no desempenho

entre a amostra de doentes bipolares eutímicos e a amostra controlo, no *National Adult Reading Test* (NART).

1.2. Velocidade de Processamento

A velocidade de processamento tem sido medida nos diferentes estudos que comparam o desempenho neurocognitivo de amostras de doentes bipolares eutímicos com controlos saudáveis através do recurso a várias tarefas neuropsicológicas, das quais as mais importantes são o *Trail Making Test Part A* (TMT-A), o *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) e *Symbol Digit Modalities Test*. Os desempenhos nestes dois últimos testes podem ser considerados equivalentes, dada a alta correlação nos desempenhos na população normal (Lezak et al., 2012). Alguns subcomponentes do Teste de Stroop (Palavra e Cor) e do *Hayling Sentence Completion Test* (Parte A), também permitem inferir o desempenho nesta dimensão cognitiva.

Na meta-análise de Robinson et al. (2006), foram encontrados *effect sizes* médios para as diferenças de desempenho, tanto no TMT-A (ES=0.52; IC=0.37-0.67) como nos testes de Pesquisa de Símbolos (ES=0.59; IC=0.42-0.76). Torres et al. (2007) descreveram diferenças de desempenho da mesma magnitude entre doentes bipolares eutímicos e controlos, com *effect size* de 0.60 (IC=0.43-0.76) no TMT-A e um *effect size* de 0.79 (IC=0.60-0.98) nas tarefas de pesquisa de símbolos. Arts et al. (2008) relataram a existência de heterogeneidade nos resultados dos estudos incluídos na meta-análise, em relação ao desempenho no TMT A, com *effect sizes* de magnitude média (ES=0.71; IC=0.46-0.97). As diferenças de desempenho no teste de Pesquisa de Símbolos apresentaram *effect sizes* grandes (ES=0.84; IC=0.83-1.14). Kurtz e Gerraty (2009) também identificaram *effect sizes* médios no desempenho no TMT-A (ES=0.65; IC=0.58-0.77) e no DSST (ES=0.66; IC=0.50-0.83).

Bora et al. (2009a) confirmaram a magnitude das diferenças nos desempenhos nesta dimensão neurocognitiva, ao revelar resultados no TMT-A (ES=0.69; IC=0.57-0.82) e no teste de Pesquisa de Símbolos (ES=0.75; IC=0.57-0.94) na gama média. Na análise meta-regressiva, estes autores verificaram que o compromisso no desempenho em tarefas de velocidade de processamento era de uma natureza diferente do verificado na Esquizofrenia, ocorrendo apenas nos

doentes e não nos familiares em primeiro grau, e estava parcialmente dependente de efeitos da medicação. Estes achados sugerem que a disfunção nesta dimensão neurocognitiva não parece ser um marcador de vulnerabilidade genética para a Perturbação Bipolar, embora podendo ser dependente de efeitos iatrogénicos ou associados à progressão da doença.

Na meta-análise mais recente (Mann-Wrobel et al., 2011), foram incluídas medidas neurocognitivas adicionais, com resultados relativos ao Teste de Stroop (Palavras e Cor) e ao *Hayling Sentence Completion Test* (Parte A). A magnitude das diferenças nas diferentes tarefas encontrava-se na gama média, com *effect sizes* de 0.64 (IC=0.60-0.78) no TMT-A e de 0.76 (IC=0.59-0.92) nos testes de pesquisa de símbolos. Os resultados no Teste de Stroop, para os subtestes de palavras (ES=0.74; IC=0.39-1.08) e cor (ES=0.76; IC=0.36-1.16) e para a parte A do *Hayling Sentence Completion Test* (ES=0.55; IC=-0.08-1.18) confirmaram as diferenças de magnitude média no desempenho de tarefas neste domínio neurocognitivo entre doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis.

1.3. Atenção Sustentada/Vigilância

É possível afirmar que os processos atencionais são a porta de entrada para a aprendizagem, memória e outros processos cognitivos superiores. Embora algumas formas de aprendizagem ocorram, indubitavelmente, fora da consciência, e não dependam da integridade dos processos atencionais (por exemplo, a aprendizagem procedimental), este não é o caso da maior parte do conhecimento que temos sobre nós próprios e sobre o mundo. A atenção é, portanto, um conceito complexo, que engloba múltiplos e distintos processos. A capacidade para detectar um estímulo que ocorre raramente é a forma de atenção frequentemente referida como vigilância ou atenção sustentada (Marques-Teixeira, 2005). Existem alguns testes utilizados especificamente para avaliar o processamento atencional. O *Continuous Performance Test* (CPT; Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome, & Beck, 1956) avalia, primariamente, a atenção sustentada, tendo surgido ao longo dos anos diferentes versões alternativas que medem, de um modo geral, o desempenho na mesma dimensão neurocognitiva. As medidas de desempenho consideradas nos diferentes estudos meta-analíticos incluem a sensibilidade, erros de omissão, erros de comissão e a

latência. Em relação à sensibilidade, foram encontradas diferenças de desempenho de magnitude média nos estudos de Robinson et al. (2006) (ES=0.48; IC=0.22-0.77), Arts et al. (2008) (ES=0.58; IC=0.09-1.18) e Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.69; IC=0.54-0.83), e de grande magnitude nas revisões de Torres et al. (2007) (ES=0.74; IC= 0.53-0.94). Kurtz e Gerraty (2009) revelaram que o desempenho nas provas de atenção sustentada entre as diferentes amostras analisadas era heterogéneo, com maiores diferenças entre bipolares e controlos nos estudos com amostras de indivíduos com mais anos de escolaridade.

Bora et al. (2009a) descreveram, também, efeitos de média magnitude nos erros de omissão (ES=0.58; IC=0.66-1.00). Estes últimos autores relataram ainda um *effect size* pequeno em relação ao desempenho relativo aos erros de comissão (ES=0.36; IC=0.13-0.59), notando que o desempenho nos testes de atenção sustentada dos doentes bipolares eutímicos diferiam dos resultados com amostras de doentes com Esquizofrenia. Na análise meta-regressiva realizada por estes autores, verificou-se uma associação entre o desempenho atencional, medido por erros de omissão, e o uso de antipsicóticos. Em relação às medidas de latência do CPT, os resultados encontrados por Robinson et al. (2006) (ES=0.60; IC=0.38-0.82) e Torres et al. (2007) (ES=0.62; IC=0.45-0.79) revelam diferenças de média magnitude.

1.4. Memória de Trabalho

O conceito de *memória de trabalho* implica a capacidade de manter na consciência, por um tempo limitado, um determinado número de representações visuais ou auditivas. Este tipo de processo neurocognitivo, como “*manter em mente*” um número de telefone, pode ser avaliado com várias tarefas *span*, nas quais os sujeitos evocam ou reconhecem uma lista serial de dígitos, letras ou formas apresentadas anteriormente (Marques-Teixeira, 2005).

A diferença de desempenho no teste de Memória de Dígitos (sentido inverso) entre as amostras de doentes bipolares eutímicos e as amostras controlo foi de magnitude média nas meta-análises de Torres et al. (2007) (ES=0.54; IC=0.36-0.71), Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.65; IC=0.50-0.81) e Bora et al. (2009a) (ES=0.75; IC=0.41-1.01), enquanto os *effect sizes* nos estudos de

Robinson et al. (2006) (ES=0.98; IC=0.33-1.35) e Arts et al. (2008) (ES=1.02; IC=0.49-1.54) foram grandes. A distribuição dos resultados dos estudos nesta tarefa neuropsicológica revelou-se heterogénea nas meta-análises de Robinson et al. (2006), Arts et al. (2008), Kurtz e Gerraty (2009) e Bora et al. (2009a). Esta heterogeneidade foi explicada por diferenças nas características das amostras de alguns estudos incluídos na análise. Na meta-regressão de Bora et al. (2009a), não foram encontradas correlações entre esta medida de memória de trabalho e os factores moderadores incluídos na análise (variáveis demográficas, uso de medicação, variáveis clínicas como a idade de início ou duração da doença, número de episódios depressivos ou maníacos e pontuação no HDRS), mas foi encontrada uma associação entre um pior desempenho no teste de Memória de Dígitos (sentido inverso) e a magnitude da disfunção executiva.

Em contraponto aos resultados anteriores, as diferenças de desempenho no teste de Dígitos (sentido inverso) revelaram-se de pequena magnitude nos estudos de Robinson et al. (2006) (ES=0.47; IC=0.28-0.66), Arts et al. (2008) (ES=0.37; IC=0.15-0.59), Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.41; IC=0.24-0.57), e Bora et al (2009a) (ES=0.37; IC=0.15-0.60).

A meta-análise de Mann-Wrobel et al. (2011) actualizou, e veio confirmar, os resultados dos estudos anteriores, com *effect sizes* grandes nos Dígitos (inverso) (ES=0.81; IC=0.36-1.25) e pequenos nos Dígitos (directo) (ES=0.40; IC=0.17-0.63). Este estudo expandiu a análise aos resultados relativos ao desempenho nos testes Dígitos (Total) (ES=0.64; IC=0.26-1.03) e Localização Espacial (inverso) (ES=0.55; IC=0.28-0.82) que mostraram diferenças na gama média entre doentes bipolares eutímicos e controlos.

1.5. Memória Verbal

A memória, em sentido amplo, é a capacidade de adquirir, reter e utilizar o conhecimento e as competências. Não é uma função unitária, podendo ser descritas diversas formas de memória e um grande número de processos relacionados com a codificação, retenção e evocação mnésica. Assim, dada a diversidade de componentes que compõem a memória humana, podem ser descritos diversos padrões de disfunção mnésica. Em relação à memória de longo-termo, é consensual a classificação em 1) memória declarativa e 2)

memória não declarativa. A primeira engloba não apenas a memória episódica (memória para acontecimentos), como também a memória semântica (memória para factos), enquanto a segunda engloba o condicionamento clássico simples, a aprendizagem não associativa e a memória processual. Estes sistemas são independentes, apesar de interagirem de várias maneiras. O sistema de memória declarativo representa o uso de conhecimento de factos (conhecimento semântico) e de acontecimentos (conhecimento episódico). Tem sido referido que a informação aprendida através deste sistema é acessível aos múltiplos sistemas cognitivos, e parte deste conhecimento pode ser evocado conscientemente (Marques-Teixeira, 2005). A memória declarativa episódica, nas suas diferentes modalidades - verbal e visual - é o componente de maior interesse na investigação neuropsicológica aplicada à Perturbação Bipolar.

Os estudos que avaliam a memória verbal em doentes bipolares têm utilizado diferentes versões de listas de palavras - *California Verbal Learning Test* (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987), *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT; Rey, 1964a), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT; Rey, 1964b), assim como testes da *Wechsler Memory Scale*, nas suas diferentes formas (WMS, Wechsler, 1945; WMS-R, Wechsler, 1987; WMS-III, Wechsler, 1997b; WMS-IV, Wechsler, 2009b).

Robinson et al. (2006) analisaram os estudos que utilizaram testes com listas de palavras, como o *California Verbal Learning Test* (CVLT), *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) e encontraram diferenças de grande magnitude nas tarefas de aprendizagem verbal (ES=0.90; IC=0.74-1.06) e de média magnitude na evocação imediata (ES=0.73; IC=0.57-0.89) e na evocação diferida (ES=0.71; IC=0.55-0.86). Torres et al. (2007) replicaram estes resultados, revelando *effect sizes* grandes na aprendizagem verbal (ES=0.81; IC=0.66-0.96) e médios na evocação imediata verbal (ES=0.74; IC=0.58-0.91) e diferida verbal (ES=0.72; IC=0.57-0.87). Este estudo analisou, também, as diferenças entre bipolares eutímicos e controlos no desempenho em tarefas de reconhecimento, que se revelaram de pequena magnitude (ES=0.72; IC=0.57-0.87). Os desempenhos nas tarefas de aprendizagem verbal, nas amostras incluídas nesta revisão, foram heterogéneos. Arts et al. (2008) encontraram diferenças de grande magnitude nas tarefas mnésicas de evocação

imediatas (ES=0.82; IC=0.65-0.99) e diferidas (ES=0.85; IC=0.60-1.09). Na revisão meta-analítica de Bora et al. (2009a), as diferenças de desempenho encontradas entre doentes bipolares eutímicos e controlos nas tarefas de aprendizagem verbal foram de grande magnitude (ES=0.85; IC=0.68-1.01). Contudo, a análise revelou existir evidência de um viés de publicação, relatando que, após correcção, a diferença teria uma magnitude média. Este tipo de viés foi evidente, também, em relação ao desempenho na evocação imediata, que apresentava diferenças de média magnitude (ES=0.73; IC=0.53-0.93) que se mantinham após correcção. O *effect size* na evocação diferida foi de 0.77 (IC=0.61-0.93), enquanto as diferenças nas tarefas de reconhecimento eram de pequena magnitude (ES=0.44; IC=0.31-0.58).

Os estudos de Kurtz e Gerraty (2009) e Mann-Wrobel et al. (2011) debruçaram-se sobre a análise das diferenças de desempenho mnésico, não só relativamente aos testes que utilizavam listas de palavras, mas também nos estudos que empregaram tarefas de memória verbal com histórias da *Wechsler Memory Scale*. O perfil de desempenho nos testes de listas de palavras era compatível com os resultados das revisões anteriores, com diferenças de média magnitude no estudo de Mann-Wrobel et al. (2011) (ES=0.61; IC=0.47-0.75), em relação à aprendizagem verbal. Na evocação diferida, as diferenças encontradas foram de magnitude média (ES=0.64; IC=0.49-0.79), e pequena nas tarefas de reconhecimento (ES=0.42; IC=0.26-0.58). As diferenças de desempenho nos testes mnésicos com histórias foram de maior magnitude, com diferenças médias na evocação imediata (ES=0.73; IC=0.42-1.04) e grandes na evocação diferida (ES=0.96; IC=0.53-1.39). No estudo de Kurtz e Gerraty (2009), nos testes de listas de palavras, foram encontradas diferenças de grande magnitude nas tarefas de aprendizagem verbal (ES=0.81; IC=0.69-0.93) e moderada na evocação diferida (ES=0.78; IC=0.61-0.95), com uma distribuição heterogénea de *effect sizes* nos diferentes estudos, com maiores diferenças entre bipolares e controlos nos estudos com amostras de indivíduos com mais anos de escolaridade. O desempenho nos testes mnésicos com histórias consistiu em *effect sizes* de média magnitude na evocação imediata (ES=0.74; IC=0.44-1.03) e de grande impacto na evocação diferida (ES=0.83; IC=0.53-1.13).

1.6. Memória Visual

Os testes de memória visual incluem tarefas da *Wechsler Memory Scale* (e.g., Faces – reconhecimento imediato e diferido) ou da *Cambridge Neuropsychological Test Battery* (CANTAB) (e.g., *Pattern Recognition Memory* e *Spatial Recognition Memory*) (Robbins et al., 1994), bem como a Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Rey, 1941; Osterrieth, 1944) e o Teste de Retenção Visual de Benton (Benton, 1974).

Quatro meta-análises apresentaram resultados relativos à diferença de desempenho na medida de evocação diferida da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009 e Mann-Wrobel et al., 2011) e das tarefas de memória visual da *Wechsler Memory Scale* (Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel et al., 2011). As diferenças obtidas foram de média magnitude, com *effect size* de 0.62 (IC=0.32-0.92) na meta-análise de Arts et al. (2008), *effect size* de 0.59 (IC=0.40-0.78) no estudo de Bora et al. (2009a) e *effect size* de 0.67 (IC=0.47-0.87) na revisão de Mann-Wrobel et al. (2011). Na análise de Arts et al. (2008), os estudos que compararam o desempenho nas tarefas de memória visual entre doentes bipolares eutímicos e controlos apresentaram uma distribuição heterogénea.

No estudo de Kurtz e Gerraty (2009) foram descritas diferenças de média magnitude na evocação imediata na Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ES=0.73; IC=0.43-1.03) e nas tarefas de memória visual da *Wechsler Memory Scale* (ES=0.63; IC=0.33-0.92). Contudo, nas medidas de evocação diferida, as diferenças encontradas foram de grande magnitude, quer na Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ES=0.80; IC=0.51-1.10) quer na memória visual da *Wechsler Memory Scale* (ES=0.92; IC=0.51-1.10).

1.7. Capacidades Visuoespaciais

Nas revisões de Arts et al. (2008) e Bora et al. (2009a), as diferenças de desempenho nas capacidades visuoespaciais entre doentes bipolares eutímicos e sujeitos saudáveis, medidos pela cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth, foram de pequena magnitude ou não significativas, com *effect size* de 0.22 (IC=-0.06-0.51) no estudo de Arts et al. (2008) e de 0.23 (IC=0.05-0.51) na análise de Bora et al. (2009). Os resultados da meta-análise de Mann-Wrobel et al. (2011)

não replicam os resultados anteriores, revelando diferenças de média magnitude na cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ES=0.51; IC=0.24-0.78) e de pequena magnitude no teste de Cubos da WAIS (ES=0.43; IC=0.09-0.77). Kurtz e Gerraty (2009) encontraram diferenças de pequena magnitude na cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ES=0.26; IC=-0.02-0.56) e de média magnitude no teste de Cubos (ES=0.55; IC=0.31-0.79).

1.8. Funções Executivas

As funções executivas encontram-se implicadas em actividades indutivas, dedutivas, na integração estratégica e planeamento, pressupondo capacidade de raciocínio, antecipação, mudanças conceptuais e de resolução de problemas (Goodwin & Jamison, 2007). De acordo com Marques-Teixeira (2005) o funcionamento executivo inclui a planificação, organização e a execução de comportamentos complexos dirigidos para um fim; a auto-consciência; a flexibilidade face à mudança contextual; a persistência numa tarefa ou a manutenção de uma resposta apesar da distração e a resolução criativa de problemas.

O funcionamento executivo corresponde, assim, a um constructo multidimensional, frequentemente implicado na Perturbação Bipolar. Envolve uma variedade de processos com impacto no comportamento por diferentes vias, medidos com diferentes provas neuropsicológicas, com recurso, em particular, a tarefas de inibição de resposta e de flexibilidade cognitiva. Importa salientar que nem todas as funções cognitivas estão afectadas da mesma forma na Perturbação Bipolar. Tarefas cognitivas que testem diferentes componentes do funcionamento executivo, com diferentes circuitos neurais subjacentes, são necessárias para separar alguns destes processos. Por exemplo, o *Stroop Colour and Word Test* (SCWT; Golden, 1978; Stroop, 1935) é utilizado para medir a capacidade de inibição de resposta e a interferência, embora contenha um importante componente atencional e de velocidade psicomotora. Também o *Hailing Sentence Completion Test* (HSCT) corresponde ao processo de controlo inibitório, suportado pelo Córtex Pré-Frontal Ventral (CPFV). Os doentes bipolares apresentam um pior desempenho neste teste, sugerindo défices no controlo inibitório, relacionado com disfunção do CPFV (Dixon, Kravariti, Frith,

Murray, & McGuire, 2004; Frangou, Haldane, Roddy, & Kumary 2005b; Kravariti e tal., 2009). O desempenho dos doentes bipolares eutímicos no *Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting task* da CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) são consistentes com os achados anteriores (McKirby et al., 2009), revelando um pior desempenho nas mudanças de tarefa extra-dimensional e aprendizagem reversa, funções cognitivas que dependem da integridade do CPFV. Por outro lado, um teste frequentemente incluído nos estudos revistos é o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Heaton, 1981) utilizado para medir a mudança de enquadramento conceptual e a formação de conceitos. O *Trail Making Test* Parte B (TMT-B) também mede a capacidade executiva de mudança contextual de tarefas, dependente da actividade do córtex pré-frontal dorsolateral. Testes de estratégia e planeamento, como a Torre de Londres (Shallice, 1982), envolvem, igualmente, um componente de controlo inibitório. A Fluência Verbal é outra dimensão geralmente incluída nas funções executivas, sendo o *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT) (Spreeen & Strauss, 1998) um dos testes frequentemente utilizados.

As meta-análises que analisaram o desempenho neurocognitivo de doentes bipolares eutímicos incluem estudos que utilizaram tarefas de mudança de enquadramento conceptual de acordo com o contexto (TMT-B e erros perseverativos do WCST) e formação de conceitos (categorias do WCST). As medidas de controlo inibitório incluem parâmetros do Teste de Stroop (Interferência e Cor-Palavra) e o desempenho na Parte B do *Hailing Sentence Completion Test* (HSCT). Tarefas de Fluência Verbal semântica e fonémica também são revistas nesses estudos.

As diferenças relativas ao desempenho em provas de formação de conceitos, medidas pelo número de categorias da WCST, foram de magnitude média em todos os estudos meta-analíticos. Os *effect sizes* foram de 0.62 (IC=0.42-0.83) na análise de Robinson et al. (2006), de 0.69 (IC=0.50-0.88) na investigação de Torres et al. (2007) e de 0.56 (IC=0.25-0.88) na revisão de Mann-Wrobel et al. (2011). A distribuição dos resultados nas meta-análises de Arts et al. (2008) (ES=0.52; IC=0.26-0.77), Bora et al. (2009a) (ES=0.66; IC=0.36-0.96) e Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.54; IC=0.41-0.66) foi heterogénea.

Relativamente às tarefas que implicam mudança no enquadramento conceptual, as revisões de Robinson et al. (2006) (ES=0.78; IC=0.42-1.14), Torres et al. (2007) (ES=0.55; IC=0.39-0.71) e Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.73; IC=0.61-0.85) demonstraram diferenças de desempenho no TMT-B, entre bipolares eutímicos e controlos, de média magnitude, confirmados nos estudos de Robinson et al. (2006) (ES=0.76; IC=0.55-0.97) e Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.61; IC=0.48-0.74) pelos resultados nos erros perseverativos do WCST. Por sua vez, nos estudos de Arts et al. (2008) (ES=0.99; IC=0.51-1.54), Bora et al. (2009a) (ES=0.86; IC=0.65-1.06) e Mann-Wrobel et al. (2011) (ES=0.80; IC=0.60-1.01), as diferenças de desempenho no TMT-B foram de grande magnitude. A amplitude da diferença na medida de perseverações do WCST foi grande no estudo de Arts et al. (2008) (ES=0.88; IC=0.58-1.19) e média nas revisões de Bora et al. (2009a) (ES=0.70; IC=0.49-0.91) e Mann-Wrobel et al. (2011) (ES=0.66; IC=0.36-0.96). Foi relatada heterogeneidade de resultados no desempenho nas tarefas de flexibilidade cognitiva em várias meta-análises, quer no TMT-B (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009; Robinson et al., 2006), quer nos erros de perseveração do WCST (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009). Na revisão de Bora et al. (2009a) foi, ainda, encontrada evidência de um viés de publicação em relação à medida dos erros de perseveração do WCST.

No que respeita ao desempenho em tarefas de controlo inibitório, as meta-análises de Robinson et al. (2006) (ES=0.63; IC=0.48-0.80), Torres et al. (2007) (ES=0.71; IC=0.55-0.86), Arts et al. (2008) (ES=0.73; IC=0.32-1.13); Bora et al. (2009a) (ES=0.76; IC=0.59-0.93) e Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.75; IC=0.60-0.89) revelaram diferenças entre o desempenho dos doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis, na gama média. Nos últimos dois estudos, a distribuição de *effect sizes* foi heterogénea. Na meta-análise mais recente, Mann-Wrobel et al. (2011) (ES=0.88; IC=0.52-1.24) encontraram diferenças de grande magnitude. Estes autores analisaram o desempenho em outra tarefa de controlo inibitório, a Parte B do *Hailing Sentence Completion Test* (HSCT), encontrando diferenças na gama média quer em relação ao tempo (ES=0.68; IC=0.20-1.17) quer no que se refere aos erros (ES=0.63; IC=0.11-1.15).

Robinson et al. (2006) (ES=1.09; IC=0.84-1.35) e Arts et al. (2008) (ES=0.87; IC=0.54-1.19) descreveram *effect sizes* de grande magnitude nas provas de Fluência Verbal Semântica, enquanto Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.76; IC=0.56-0.94) e Mann-Wrobel et al. (2011) (ES=0.58; IC=0.28-0.88) relataram diferenças de magnitude média. Estes resultados contrastam com diferenças de menor magnitude nas tarefas de Fluência Verbal Fonémica, com resultados de pequeno impacto nas meta-análises de Robinson et al. (2006) (ES=0.34; IC=0.15-0.52) e Torres et al. (2007) (ES=0.47; IC=0.31-0.63) ou na gama média, nos estudos de Arts et al. (2008) (ES=0.59; IC=0.30-0.88), Bora et al. (2009a) (ES=0.60; IC=0.45-0.74), Kurtz e Gerraty (2009) (ES=0.51; IC=0.38-0.64) e Mann-Wrobel et al. (2011) (ES=0.55; IC=0.41-0.69).

Sintetizando os resultados das diferentes revisões meta-analíticas, pode descrever-se um perfil de disfunção executiva nos doentes bipolares eutímicos, caracterizado por défices de magnitude média a grande em tarefas de controlo inibitório, flexibilidade cognitiva e fluência verbal semântica, com diferenças de magnitude média em tarefas de formação de conceitos e menor disfunção na fluência verbal fonémica.

Os resultados das meta-análises que examinaram o funcionamento neuropsicológico dos doentes bipolares eutímicos permitem afirmar a existência de um padrão alargado de disfunção, em comparação com os controlos, numa variedade de medidas neurocognitivas em diferentes domínios, contrastando com a manutenção de um desempenho normal em tarefas cristalizadas de linguagem, como a leitura e o vocabulário. Contudo, existem diferenças de interpretação dos dados das diferentes meta-análises, levando a diferentes conclusões entre os autores acerca da natureza da disfunção cognitiva na Perturbação Bipolar, nos doentes em estado eutímico. Bora et al. (2009a) enfatizam a presença de uma disfunção executiva, mnésica e atencional, com características específicas, que permitem diferenciar esta população clínica dos doentes com Esquizofrenia, e sugerem marcadores de vulnerabilidade específicos. Assim, Bora e colaboradores argumentam pela existência de défices executivos de maior magnitude nas tarefas de controlo inibitório (medidas pelo Teste de Stroop) e de flexibilidade cognitiva (medidas pelo TMT-B e perseverações no WCST), além da presença de défices específicos na atenção

sustentada (erros de omissão) e na memória verbal (maior magnitude de défices na aprendizagem verbal e evocação imediata e diferida em contraponto com o reconhecimento). Estes autores sugerem que as tarefas de controlo inibitório e de atenção sustentada são os principais candidatos a marcadores de vulnerabilidade para a Perturbação Bipolar, enquanto as medidas de flexibilidade cognitiva e memória verbal estariam associadas a uma vulnerabilidade para a psicose, partilhada com a Esquizofrenia. A disfunção noutros domínios, como na velocidade de processamento, memória de trabalho, fluência verbal e memória visual, estaria associada a factores relacionados com o processo de doença ou com a medicação. Estas conclusões não são replicadas pela investigação de Mann-Wrobel et al. (2011), que destacam a distribuição normal dos *effect sizes*, nas diferentes medidas neurocognitivas (excepto na inteligência pré-mórbida, medidas pelos testes de Leitura e Vocabulário), com magnitudes nas gamas média a média alta, argumentando por um perfil de disfunção generalizada, com atingimento de todos os domínios neuropsicológicos.

Para além do exposto anteriormente, Arts et al. (2008), Bora et al. (2009a) e Mann-Wrobel et al. (2011) reportaram que os *effect sizes* relativos à disfunção cognitiva eram mais variados de estudo para estudo do que o esperado pelo acaso. Esta heterogeneidade, relatada em várias meta-análises, relativamente ao desempenho em diferentes domínios cognitivos, pode ser explicada por diferenças nas características das amostras, no desenho dos estudos ou na metodologia utilizada. Pode, também, estar relacionada com a heterogeneidade da apresentação clínica da Perturbação Bipolar. Bora et al. (2009a) usaram a técnica de meta-regressão para analisar o efeito de variáveis demográficas, clínicas e relacionadas com o uso de medicação no funcionamento cognitivo de doentes bipolares eutímicos e seus familiares em primeiro grau. Estes autores relataram que um início da doença numa idade mais precoce estava associado a disfunção mais severa nos domínios da memória verbal e da velocidade psicomotora. Arts et al. (2008) examinaram o efeito do sexo, idade e educação dos elementos das amostras como possíveis factores moderadores que explicassem a heterogeneidade de desempenho, tendo verificado que existiam efeitos significativos do sexo, idade e educação no desempenho em algumas

tarefas neuropsicológicas. Assim, as diferenças no desempenho entre bipolares e controlos era menor no WCST quando as amostras tinham uma percentagem maior de homens. Os *effect sizes* no desempenho no WCST e nas tarefas de memória de trabalho eram, também, menores em amostras com uma média etária maior. Pelo contrário, as diferenças entre bipolares e controlos nas tarefas de memória de trabalho, fluência verbal e no WCST eram maiores quando o nível educativo dos indivíduos das amostras era superior.

Kurtz e Gerraty (2009) sugeriram que as flutuações dos sintomas depressivos e maníacos tinham um efeito importante no funcionamento neurocognitivo, e vários autores apontaram para a possibilidade dos sintomas residuais contribuírem para a heterogeneidade dos resultados entre os diferentes estudos (Clark et al., 2002; Ferrier, Stanton, Kelly, & Scott, 1999; Thompson et al., 2005). A definição do estado de eutimia nos estudos incluídos nas diferentes meta-análises é muito variável, variando entre o juízo clínico e o uso de diferentes escalas com *cut-off scores* estabelecidos para os instrumentos. Em alguns estudos é ainda considerado um período de observação prospectiva, variável entre os investigadores. Assim, na meta-análise de Mann-Wrobel et al. (2011), foram incluídas na análise da heterogeneidade por meta-regressão, além de variáveis como a idade, sexo, educação, duração da doença e curso clínico (número de episódios; sintomas psicóticos), o rigor metodológico na avaliação da eutimia. Em relação aos factores moderadores demográficos, estes autores mostraram que o sexo não explicava diferenças de desempenho entre os estudos e que o nível de educação estava associado a uma menor disfunção neuropsicológica na amostra de doentes. Curiosamente, Mann-Wrobel e colaboradores encontraram uma associação entre um aumento da idade e uma menor disfunção cognitiva, achado também relatado em relação à duração da doença. O curso da doença foi descrito como um factor moderador significativo no desempenho de tarefas executivas, com o grupo de pior prognóstico a ter um pior desempenho nas Categorias do WCST e no TMT-B. Em relação ao rigor da definição de eutimia, apenas foram encontradas diferenças significativas no TMT-B, com os estudos em que a eutimia era definida com menor rigor a revelarem maiores diferenças de desempenho no TMT-B entre doentes bipolares eutímicos e controlos.

As diferenças no desempenho neuropsicológico entre doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis estão sumarizadas graficamente na Figura 1.

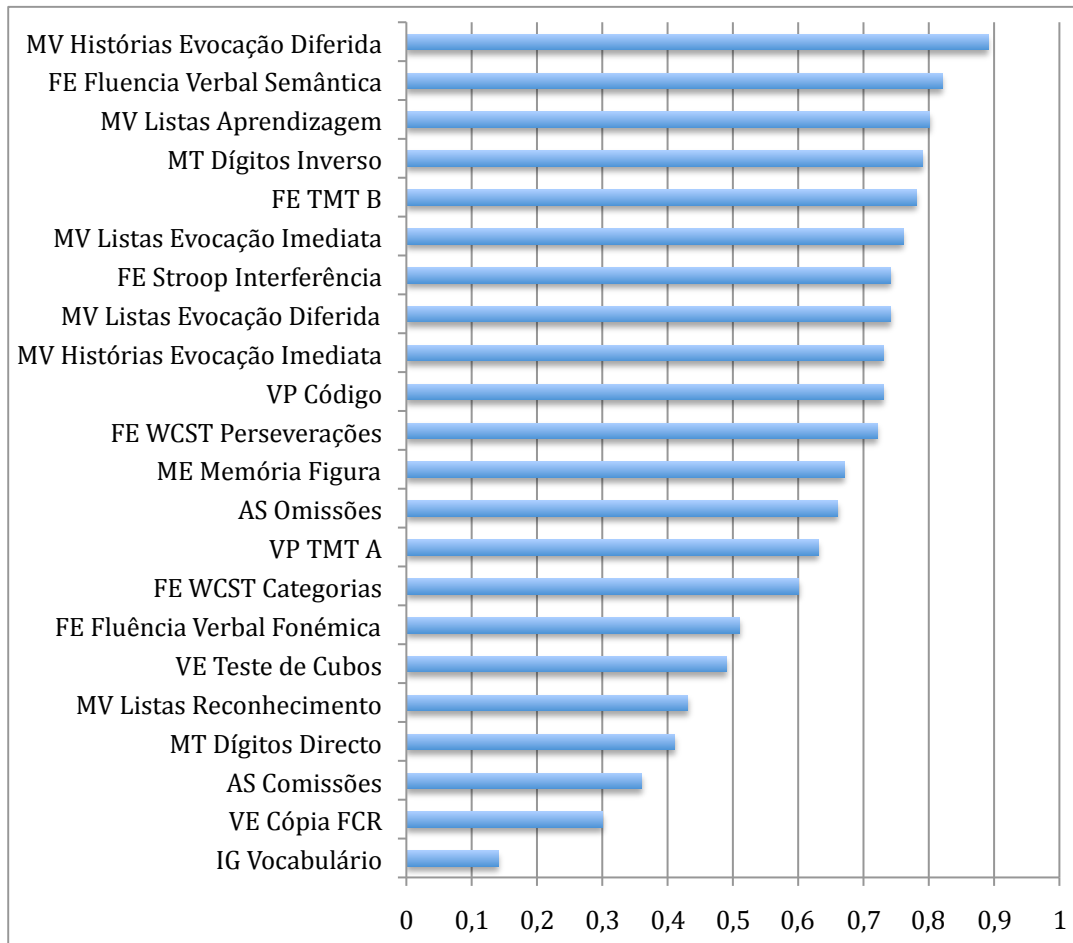


Fig. 1: Média dos *Effect Sizes* das Meta-Análises das diferenças de desempenho neuropsicológico entre doentes bipolares eutímicos e indivíduos saudáveis. IG - Inteligência Geral; VP - Velocidade de Processamento; VE - Capacidades Visuoespaciais; AS - Atenção Sustentada; MV - Memória Verbal; ME - Memória Visuoespacial; MT - Memória de Trabalho; FE - Funções Executivas

2. BATERIA DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR (ISBD-BANC)

A existência de disfunção cognitiva é reconhecida como uma característica da Perturbação Bipolar. Contudo, não existe nenhuma bateria neuropsicológica estandardizada desenvolvida especificamente para ser utilizada na investigação com esta população clínica, ao contrário do que já

ocorre com a Esquizofrenia. Yatham et al. (2010) procuraram identificar, numa pesquisa da literatura, as medidas neurocognitivas que apresentavam maior magnitude de disfunção na Perturbação Bipolar, e usaram essa informação para determinar se a Bateria Cognitiva de Consenso (MCCB) do projecto *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), desenvolvida para ser utilizada na Esquizofrenia, seria apropriada para a investigação na Perturbação Bipolar, fazendo uma proposta de uma bateria preliminar de testes cognitivos para uso nas investigações neuropsicológicas.

Os mesmos autores realçaram que o desenvolvimento de uma bateria neuropsicológica estandardizada teria várias vantagens no progresso da investigação na Perturbação Bipolar. Primeiro, facilitaria a interpretação dos achados dos diferentes centros de investigação, utilizando um conjunto comum de medidas do desempenho neurocognitivo, diminuindo a variabilidade associada ao uso de diferentes medidas entre os estudos. Segundo, seria mais fácil a agregação de dados entre os diferentes centros, aumentando o tamanho das amostras e a capacidade de encontrar achados significativos ou relação entre as variáveis, em estudos meta-analíticos. Finalmente, a adopção de uma bateria comum teria utilidade em diferentes contextos de investigação, incluindo na pesquisa das relações entre a cognição e o funcionamento e a estrutura cerebral, medidas de resultado do funcionamento psicossocial, fenótipos e sintomas clínicos, variáveis genéticas e resultados benéficos e efeitos secundários dos tratamentos.

O projecto foi conduzido sob os auspícios da *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) e envolveu uma comissão de investigadores com experiência internacional nos aspectos cognitivos da Perturbação Bipolar. De forma a identificar as tarefas cognitivas que mostravam uma diferença de desempenho de maior magnitude, com disfunção na Perturbação Bipolar, os autores fizeram uma revisão dos estudos que avaliaram o funcionamento cognitivo (incluindo a cognição social) na Perturbação Bipolar. Posteriormente, reviram, de forma breve, a sobreposição entre os défices cognitivos na Esquizofrenia e na Perturbação Bipolar e avaliaram o grau em que as tarefas incluídas na MCCB (ou outras tarefas identificadas) podiam ser passíveis de serem usadas na Perturbação Bipolar. Desta forma, os autores consideraram os

seguintes domínios cognitivos e testes neuropsicológicos como os mais relevantes na avaliação neuropsicológica na Perturbação Bipolar:

- 1 Atenção/Vigilância: *Continuous Performance Test (CPT)*, hits/omissões e tempo de reacção;
- 2 Velocidade de Processamento: *Trail Making Test* parte A (TMT-A); Código da WAIS-III; Fluência Verbal Semântica;
- 3 Funções executivas/Memória de Trabalho: *Trail Making Test* parte B (TMT-B); Teste de Stroop; *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*; (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993) Categorias e Erros de Perseveração; Fluência Verbal Fonémica; Memória de Dígitos (inverso);
- 4 Memória e Aprendizagem Verbal: *California Verbal Learning Test-I (CVLT-I)* ou *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)* - Aprendizagem; Evocação Imediata e Evocação Diferida;
- 5 Memória e Aprendizagem Visuoespacial: Figura Complexa de Rey-Osterreith e Reprodução Visual da WMS-III - Evocação Diferida;

Baseando-se na evidência (Krabbendam, Arts, van Os, & Aleman, 2005; Stefanopoulou et al., 2009) de que os défices cognitivos na Perturbação Bipolar têm um padrão semelhante ao da Esquizofrenia, embora menos severos, foi considerado que a maioria dos subtestes da MCCB parecem apropriados para uso na Perturbação Bipolar. Além dos testes da MCCB, outras medidas específicas de aprendizagem verbal mais complexas (CVLT) e de funcionamento executivo (Teste de Stroop, TMT-B, WCST) também mostraram alterações substanciais na Perturbação Bipolar. Os autores concluíram que a MCCB representa um ponto de partida satisfatório para avaliar os défices cognitivos nos estudos de investigação na Perturbação Bipolar, embora outros testes que incluem tarefas de aprendizagem verbal mais complexas e de funcionamento executivo também devam ser consideradas na avaliação do compromisso cognitivo na Perturbação Bipolar. As propriedades psicométricas, os enviesamentos culturais e a facilidade e simplicidade de administração foram, também, consideradas como critérios para a inclusão de tarefas na proposta final da bateria.

A proposta final da bateria neuropsicológica para a Perturbação Bipolar considera, deste modo, a utilização de 11 testes (8 nucleares, 2 alternativas e um opcional), em seis domínios cognitivos (velocidade de processamento; atenção/vigilância; memória de trabalho; memória/aprendizagem verbal; memória/aprendizagem visual; funções executivas). Oito dos testes fazem parte da MCCB. O tempo total de administração da bateria varia entre 51 minutos e 76 minutos. A Bateria para a Avaliação da Cognição da *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD-BANC) é a seguinte:

- 1 Velocidade de Processamento: Avaliação Breve da Cognição na Esquizofrenia (BACS); Código da WAIS-III; Fluência Verbal Semântica; *Trail Making Test* parte A (TMT-A);
- 2 Atenção/Vigilância: *Continuous Performance Test – Identical Pairs* (CPT-IP);
- 3 Memória de Trabalho: Sequências letras-números e Localização Espacial (WMS-III);
- 4 Memória e Aprendizagem Verbal: *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLRT) ou *California Verbal Learning Test-I* (CVLT-I);
- 5 Memória e Aprendizagem Visual: *Brief Visual Memory Test – Revised*;
- 6 Funções Executivas: Teste de Stroop; *Trail Making Test* parte B (TMT-B); *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST);

3. ENDOFENÓTIPOS COGNITIVOS NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

Algumas revisões narrativas da literatura (Glahn, Bearden, Niendam, & Escamilla, 2004; Hasler, Drevets, Gould, Gottesman, & Manji, 2006; Robinson & Ferrier, 2006; Savitz et al., 2005) sugeriram a possibilidade de a disfunção em alguns domínios cognitivos, como a memória de trabalho, a inibição da resposta/atenção selectiva, o planeamento e a memória verbal poderem ser estudados como potenciais endofenótipos cognitivos em estudos genéticos da Perturbação Bipolar. Glahn et al. (2004) apontam como uma das vantagens dos estudos de neurocognição em familiares não afectados de doentes com Perturbação Bipolar, relativamente a estudos com indivíduos afectados pela doença, a possibilidade de ultrapassar algumas dificuldades metodológicas na

investigação com doentes eutímicos, eliminado vários factores confundentes, como a medicação, as comorbilidades psiquiátricas ou os sintomas afectivos residuais.

Os endofenótipos, ou fenótipos intermediários, são traços associados à doença com uma ligação mais próxima às alterações ao nível da genética molecular que o fenótipo clínico. Na Perturbação Bipolar, são considerados como putativos endofenótipos vários traços neurobiológicos que incluem alterações neuroanatómicas, neurofisiológicas e medidas bioquímicas e cognitivas (Hasler et al., 2006). Para que uma medida cognitiva possa ser considerada como potencial endofenótipo cognitivo, é necessário que sejam preenchidos os seguintes critérios (Glahn et al., 2004; Gottesman & Gould, 2003):

- 1) O défice cognitivo está associado à doença;
- 2) O desempenho na tarefa cognitiva apresenta grande heritabilidade;
- 3) A presença de disfunção cognitiva é independente do estado clínico;
- 4) A medida cognitiva é co-segregada com a doença nas famílias;
- 5) Os familiares não afectados apresentam, também, disfunção em medidas cognitivas mais frequentemente que a população geral.

Com o objectivo de determinar se alguma das variáveis neuropsicológicas pode, eventualmente, preencher estes critérios, Balanzá-Martínez et al. (2008) efectuaram uma revisão sistemática dos estudos realizados com gémeos discordantes para Perturbação Bipolar, indivíduos em alto risco para Perturbação Bipolar e estudos com familiares não afectados de doentes bipolares. Os autores avaliaram a existência de disfunção neurocognitiva em amostras que abrangiam um total de 532 familiares (43 gémeos discordantes, 232 filhos, 19 pais, 43 irmãos e 191 familiares não especificados) e 854 controlos, provenientes de 23 estudos. Encontraram evidência de disfunção no domínio mnésico verbal em 54% dos estudos e défice na memória de trabalho em 33%. Foram identificadas diferenças na abstracção/flexibilidade cognitiva, controlo inibitório e atenção sustentada num quarto das investigações. Uma menor proporção de estudos apresentava evidência de disfunção na velocidade psicomotora (20%) e aprendizagem e memória visual (17%). As medidas de inteligência geral, fluência verbal e memória imediata não apresentavam evidência de disfunção em nenhum dos estudos revistos. Os autores concluíram

que, apesar da informação relativa ao perfil de desempenho cognitivo dos familiares de doentes bipolares ser ainda escassa, as medidas de memória verbal e memória de trabalho poderiam ser possíveis endofenótipos cognitivos da Perturbação Bipolar. Realçaram, contudo, a necessidade de estudos com amostras mais numerosas e com desenhos longitudinais.

Foram, até à data, realizadas duas revisões meta-analíticas que avaliaram as diferenças, nos diferentes estudos implementados, do desempenho neuropsicológico, em vários domínios cognitivos, entre familiares em primeiro grau de doentes bipolares e controlos saudáveis.

Arts et al. (2008) analisaram os resultados de 14 estudos em 12 variáveis neuropsicológicas, numa amostra agregada de 336 familiares e 692 controlos. Diferenças significativas entre os grupos, com *effect sizes* de magnitude pequena a média, foram demonstradas em medidas de memória verbal, como a evocação imediata (ES=0.42; IC=0.006-0.83) e diferida (ES=0.56; IC=-0.06-1.18) do CVLT, em tarefas de controlo inibitório medidas pelo parâmetro de interferência do Teste de Stroop (ES=0.49; IC=0.045-0.93) e em provas de flexibilidade cognitiva como o TMT-B (ES=0.37; IC=0.15-0.60). Não foram encontradas diferenças significativas entre familiares e controlos em relação ao QI, nas medidas de velocidade de processamento (TMT-A e Pesquisa de Símbolos), memória imediata e de trabalho (Dígitos - sentido directo e Dígitos - sentido inverso), Fluência Verbal Fonémica e em outras provas de funcionamento executivo (WCST - categorias e erros de perseveração).

No estudo de Bora et al. (2009a), foram incluídos 17 estudos, com 443 familiares e 797 controlos, tendo sido analisadas as diferenças em 19 parâmetros cognitivos. Foram encontradas diferenças significativas em domínios semelhantes aos do estudo anterior, com *effect sizes* de média magnitude no Teste de Stroop (ES=0.51; IC=0.27-0.76) e de pequena magnitude no TMT-B (ES=0.38; IC=0.20-0.55), WCST perseverações (ES=0.36; IC=0.20-0.54), omissões do CPT (ES=0.36; IC=0.12-0.60) e nas tarefas de aprendizagem verbal (ES=0.28; IC=0.09-0.46) e memória verbal imediata (ES=0.33; IC=0.11-0.15), avaliadas pelo CVLT. Os autores concluíram que a disfunção na resposta inibitória, medida pelo Teste de Stroop, seria o candidato mais promissor a endofenótipo cognitivo da Perturbação Bipolar. As medidas que avaliam a flexibilidade cognitiva, a atenção

sustentada e a memória verbal também preenchem os critérios de potenciais endofenótipos da doença. Por sua vez, a disfunção na velocidade de processamento, na memória de trabalho e na memória visual, presentes em doentes bipolares eutímicos, não parecem ser um marcador de susceptibilidade genética, podendo estar associados à progressão da doença ou serem explicados parcialmente por efeitos iatrogénicos (no caso da velocidade de processamento). O padrão de maior disfunção na resposta inibitória e de défice ligeiro na atenção sustentada, sem alterações na velocidade de processamento, nos familiares não afectados de doentes bipolares, contrasta com os resultados encontrados nos estudos em familiares em primeiro grau de pessoas com Esquizofrenia.

Num estudo com desenho especificamente criado para avaliar o potencial de diferentes domínios cognitivos virem a ser usados como endofenótipos em estudos genéticos na Perturbação Bipolar, Glahn et al. (2010) avaliaram 709 sujeitos, sendo que 660 pertenciam a famílias com pelo menos dois irmãos diagnosticados com Perturbação Bipolar (n=230). Os restantes sujeitos eram controlos sem história pessoal ou familiar de doença bipolar ou esquizofrenia. Verificou-se que os doentes bipolares apresentavam défices significativos em seis medidas cognitivas, comparativamente com os controlos saudáveis. Os familiares em primeiro grau sem diagnóstico de Perturbação Bipolar apresentavam défices em cinco domínios cognitivos. Os autores identificaram medidas de velocidade de processamento, memória de trabalho e memória de faces como candidatos a endofenótipos para a Perturbação Bipolar.

Em síntese, os estudos referidos, sumarizados graficamente na Figura 2, sugerem a possibilidade de que algumas medidas neurocognitivas sejam um marcador de vulnerabilidade para a Perturbação Bipolar e possam ser considerados putativos endofenótipos cognitivos. Contudo, a presença de défices cognitivos mais ligeiros, e atingindo um menor número de domínios, nos familiares de doentes com Perturbação Bipolar, sugerem que uma parcela importante dos défices cognitivos na Perturbação Bipolar não esteja associada a factores neurodesenvolvimentais, mas antes com processos associados à doença, como a cronicidade, o efeito de múltiplos episódios, da medicação e de comorbilidades psiquiátricas. A combinação de factores neurodesenvolvimentais, neurodegenerativos e iatrogénicos teriam um papel na

etiopatogenia da disfunção cognitiva na Perturbação Bipolar (Balanzá-Martínez et al., 2008).

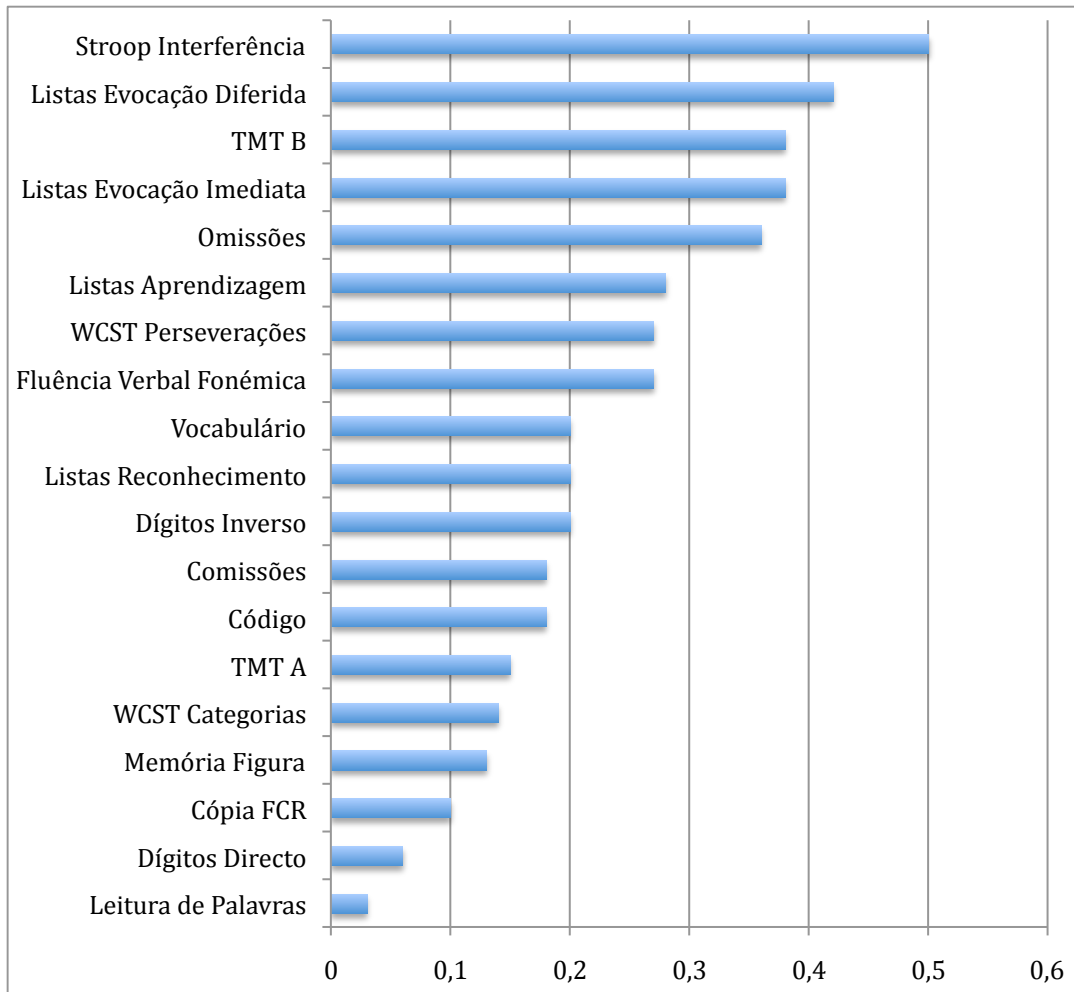


Figura 2: Média dos *Effect Sizes* das Meta-Análises que compararam o desempenho neuropsicológico entre familiares em primeiro grau de doentes bipolares e controlos saudáveis.

4. FUNÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS E CURSO DA DOENÇA BIPOLAR

A disfunção cognitiva nos doentes com Perturbação Bipolar pode, também, ser atribuída a vários factores adicionais, designadamente possíveis efeitos associados à progressão da doença, como o número de episódios de alteração do humor, o número de hospitalizações, a idade de início e a duração da doença. Robinson et al. (2006) analisaram os achados dos estudos que investigaram o modo como as variáveis relativas ao curso da doença estão associadas aos

défices cognitivos na Perturbação Bipolar. Da análise da literatura resulta que vários estudos correlacionaram o número de episódios de alteração do humor com várias medidas das funções neurocognitivas, com a maioria a testar o impacto dos episódios depressivos e maníacos separadamente.

4.1. Episódios maníacos

Alguns estudos descreveram correlações negativas entre o número de episódios maníacos ao longo do curso da doença e funções cognitivas. Os episódios maníacos encontram-se sistematicamente relacionados com défices ao nível da memória verbal e funções executivas. A maioria das investigações que incluem uma medida da memória verbal descrevem pelo menos uma correlação significativa entre o número de episódios maníacos e um desempenho deficitário neste domínio (Clark et al., 2002; Cavanagh, Van Beck, Muir, & Blackwood, 2002; Deckersbach et al., 2004b; Martinez-Arán et al., 2004a; Van Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins, & Dixon 1998). Especificamente, o resultado mais comum remete para uma relação entre os episódios maníacos e desempenho deficitário na memória verbal diferida. Nos doentes bipolares eutímicos, é o processo de retenção que se correlaciona negativamente com o número de episódios maníacos. Relativamente às funções executivas, dois estudos que incluem um teste de formação de conceitos descrevem uma relação negativa entre desempenho deficitário e número de episódios maníacos (van Gorp et al., 1998; Zubietta, Huguelet, O'Neil, & Giordani, 2001). Clark et al. (2002) verificaram que o desempenho na atenção sustentada diminui à medida que aumentam os episódios maníacos. Thompson et al. (2005) observaram que o desempenho numa tarefa de manipulação mental se relacionava positivamente com o número de episódios maníacos, sendo o único estudo em que se verificou a existência de correlações numa direcção inesperada. Outras medidas do funcionamento executivo (TMT-B; Teste de Stroop, Torre de Londres) não evidenciaram relações com os episódios maníacos. Deckersbach et al. (2004a) descreveram correlações entre episódios maníacos e desempenho deficitário numa tarefa de memória visual. Estes resultados contrastam com as conclusões de Rubinsztein, Michael, Paykel e Sahakian (2000) e MacQueen, Young, Galway e Joffe (2001).

4.2. Episódios Depressivos

A maioria dos estudos encontrados descrevem correlações negativas significativas entre o número de episódios depressivos ao longo do curso da doença e diversas medidas das funções neuropsicológicas. Diversos estudos apresentam relações entre episódios depressivos e testes de funções executivas (Clark et al., 2002; Thompson et al., 2005; Zubieta et al., 2001), aprendizagem verbal (Clark et al., 2002; Deckersbach et al., 2004b), memória visual (Deckersbach et al., 2004a; MacQueen et al., 2001) e memória de trabalho espacial (Clark et al., 2002). Van Gorp et al. (1998) não encontraram correlações com a evocação diferida, embora a magnitude dos coeficientes de correlação encontrados fosse semelhante à de outros estudos que descrevem relações significativas. Três estudos não encontraram correlações estatisticamente significativas com a memória verbal (Cavanagh et al., 2002; Martínez-Arán et al., 2004a; Thompson et al., 2005) e um trabalho não descreveu associações com os défices no funcionamento executivo (Van Gorp et al., 1998).

4.3. Número total de episódios

El-Badri, Ashton, Moore, Marsh, & Ferrier (2001) verificaram que o número total de episódios se encontrava negativamente correlacionado com o desempenho ao nível das funções executivas e da memória visual. Krabbendam et al. (2000) não observaram relações significativas entre o total de episódios e qualquer medida do funcionamento neuropsicológico. Por sua vez, Ferrier et al. (1999) não encontraram diferenças significativas no desempenho neuropsicológico quando compararam doentes com um máximo de dois episódios de alteração do humor nos últimos cinco anos e doentes com pelo menos três episódios de alteração do humor nos últimos dois anos.

4.4. Número de hospitalizações

Rubinsztein et al. (2000) descreveram uma associação significativa entre o número de meses de hospitalização e défices na memória visual. Martínez-Arán et al. (2004a) verificaram a existência de correlações negativas entre o número total de admissões e o desempenho em testes de memória verbal. Thompson et al. (2005) documentaram relações significativas entre o total de hospitalizações

e as funções executivas, a fluência verbal, a memória espacial, a velocidade psicomotora e a memória visual (reconhecimento). Pelo contrário, Clark et al. (2002), não encontraram associações com o número total de admissões, verificando, no entanto, que o número de hospitalizações por episódios depressivos encontrava-se positivamente relacionado com o número de erros numa tarefa de memória de trabalho espacial. Zubieta et al. (2001), descreveram uma relação significativa entre o número de hospitalizações por mania e os défices no funcionamento executivo.

4.5. Idade de início

Martínez-Arán et al (2004a) verificaram que os sujeitos com um início tardio da doença demonstravam um pior desempenho ao nível da velocidade psicomotora e da mudança de *setting* mental. No entanto, este resultado não é consistente com os achados de outros estudos. El-Badri et al. (2001) não encontraram relações significativas entre o desempenho em testes de funções executivas e idade de início da doença numa amostra de doentes bipolares jovens. Nenhum dos outros domínios investigados - aprendizagem verbal (Deckersbach et al. 2004a; Martínez-Arán et al., 2004a; Thompson et al., 2005; Zubieta et al., 2001), fluência verbal (El-Badri et al., 2001; Thompson et al., 2005), funcionamento executivo (El-Badri et al., 2001; Thompson et al., 2005; Zubieta et al., 2001) e memória visual (Deckersbach et al. 2004b; El-Badri et al., 2001; Thompson et al., 2005) – apresentou relações significativas com a idade de início da doença. Zubieta et al. (2001) analisaram separadamente as eventuais relações entre o funcionamento neuropsicológico e a idade de início dos episódios maníacos e dos episódios depressivos, não encontrando quaisquer resultados significativos em testes de memória verbal, funções executivas e velocidade psicomotora.

4.6. Duração da doença

O impacto da duração da doença no funcionamento neuropsicológico foi investigado em vários estudos, sendo que cerca de metade encontram pelo menos uma relação negativa significativa e os restantes não descreveram associações. Os resultados nos testes de funções executivas (Clark et al., 2002;

Thompson et al., 2005), velocidade psicomotora (Martínez-Arán et al., 2004a; Thompson et al., 2005), memória visuoespacial (Thompson et al., 2005), memória verbal (Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2002; Deckersbach et al. 2004a; Martínez-Arán et al., 2004a) e atenção sustentada (Bozikas et al., 2005) encontram-se negativamente correlacionados com a duração da doença. Os estudos que não encontraram resultados significativos a este nível fizeram uso de amostras reduzidas.

Os achados referidos traduzem-se na hipótese de que o desempenho cognitivo diminui como resultado de um aumento dos episódios de alteração do humor, do número de hospitalizações e da duração da doença. Contudo, e de acordo com alguns autores (Torres & Malhi, 2010), estas observações devem ser interpretadas com prudência, pois baseiam-se em evidência indirecta de estudos transversais de natureza correlacional, não permitindo inferir sobre a natureza e a direcção causal das relações entre as variáveis. Assim, é possível conceber que os doentes com pior desempenho cognitivo possam apresentar um pior curso da doença, com maior número de episódios e de hospitalizações. Estes autores chamam, ainda, a atenção para factores confundentes adicionais, como a possibilidade da existência de viés de publicação das correlações positivas entre variáveis de curso e neurocognitivas e o não ajustamento para variáveis confundentes como a idade e a sintomatologia subsindrómica. Embora estes achados constituam evidência preliminar que suporta a hipótese de o desempenho neurocognitivo piorar ao longo do curso da doença, há uma necessidade de estudos com desenho longitudinal, que permitam testar esta hipótese de forma mais robusta, acompanhando a evolução do desempenho neuropsicológico dos doentes ao longo do tempo. Este tipo de estudos são escassos na literatura (Balanzá-Martínez et al., 2005; Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré, & Vieta, 2008) e apontam para uma não progressão do declínio cognitivo em períodos entre 1 a 3 anos. Contudo, um estudo longitudinal publicado recentemente, em que 45 doentes bipolares eutímicos e 45 controlos foram avaliados repetidamente num período de cerca de 10 anos, revelaram diferenças ao longo do tempo em dois domínios cognitivos, com uma melhoria ligeira da atenção e um agravamento, com a progressão da doença, do funcionamento executivo (Torrent et al., 2012).

5. O EFEITO MODERADOR DA MEDICAÇÃO

Nos estudos neuropsicológicos, muitos doentes são geralmente avaliados enquanto tomam medicação, que pode consistir em combinações de estabilizadores do humor (lítio ou anticonvulsivantes), antipsicóticos, antidepressivos ou benzodiazepinas. A contribuição do efeito da medicação para a disfunção cognitiva dos doentes com Perturbação Bipolar é de controlo muito complexo e tem sido um dos mais difíceis problemas metodológicos de solucionar na investigação realizada, devido a vários condicionalismos (Goldberg et al., 2008; Balanzá-Martínez et al., 2010; Torres et Malhi, 2010; Videira-Dias et al., 2012). De facto, existe muita variabilidade na prática clínica diária em relação ao tipo e dose dos medicamentos que são prescritos aos doentes. Por outro lado, a politerapia, no contexto clínico, encontra-se mais próximo da regra do que da excepção nas intervenções farmacológicas na Perturbação Bipolar, o que torna particularmente difícil a separação das influências específicas dos diferentes fármacos que são usados em combinação. Acresce que os dados dos doentes que se encontram estabilizados, em monoterapia, podem não ser extrapolados para a população mais alargada de doentes que estão a fazer tratamento em politerapia, possivelmente com uma condição clínica mais severa. Igualmente, a generalização dos dados de doentes não medicados é, muito provavelmente, limitada. Por outro lado, a descontinuação do tratamento, com o propósito de investigação, coloca evidentes problemas éticos. O estudo de doentes sem história de tratamento farmacológico constituiria um grupo ideal para os objectivos deste tipo de avaliação. Contudo, o tratamento a longo prazo com estabilizadores do humor é essencial para a prevenção de recaídas, embora isso esteja associado a efeitos neurotóxicos em redes neurais que suportam os processos cognitivos. Por último, colocam-se problemas metodológicos adicionais, relativamente aos efeitos neurocognitivos cumulativos de algumas medicações ao longo do tempo e às interacções entre fármacos usados em politerapia (Balanzá-Martínez et al., 2010).

São escassos os estudos realizados que abordaram estas questões, sendo que a maioria tentou controlar a potencial influência das medicações em análises

post-hoc. Seguidamente, serão revistos os dados dos diferentes tipos de fármacos usados no tratamento da Perturbação Bipolar.

5.1. Lítio

Após mais de 50 anos de uso clínico, o lítio continua a ser uma opção terapêutica de primeira linha no tratamento profilático da doença bipolar, e é o fármaco mais investigado em relação aos seus efeitos neuropsicológicos.

Após relatos de queixas subjectivas de lentificação cognitiva (Ananth, Ghadirian, & Engelsmann, 1987), a literatura clínica tem enfatizado os putativos efeitos neurotóxicos associados ao lítio. As revisões da literatura (Honig, Arts, Ponds, & Riedel, 1999; Pachet & Wisniewski, 2003) concluíram que o lítio pode exercer um efeito negativo ligeiro nas tarefas de memória verbal e velocidade psicomotora, enquanto os domínios atencionais, executivos e visuo-espaciais são poupados. Os efeitos negativos na cognição associados ao lítio são reversíveis com a sua descontinuação (Kocsis et al., 1993) e a existência de evidência de efeitos negativos permanentes é discutível (Tsaltas, Kontis, Boulougouris, & Papadimitriou, 2009).

As análises *post-hoc* dos estudos transversais realizados com doentes bipolares em remissão (com critérios de eutímia bem definidos) revelaram que os doentes medicados com lítio apresentavam desempenhos, nas tarefas neuropsicológicas, semelhantes aos doentes sem lítio (Altshuler et al., 2004; Clarck et al., 2002; El-Badri et al., 2001). Num outro estudo, em que todos os doentes estavam medicados com lítio, os níveis plasmáticos do fármaco não estavam associados às medidas de desempenho, numa avaliação com uma bateria neuropsicológica que compreendia vários domínios cognitivos (Van Gorp et al., 1998). Num estudo longitudinal de doentes eutímicos tratados em monoterapia com lítio, avaliados no período de dois anos, foram encontrados défices que se mantiveram estáveis nos domínios executivos e atencionais e na velocidade de processamento, mas não na memória verbal. Contudo, estes estudos não foram desenhados com o objectivo de avaliar os efeitos neurocognitivos do lítio, havendo necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados com o intuito de avaliar esta questão (Fountoukalis et al., 2008).

Por outro lado, existe um conjunto crescente de dados pré-clínicos que demonstram o potencial efeito neuroprotector/neurotrófico do lítio em vários modelos animais de doenças neurodegenerativas (Schloesser, Huang, Klein, & Manji, 2008) e na promoção da neurogênese hipocámpica no adulto (Bauer, Alda, Priller, & Young, 2003; Chen, Rajkowska, Du, Seraji-Bozorgzad, & Manji, 2000). Vários estudos neuroimagingológicos têm examinado os putativos efeitos neurotróficos do lítio em amostras clínicas de doentes com Perturbação Bipolar, tendo relatado associações do tratamento com lítio e um aumento do volume da substância cinzenta cerebral (Moore, Bebchuk, Wilds, Chen, & Manji, 2000; Sassi et al., 2002; Bearden et al., 2007a) e no hipocampo (Yucel et al., 2007), córtex pré-frontal (Moore et al., 2009) e córtex cingulado anterior direito (Bearden et al., 2007b). Existe, assim, uma curiosa discrepância entre os achados da literatura pré-clínica, que enfatizam os efeitos neuroprotectores do lítio, e a literatura clínica que favorecem a hipótese neurotóxica (Fountoukalis et al., 2008).

5.2. Anticonvulsivantes

Globalmente, os efeitos cognitivos dos anticonvulsivantes clássicos são modestos quando usados em monoterapia e em doses terapêuticas, embora os efeitos negativos possam ser mais relevantes quando usados em politerapia. Estes efeitos são reversíveis com a cessação da toma do fármaco (Goldberg & Burdick, 2001; Loring, Marino, & Meador, 2007). O valproato e a carbamazepina estão, ambos, associados a défices ligeiros em tarefas mnésicas e atencionais. No estudo de Senturk et al. (2007), foram relatados desempenhos semelhantes nas tarefas neuropsicológicas, nos doentes bipolares eutímicos, entre os doentes em monoterapia com lítio ou com valproato, apresentando ambos os grupos clínicos défices na memória verbal imediata, em comparação com controlos saudáveis, sugerindo que os défices estariam relacionados com o processo patológico ou que os fármacos tivessem efeitos cognitivos comparáveis. Tal como o lítio, o valproato foi descrito em estudos pré-clínicos como apresentando efeitos neuroprotectores (Chen et al., 2006).

A lamotrigina é um anticonvulsivante de nova geração, com aprovação para o tratamento de manutenção da Perturbação Bipolar, com os estudos

realizados em populações saudáveis e com epilepsia a apontarem para um melhor perfil cognitivo que a carbamazepina e o valproato. Num estudo realizado com 15 doentes bipolares eutímicos medicados com lamotrigina e 18 doentes bipolares eutímicos medicados com valproato ou carbamazepina, os primeiros apresentavam um melhor desempenho na fluência verbal fonémica (Daban et al., 2006), apesar de diferenças no número de hospitalizações entre os grupos poderem constituir um factor confundente na interpretação destes resultados.

O topiramato, apesar de actualmente não ser considerado uma opção de primeira linha no tratamento da Perturbação Bipolar é, por vezes, usado na prática clínica em combinação com outros estabilizadores do humor, principalmente para tratar perturbações co-mórbidas, como o abuso de substâncias e perturbações alimentares. É, de todos os anticonvulsivantes de nova geração, aquele que apresenta um maior risco de provocar disfunção cognitiva, estando associado a lentificação psicomotora e a défices atencionais e na fluência verbal (Mula, Trimble, Thompson, & Sander, 2003).

No único estudo que comparou o perfil cognitivo de diferentes estabilizadores do humor em sujeitos com Perturbação Bipolar, o topiramato, o valproato e a carbamazepina estavam associados a um pior perfil de desempenho cognitivo, enquanto a lamotrigina e a oxcarbazepina apresentavam um perfil favorável. Os efeitos do lítio na cognição eram intermédios em relação a estes dois grupos (Gualtieri & Johnson, 2006).

5.3. Antipsicóticos

As análises *post-hoc* de vários estudos neuropsicológicos em doentes bipolares eutímicos proporcionam evidência indirecta dos efeitos neurocognitivos dos antipsicóticos nesta população clínica. No estudo de Zubieta et al. (2001), numa pequena amostra de 15 doentes bipolares eutímicos com história de psicose, a duração da terapêutica com antipsicóticos correlacionava-se negativamente com o desempenho numa medida de abstracção e formação de conceitos (WCST – Categorias). Em outro estudo, os doentes eutímicos tratados com antipsicóticos convencionais completaram um número significativamente menor de categorias na mesma tarefa, apesar de toda a amostra de doentes

bipolares apresentar disfunção em relação aos controlos saudáveis, sugerindo que a disfunção executiva não era, apenas, explicada por factores iatrogénicos (Altshuler et al., 2004). Em outras amostras de doentes bipolares em remissão, o uso de antipsicóticos associava-se a um desempenho intelectual geral pior e a défices na memória verbal e na memória de trabalho (Donaldson, Goldstein, Landau, Raymond, & Frangou, 2003), ou a um pior desempenho nos testes de funcionamento executivo (Frangou, Donaldson, Hadjulis, Landau, & Goldstein, 2005a). Nestes dois últimos estudos, os autores concluíram que grande parte da disfunção cognitiva observada nos doentes eutímicos com Perturbação Bipolar era de origem iatrogénica. Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, e Ramesar (2008) relataram que o tratamento com lítio e antipsicóticos em doentes bipolares estava associado a um pior desempenho em tarefas de reconhecimento mnésico verbal, de flexibilidade cognitiva e controlo inibitório. Num estudo recente, os doentes bipolares sem antipsicóticos apresentavam um desempenho semelhante aos controlos numa bateria neuropsicológica (Jamrozinski, Gruber, Kemmer, Falkai, & Scherk, 2009). Após controlo de variáveis clínicas, este subgrupo tinha um desempenho melhor que os doentes bipolares tratados com antipsicóticos nas medidas de fluência verbal, planeamento executivo, aprendizagem e reconhecimento mnésico verbal. Parte destes resultados foram sumarizados na meta-análise de Bora et al. (2009a) que testaram, por meta-regressão, os efeitos dos factores confundentes clínicos e iatrogénicos. A diminuição do desempenho nas medidas de velocidade de processamento era explicada, pelo menos parcialmente, por efeitos iatrogénicos, principalmente pelo uso de antipsicóticos; este défice podia contribuir para uma diminuição no desempenho noutras tarefas cognitivas.

Contudo, o desempenho neurocognitivo não se mostrou associado à exposição a antipsicóticos em outros estudos (Martínez-Arán et al., 2004b; Martino et al., 2008). Assim, existe alguma discordância em relação a este aspecto metodológico, com alguns autores a afirmar que o uso de antipsicóticos, e não a história de psicose, explicaria a disfunção cognitiva nos doentes bipolares (Donaldson et al., 2003; Frangou et al., 2005a) e outros autores a argumentarem em sentido contrário (Glahn et al., 2007; Martínez-Arán et al., 2008).

Uma questão relacionada é a de apurar se existem efeitos distintos entre os antipsicóticos típicos e atípicos em relação ao desempenho neuropsicológico na população de doentes bipolares. Foram descritos potenciais efeitos iatrogénicos em amostras tratadas somente com antipsicóticos convencionais (Altshuler et al., 2004), só com atípicos (Bearden et al., 2007b) e com ambos (Donaldson et al., 2003; Jamrozinski et al., 2009). Apenas um estudo comparou doentes bipolares eutímicos tratados com Risperidona com um grupo tratado com antipsicóticos convencionais, com o primeiro grupo a apresentar melhores resultados no TMT-B e no funcionamento ocupacional (Reinares et al., 2000).

Assim, a evidência sugere que os antipsicóticos têm algum efeito negativo no desempenho cognitivo dos doentes bipolares, principalmente na velocidade de processamento, memória verbal e algumas tarefas executivas. Contudo, estes estudos não são randomizados, existindo necessidade de estudos futuros randomizados e duplamente cegos que comparem as diferenças de perfil neurocognitivo entre os diferentes antipsicóticos, típicos e atípicos, usados para tratar a Perturbação Bipolar.

5.4. Outros fármacos

Não existem estudos realizados com o objectivo de descrever o efeito dos antidepressivos no desempenho neuropsicológico de doentes bipolares eutímicos, embora se conheçam os efeitos negativos dos antidepressivos tricíclicos na aprendizagem e memória verbal, em contraponto com um perfil cognitivo benigno dos inibidores da recaptção selectivos da serotonina. Os efeitos deletérios das benzodiazepinas, principalmente na velocidade de processamento, tarefas atencionais e mnésicas (amnésia anterograda) estão bem documentados no uso agudo (Buffett-Jerrott & Stewart, 2002), tal como a existência de défices cognitivos persistentes associados ao seu uso prolongado (Paterniti, Dufouil, & Alperovitch, 2002). Num estudo com doentes bipolares, a exposição a benzodiazepinas estava associada a um pior desempenho nas tarefas de velocidade psicomotora e flexibilidade cognitiva (Martino et al., 2008). Os fármacos anticolinérgicos também apresentam efeitos iatrogénicos a nível cognitivo, principalmente no domínio atencional e mnésico verbal (Brooks & Hoblyn, 2007).

Em conclusão, pode afirmar-se, resumindo o resultado dos estudos anteriores, que os tratamentos farmacológicos na Perturbação Bipolar podem explicar parte da disfunção cognitiva nesta população clínica. Este risco iatrogénico parece aumentar com a politerapia e o uso de doses mais altas. Contudo, esses efeitos parecem ser reversíveis, desaparecendo com a descontinuação dos fármacos. O lítio está associado a disfunção ligeira e transitória na velocidade de processamento e memória verbal. Do grupo dos anticonvulsivantes, a lamotrigina apresenta o perfil cognitivo mais benigno em contraponto com os efeitos negativos, principalmente em doses mais altas, do topiramato, valproato e carbamazepina. Tem-se acumulado alguma evidência relativamente ao potencial efeito negativo dos antipsicóticos no desempenho cognitivo dos doentes bipolares, com maior efeito na velocidade de processamento. O uso de antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas e anticolinérgicos também estão associados a efeitos iatrogénicos na neurocognição, principalmente nos domínios atencional e mnésico.

6. MARCADORES NEUROCOGNITIVOS DE PSICOSE NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

Os sintomas psicóticos são comuns na Perturbação Bipolar. Mais de metade dos doentes com Perturbação Bipolar experiencia episódios de alterações do humor com sintomas psicóticos ao longo da vida (Goodwin & Jamison, 2007; Keck et al., 2003). Existe evidência que sugere que a doença bipolar com sintomas psicóticos representa um subtipo da doença (Bora, Yücel, Fornito, Berk, & Pantelis, 2008; Olincy & Martin, 2005; Pearlson et al., 1995) e os dados dos estudos de agregação familiar da psicose na doença bipolar e dos estudos genéticos suportam parcialmente esta hipótese (Potash et al., 2001; Potash, 2006).

Os défices cognitivos são uma característica nuclear da Esquizofrenia (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Heinrichs & Zakzanis, 1998) e têm vindo a ser documentados na Perturbação Bipolar e nas perturbações do humor com componente psicótico (Bora et al., 2005; Bora et al., 2009a; Frangou et al., 2005a; Glahn et al., 2004). Estes achados têm conduzido alguns autores a sugerir que a

Perturbação Bipolar com sintomatologia psicótica pode constituir um subtipo da doença com défice cognitivo mais significativo (Glahn et al, 2007; Simonsen et al., 2011). No entanto, os achados dos estudos têm sido inconsistentes. Algumas investigações têm encontrado défices significativos em domínios cognitivos específicos em doentes com Perturbação Bipolar com sintomas psicóticos (Glahn et al, 2007; Simonsen et al., 2011), enquanto outras não encontraram diferenças significativas entre grupos (Lahera et al., 2008; Selva et al., 2007). As diferenças mais robustas entre Perturbação Bipolar, com e sem sintomas psicóticos, descritas até hoje na literatura referem-se a tarefas como aprendizagem de listas de palavras (Martínez-Arán et al., 2008), memória de trabalho (Glahn et al., 2006 a,b) e flexibilidade mental (Bora et al., 2007). Para além disso, ao contrário do que acontece com a inteligência geral - deficitária unicamente em doentes com Esquizofrenia- tanto os doentes com Esquizofrenia como os doentes bipolares com sintomas psicóticos apresentam défices significativos num vasto conjunto de domínios (Bora, Yücel, & Pantellis, 2010b). De um modo geral, estes resultados sugerem que o compromisso do sistema executivo central (Baddeley & Hitch, 1974) associado a disfunção do lobo frontal estará mais ligado à presença de psicose. Contudo, é também possível que as diferenças cognitivas entre doentes bipolares com e sem sintomas psicóticos possam estar relacionadas com outros factores associados à doença bipolar com sintomas psicóticos, tais como idade de início mais precoce da doença ou o uso de antipsicóticos.

Uma meta-análise recente (Bora, Yücel, & Pantellis, 2010a) incluiu 11 estudos, dos quais quatro eram compostos por amostras com doentes bipolares eutímicos (Bora et al., 2007; Lahera et al., 2008; Martínez-Arán et al., 2008; Szoke et al., 2008). Os autores procederam à comparação do desempenho cognitivo de 435 doentes bipolares com sintomas psicóticos e 339 doentes bipolares sem sintomas psicóticos, e avaliaram o efeito de possíveis variáveis confundentes, clínicas e demográficas, através do uso de técnicas meta-regressivas, não se tendo verificado diferenças significativas entre os grupos em relação ao género, idade, duração da doença e QI pré-mórbido. Contudo, os doentes bipolares com sintomas psicóticos apresentavam uma idade de início mais precoce, menor escolaridade, mais hospitalizações e uma taxa superior de uso de antipsicóticos.

No que diz respeito à cognição global, verificou-se a existência de uma diferença pequena, embora significativa, relativa à cognição global, com os doentes bipolares com sintomas psicóticos a apresentar maior compromisso do que os doentes bipolares tipo I sem sintomas psicóticos (ES=0.22; IC=0.08-0.37). Quando a análise é restringida a estudos com doença bipolar tipo I, os doentes com sintomas psicóticos continuam a apresentar maior compromisso, comparativamente com doentes sem sintomas psicóticos (ES=0.19; IC=0.04-0.35). Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos no desempenho em tarefas de velocidade de processamento como o TMT-A (ES=0.09; p=0.50). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos no domínio atencional (ES=0.10; p=0.17). Relativamente à memória visual, os grupos não se distinguiam (ES=0.12; p=0.52). Os doentes bipolares com sintomas psicóticos apresentaram, no domínio memória verbal, maior compromisso do que os doentes sem sintomatologia psicótica (ES=0.39; IC=0.18-0.59). Quando a análise foi restringida a amostras de doentes bipolares tipo I, as diferenças entre grupos permaneceram significativas (ES=0.32, IC=0.11-0.54). Foi possível conduzir meta-análises separadas para 3 tarefas individuais (aprendizagem de listas de palavras, evocação diferida de listas de palavras e reconhecimento), verificando-se um desempenho inferior pelos doentes bipolares com sintomas psicóticos em tarefas de aprendizagem (ES=0.45; IC=0.22-0.68) e evocação diferida (ES=0.34; IC=0.13-0.54). Os doentes com história de psicose apresentaram uma *performance* cognitiva inferior aos doentes sem história de psicose no domínio memória de trabalho (ES=0.28; IC=0.08-0.47). As diferenças entre grupos, tomando em consideração apenas doentes bipolares tipo I, foram também significativas (ES=0.29; IC=0.06-0.51). Meta-análises para tarefas individuais foram conduzidas para o Teste de Dígitos (directo e inverso), e mostraram que os doentes bipolares com sintomas psicóticos apresentavam défices significativos, em comparação com doentes sem história de psicose, na tarefa de Dígitos inverso (ES=0.30; IC=0.08-0.52), mas não na tarefa de Dígitos directo (ES=0.23; p=0.10). Os doentes bipolares com sintomas psicóticos demonstraram maior compromisso que os doentes bipolares sem sintomas psicóticos no funcionamento executivo, nomeadamente em tarefas de planeamento e

raciocínio (ES=0.31; IC=0.08-0.52). A inclusão apenas de doentes bipolares tipo I revelou um resultado similar. Foram conduzidas meta-análises individuais para 5 testes cognitivos que avaliam desempenhos associados à fluência verbal, controlo inibitório e flexibilidade mental (Fluência Semântica, Fluência Fonémica e Interferência no Teste de Stroop, TMT-B e WCST). As diferenças demonstraram ser significativas para o WCST perseverações (ES=0.31; IC=0.12-0.49); TMT-B (ES=0.30; IC=0.06-0.55), Interferência no Teste de Stroop (ES=0.32; IC=0.05-0.60) e Fluência Verbal Semântica (ES=0.37; IC=0.15-0.58), com o grupo com sintomas psicóticos a apresentar um desempenho inferior.

Os resultados desta meta-análise sugerem que a presença de psicose no curso da Perturbação Bipolar está associada a um pior desempenho cognitivo em diversos domínios cognitivos. Os doentes bipolares com história de psicose apresentam desempenhos inferiores em tarefas de memória verbal, assim como em provas de funcionamento executivo, incluindo memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, controlo inibitório e fluência verbal. Estes achados sugerem uma possível associação entre psicose e disfunção do lobo frontal (sistema executivo central). Os resultados encontrados sugerem, ainda, uma relação entre défices na memória verbal e psicose. Poder-se-á argumentar que esta relação está também associada a um défice executivo central, uma vez que a estratégia de aprendizagem e competências organizacionais são importantes para um bom desempenho em testes de listas de palavras.

Contudo, as diferenças encontradas são, em geral, de pequena magnitude, permitindo afirmar que o efeito da psicose não explica completamente os défices cognitivos na Perturbação Bipolar (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). Por outro lado, os doentes bipolares sem história de psicose também apresentam défices cognitivos. De acordo com Bora, Yücel e Pantellis (2010a), a disfunção cognitiva mais severa na Perturbação Bipolar com sintomas psicóticos pode ter duas explicações. Em primeiro lugar, diferenças neurocognitivas e neurobiológicas podem indicar que a Perturbação Bipolar com sintomas psicóticos é apenas uma variante mais severa da doença. Em segundo lugar, as diferenças na cognição e curso da Perturbação Bipolar, com e sem sintomas psicóticos, podem reflectir alterações neurobiológicas que diferenciam

parcialmente a psicose da perturbação do humor. Embora estes dois subtipos partilhem algumas anomalias neurobiológicas, défices cognitivos e factores de susceptibilidade, a psicose na Perturbação Bipolar poderá estar associada a factores de risco neurobiológicos adicionais. De facto, estudos genéticos proporcionam suporte a esta hipótese. A psicose parece agregar em famílias com Perturbação Bipolar (Potash et al., 2001; Schürhoff et al., 2003) e alguns genes parecem ser factores de risco de Esquizofrenia e Perturbação Bipolar com sintomas psicóticos, mas não de Perturbação Bipolar sem psicose (Goes, Sanders, & Potash, 2008; Potash, 2006). É possível que alguns factores genéticos possam estar associados a psicose e a alguns défices cognitivos (especialmente os que implicam o lobo frontal), independentemente do diagnóstico. Uma meta-análise recente não encontrou diferenças significativas em medidas do lobo frontal ao comparar a Esquizofrenia com a perturbação do humor com componente psicótico (Bora, Yücel & Pantellis, 2010b). Apesar disso, o compromisso de alguns domínios cognitivos (QI pré-mórbido) parece ser mais específico da Esquizofrenia (Bora, Yücel e Pantellis, 2010b).

A investigação recente acerca do funcionamento neuropsicológico dos doentes bipolares eutímicos tem evidenciado um padrão alargado de disfunção numa variedade de medidas neurocognitivas, em diferentes domínios, com diferenças em relação aos controlos de magnitude média a média alta, em contraponto à relativa manutenção de um desempenho normal em tarefas cristalizadas de linguagem, como a Leitura e o Vocabulário. Contudo, têm sido propostas diferentes conclusões acerca da natureza da disfunção cognitiva, com alguns autores (Bora et al., 2009a) a enfatizarem a presença de uma disfunção executiva, mnésica e atencional, com características específicas, que permitem diferenciar o grupo de doentes bipolares dos doentes com Esquizofrenia, sugerindo marcadores de vulnerabilidade específicos. Outros investigadores (Mann-Wrobel et al., 2011) têm argumentado a favor da existência de um perfil de disfunção generalizada, havendo comprometimento de todos os domínios neuropsicológicos, padrão semelhante ao da Esquizofrenia, embora menos severo.

As revisões meta-analíticas dos estudos que procederam à avaliação neuropsicológica de familiares de doentes com Perturbação Bipolar (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a) sugerem que uma parcela da disfunção cognitiva na Perturbação Bipolar pode ser explicada pela existência de uma vulnerabilidade genética ou neurodesenvolvimental com expressão neurocognitiva, propondo a disfunção na resposta inibitória, medida pelo Teste de Stroop, como o candidato mais promissor a endofenótipo cognitivo da Perturbação Bipolar. As medidas que avaliam a flexibilidade cognitiva, a atenção sustentada e a memória verbal foram, também, indicadas como potenciais endofenótipos da doença. Contudo, o estudo com maior robustez metodológica, até à data (Glahn et al., 2010), realizado com o objectivo específico de explorar os potenciais candidatos a endofenótipos cognitivos da Perturbação Bipolar, apontou outros domínios cognitivos: velocidade de processamento, memória de trabalho e memória de faces. Será, assim, necessária investigação adicional para esclarecer quais os domínios cognitivos cujo défice no desempenho pode constituir um marcador de vulnerabilidade na Perturbação Bipolar.

A presença de défices cognitivos mais ligeiros e atingindo menos domínios nos familiares de doentes com Perturbação Bipolar sugerem que uma parte importante dos défices cognitivos na Perturbação Bipolar está associada a factores relacionados com a progressão da doença, como a cronicidade ou o efeito de múltiplos episódios. Além das variáveis relacionadas com o curso da doença, os factores iatrogénicos parecem desempenhar, também, um papel moderador da disfunção cognitiva na Perturbação Bipolar (Balanzá-Martínez et al., 2008; Videira-Dias et al., 2012). Estudos observacionais prospectivos e experimentais, randomizados e controlados, com recurso ao uso de baterias de avaliação neuropsicológicas estandardizadas e construídas especificamente para esta população clínica, terão, futuramente, o potencial de precisar a progressão dos défices cognitivos ao longo do curso da doença e o efeito, benéfico ou deletério, das diferentes intervenções psicofarmacológicas usadas na Perturbação Bipolar.

Uma questão final, com especial interesse no estudo da relação entre a Perturbação Bipolar Tipo I e a Esquizofrenia, relaciona-se com o impacto da história de psicose no perfil de disfunção cognitiva na Perturbação Bipolar. Um

estudo meta-analítico (Bora et al, 2010a) demonstrou que doentes bipolares com história de psicose apresentam desempenhos inferiores em tarefas de memória verbal e funcionamento executivo, incluindo memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, controlo inibitório e fluência verbal. Estas diferenças revelaram-se, no entanto, de pequena magnitude, e estudos recentes comparando doentes bipolares eutímicos com e sem psicose, doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis, não revelaram diferenças de desempenho neurocognitivo entre os grupos com e sem psicose (Brissos, Dias, Soeiro-de-Souza, Balanzá-Martínez, & Kapczinski, 2011). A realização de estudos comparativos entre grupos de doentes bipolares eutímicos, doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis, que reúnam um conjunto óptimo de condições, tais como amostras de dimensão com poder estatístico para encontrar diferenças de desempenho, avaliação do desempenho neuropsicológico com recurso a uma bateria compreensiva, que abranja vários domínios cognitivos, emparelhamento dos grupos em relação ao sexo, idade, escolaridade e QI pré-mórbido, critérios explícitos de eutimia e que proceda ao controlo estatístico da sintomatologia subsindrómica, contribuirá, indubitavelmente, para ajudar a esclarecer a natureza e posicionamento da disfunção cognitiva na Perturbação Bipolar, em comparação com a Esquizofrenia. Contudo, estudos com o desenho metodológico descrito são, ainda, escassos na literatura (Altshuler et al., 2004; Bora et al., 2007; Brissos et al., 2011; Glahn et al., 2007; Martinez-Arán et al., 2008; Savitz et al., 2009; Szoke et al., 2008).

CAPÍTULO 2: Cognição Social na Perturbação Bipolar

A investigação neurocientífica e comportamental básica no campo da cognição social tem vindo a revelar um desenvolvimento exponencial nos últimos anos (Adolphs, 2009; Lieberman, 2007), proporcionando uma base conceptual e metodológica sólida à investigação da disfunção neste domínio nas perturbações neuropsiquiátricas, incluindo a Perturbação Bipolar. A importância da investigação e avaliação da cognição social na Perturbação Bipolar está relacionada com quatro aspectos. Em primeiro lugar, a disfunção em tarefas de cognição social pode estar associada a vários aspectos relacionados com a competência e o funcionamento social (Couture, Penn, & Roberts, 2006). Em segundo lugar, existe um consenso geral de que a cognição social representa uma dimensão distinta, apesar de relacionada, da neurocognição e de outras características clínicas, existindo evidência oriunda da investigação com neuroimagem funcional que sugere que o processamento dos estímulos sociais e não sociais é suportado por sistemas neurais semi-independentes, e que existem dissociações em várias condições clínicas entre a cognição social e a cognição não social (Adolphs, 2009; Lieberman, 2007; Ochsner, 2008). Em terceiro lugar, a cognição social pode relacionar-se com o resultado funcional de modo independente da neurocognição (Couture et al., 2006). Por último, a cognição social pode ser um alvo terapêutico em intervenções remediativas e reabilitativas (Colom, 2012; Roberts & Penn, 2009).

Este capítulo pretende rever os aspectos terminológicos e conceptuais associados aos diferentes processos que compõem a cognição social e apresentar, de forma breve, alguns dos instrumentos psicométricos usados para medir desempenhos nos domínios cognitivos sociais. Apresenta, seguidamente, um modelo heurístico que sintetiza a investigação relativa ao substrato neural da cognição social. Por último, serão revistos os estudos empíricos na Perturbação Bipolar que avaliaram diferenças entre doentes e controlos em diferentes dimensões da cognição social, com particular destaque para os estudos com doentes bipolares eutímicos.

1. COGNIÇÃO SOCIAL: CONCEITOS E AVALIAÇÃO

A cognição social é um constructo multidimensional que se refere ao conjunto das operações mentais subjacentes às interações sociais, podendo ser definida como a capacidade de construir representações das relações entre o sujeito e os outros, e de usar essas representações de forma flexível, para guiar o comportamento social (Adolphs, 2001). As operações cognitivas sociais incluem a percepção, interpretação e geração de respostas a emoções, intenções e disposições comportamentais dos outros (Kern & Horan, 2010). Assim, a cognição social é composta por um conjunto de competências que as pessoas utilizam para compreender e interagir de forma adaptativa com as outras pessoas. Deste modo, os problemas na cognição social, como interpretações erradas das intenções ou reações inesperadas às emoções das outras pessoas, podem condicionar, de forma adversa, o funcionamento numa variedade de áreas (Kern & Horan, 2010).

Têm sido vários os termos utilizados para definir os diferentes componentes da cognição social e os respectivos métodos de avaliação (Green, Penn, Bentall, & Carpenter, 2008). Os principais processos cognitivos sociais podem ser divididos em cinco grandes domínios: processamento emocional, percepção social, conhecimento social, atribuições sociais e teoria da mente. Seguidamente, em relação a cada domínio, é apresentada uma breve revisão conceptual e operativa, analisando criticamente os instrumentos de avaliação utilizados para medir o desempenho nestes domínios.

1.1. Processamento emocional

O processamento emocional engloba os aspectos relacionados com a percepção e utilização da emoção, de forma a facilitar o funcionamento adaptativo. O modelo de Mayer, Salovey e Caruso define a inteligência emocional como um conjunto de competências, combinando emoção e cognição, que incluem a identificação, facilitação, compreensão e regulação das emoções (Mayer, Salovey, & Caruso, 2001). A percepção afectiva, que se equipara ao componente de identificação das emoções desse modelo, tem sido um dos mais

estudados na investigação dos processos cognitivos sociais na Perturbação Bipolar (Rocca, Heuvel, Caetano, & Lafer, 2009). A disfunção neste domínio encontra-se documentada em paradigmas que requerem que os sujeitos identifiquem ou discriminem entre emoções nas expressões faciais, em fotografias, ou em vocalizações ou monólogos gravados. O *Facial Emotion Identification Test* (Kerr, 1993), o *Voice Emotion Identification Test* (Kerr, 1993), o *Penn Computerized Neurocognitive Battery – Emotion Recognition Test* (Penn, Sanna, & Roberts, 2008), o *The Awareness of Social Inference Test – Part 1* (McDonald, Flanagan, Martin, & Saunders, 2004) e o *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test* (Mayer, Salovey, & Caruso, 2003) são alguns dos instrumentos que permitem medir o desempenho de sujeitos nestes paradigmas.

As limitações deste tipo de instrumentos incluem as suas propriedades psicométricas, que muitas vezes não são satisfatórias, e a sua validade ecológica, colocando-se a questão de determinar se a identificação de uma emoção numa fotografia de uma face ou numa gravação de uma voz captura, de uma forma adequada, a complexidade das capacidades de percepção emocional necessárias para interações sociais adaptativas (Kern & Horan, 2010). O surgimento recente de provas com melhores características psicométricas e que recorrem ao uso de estímulos dinâmicos, têm constituído tentativas de solucionar, operacionalmente, estas limitações metodológicas (Johnston, Enticott, Mayes, & Hoy, 2010; McDonald et al., 2004).

Outros aspectos do processamento emocional têm sido menos estudados na Perturbação Bipolar. Por exemplo, a medida de cognição social incluída na MCCB, o subteste *Managing Emotions* do Teste de Inteligência Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (Mayer et al., 2003), envolve a leitura de breves vinhetas de conteúdo sócio-emocional e a resposta a questões de como os indivíduos lidam, regulam e facilitam as emoções, no próprio ou nos outros. Outro tipo de paradigma avalia como as pessoas regulam (suprimem voluntariamente, reenquadram) as respostas a estímulos emocionais (Green, Melissa, Cahill, & Malhi, 2007; Townsend & Altshuler, 2012).

1.2. Percepção social

A Percepção social refere-se à capacidade do indivíduo avaliar as pistas sociais através da informação do contexto e dos gestos comunicativos, incluindo a tomada de consciência dos papéis, regras e objectivos que caracterizam a situação social e que guiam as interacções sociais (Corrigan & Green, 1993a; Corrigan, Wallace, & Green, 1992). Nas tarefas de percepção social, os sujeitos têm de processar variadas pistas não-verbais, paraverbais e verbais para fazerem inferências acerca de situações sociais ambíguas e complexas. Os indivíduos são desafiados a identificar características interpessoais das situações em áreas relacionadas com a intimidade, estatuto, estado de humor ou veracidade (Kern & Horan, 2010).

Uma das tarefas mais usadas neste domínio, o *The Profile of Non-Verbal Sensitivity* (Rosenthal, Hall, DiMatteo, & Rogers, 1979), envolve a visualização de vídeos de uma mulher, com duração de 2 segundos, que incluem expressões faciais, entonações vocais e gestos corporais, e pede-se ao sujeito que seleccione entre duas frases a que melhor descreve o contexto provável da pista social. De forma semelhante, o *Social Cue Recognition Test* (Corrigan & Green, 1993b) envolve a visualização de vinhetas videogravadas com 2 a 3 actores que interagem em situações de baixa valência emocional (e.g.: dois amigos a fazerem um *puzzle*) ou de alta intensidade emocional (e.g.: uma discussão conjugal relacionada com os filhos). Posteriormente, são colocadas questões do tipo verdadeiro/falso, acerca de pistas concretas e abstractas que ocorreram durante a interacção. Um outro tipo de paradigma envolve a avaliação de emoções ou estados mentais de outras pessoas em fotografias, de forma isolada (sem contexto social), e imersas num contexto social circundante, permitindo medir a influência da informação contextual na avaliação do sujeito (Green, 2008). Estas competências, necessárias para um desempenho adequado nas tarefas de percepção social, dependem do conhecimento do sujeito das regras que tipicamente governam as situações sociais.

1.3. Conhecimento social

Este domínio relaciona-se com a consciência dos papéis, regras e objectivos que caracterizam as situações sociais e guiam as interacções sociais

(Corrigan & Green, 1993a; Corrigan et al., 1992). O conhecimento social (também designado de esquema social) pode ser medido com testes que avaliam a consciência do sujeito relativamente ao que é esperado em diferentes situações (e.g.: num consultório ou num restaurante). O conhecimento social é muitas vezes considerado um pré-requisito para uma adequada percepção e competência social. Além disso, o desempenho em tarefas de conhecimento e percepção social têm demonstrado associações com o funcionamento social (Kern & Horan, 2010).

O domínio do conhecimento social tem sido pouco estudado nas perturbações psiquiátricas, sobrepondo-se, parcialmente, à percepção social. Um bom desempenho neste domínio requer a tomada de consciência das pistas que ocorrem, tipicamente, em situações sociais (percepção social) e de como é suposto responder a essas pistas. Neste contexto, uma das medidas utilizadas é o *Social Features Recognition Test* (Corrigan & Green, 1993b), um questionário de escolha múltipla que avalia o conhecimento do sujeito sobre as características (ex.: papéis, regras) de diferentes situações sociais. O *The Schema Comprehension Sequencing Test-Revised* (Corrigan et al., 1992) requer que os sujeitos organizem um conjunto de cartões, que descrevem acções, em sequências significativas de comportamento social. No entanto, estes testes apresentam limitações, designadamente a sua simplicidade e reduzido grau de dificuldade, resultando em efeitos de tecto (Kern & Horan, 2010).

1.4. Atribuições Sociais

O estilo de atribuição refere-se à forma como os indivíduos explicam as causas dos acontecimentos positivos e negativos das suas vidas e como o significado dos acontecimentos se baseia na atribuição que cada um faz das suas causas. As atribuições podem ser medidas por questionários ou pontuadas a partir de transcrições de interações (Kern & Horan, 2010). É um domínio mais estudado em populações de doentes com Esquizofrenia, não existindo, ainda, investigação aplicada na Perturbação Bipolar. Na investigação em amostras psiquiátricas e não psiquiátricas, as diferenças-chave encontram-se, tipicamente, entre atribuições externas pessoais (causas atribuídas a outras pessoas),

atribuições situacionais externas (causas atribuídas a factores situacionais) e atribuições internas (causas relacionadas com o próprio sujeito).

Os instrumentos *The Attributional Style Questionnaire* (Peterson et al., 1982) e *The Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire* (Kinderman & Bentall, 1996) descrevem várias situações hipotéticas e questionam os sujeitos a gerar explicações para os eventos descritos. Contudo, ambos os instrumentos apresentam limitações em relação às propriedades psicométricas e a uma questionável validade externa. Um novo instrumento de auto-relato, o *The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire* (Combs, Penn, & Wicher, 2007) e a criação de sistemas alternativos de codificar as atribuições a partir das narrativas proporcionadas pelos sujeitos são tentativas para ultrapassar as limitações dos instrumentos anteriores.

1.5. Teoria da Mente (ToM)

A Teoria da Mente (também denominada de atribuição de estados mentais ou mentalização) envolve a capacidade de inferir intenções, estados emocionais e crenças nas outras pessoas (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006). O conceito, originalmente oriundo da primatologia (Premack & Woodruff, 1978) e, posteriormente, utilizado em Psicologia do Desenvolvimento, tem sido, desde os anos 80, aplicado no estudo de populações de doentes com Perturbações do Espectro do Autismo (Baron-Cohen, 2000; Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985) e com o diagnóstico de Esquizofrenia (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009b; Brüne, 2005; Harrington & Siegert, 2005; Sprong, Schothorst, Vos, Hox, & van Engeland, 2007). Os processos geralmente associados à ToM envolvem a capacidade de compreender crenças falsas, pistas, intenções, humor, engano, metáforas, sarcasmo e ironia (Kern & Horan, 2010). Os estudos de ToM são realizados com recurso a vários instrumentos, com diferentes níveis de complexidade. Os instrumentos mais simples consistem em tarefas com pequenas histórias ou vinhetas gráficas, com acontecimentos sequenciais (Corcoran, 1996). Por exemplo, as tarefas de crenças falsas envolvem a leitura de uma pequena história e a resposta a questões que avaliam a capacidade do sujeito compreender crenças falsas de primeira ordem (de que alguém pode ter uma crença falsa sobre o estado do mundo) ou crenças mais complexas, de segunda ordem (que

alguém pode ter crenças falsas sobre as crenças de outra pessoa). Outros paradigmas avaliam se os sujeitos conseguem organizar uma sequência de *cartoons* de uma forma coerente, utilizando conhecimentos sobre estados mentais complexos (ex.: intenção de enganar) das personagens representadas nas figuras (Langdon et al., 1997).

Muitas das medidas neste domínio não são especialmente adequadas para investigação com adultos com perturbações psiquiátricas, pois foram desenvolvidas para crianças e são vulneráveis ao aparecimento de efeitos de tecto, demonstrando pouca fiabilidade. Também estão muito dependentes das capacidades de leitura, compreensão e memória de trabalho verbal. Além disso, consistem muitas vezes em tarefas com papel e lápis, que não captam as características dinâmicas do processo de construção de significados associados às interacções sociais quotidianas (Kern & Horan, 2010). Alguns paradigmas mais recentes, como o *Awareness of Social Inferences Test – Part 3* (McDonald et al., 2004), são mais adequados ao nível desenvolvimental, dado terem sido criados para uso no adulto, permitindo avaliar os processos de mentalização em interacções videogravadas entre adultos, e formar inferências sobre as intenções e crenças de outras pessoas, tal como detectar sarcasmo e mentiras piedosas. Outro paradigma computadorizado inclui a avaliação de interacções dinâmicas entre figuras animadas, permitindo avaliar, de forma mais precisa, processos de ToM necessários nas interacções quotidianas (Horan et al., 2009).

2. O SUBSTRATO NEURAL DA COGNIÇÃO SOCIAL

A emergência recente da neurociência social e afectiva tem permitido avanços na investigação translacional, relacionada com a compreensão dos mecanismos neurais básicos de processos associados à cognição social, e do modo como alterações, estruturais e funcionais, nas redes neurais cerebrais que suportam estes processos se relacionam com disfunções emocionais e sociais em diferentes estados psicopatológicos. Ochsner (2008) tentou sumarizar os dados referentes às bases neurais das capacidades emocionais e sociais, com o objectivo de criar um modelo heurístico que permitisse a elaboração de hipóteses relativas aos correlatos neuroimagingológicos das perturbações

psiquiátricas caracterizadas por disfunções nos processos de processamento emocional e cognição social.

Uma premissa básica do modelo referido consiste no entendimento de que os comportamentos sociais e emocionais dos seres humanos estão estreitamente interrelacionados, e de que os processos estudados em disciplinas como a neurociência social (que se debruça sobre as bases neurais da cognição social) e a neurociência afectiva (focalizada na procura do substrato neural da percepção, geração e regulação das emoções) representam fenómenos similares analisados por diferentes perspectivas e métodos. Assim, a maioria das tarefas de cognição social envolvem processos afectivos e os paradigmas usados na neurociência afectiva utilizam frequentemente estímulos sociais. Por outro lado, os dados dos estudos de neuroimagem funcional e com indivíduos com lesões cerebrais, derivados da investigação no domínio das neurociências social e afectiva, apontam de forma consistente para alterações num conjunto similar de sistemas cerebrais.

Ochsner (2008) propôs o termo ‘fluxo de processamento sócio-emocional’ para denominar o conjunto de processos neurais e psicológicos associados à codificação de estímulos sociais e emocionais relevantes, à representação do seu significado e a construção de respostas a esses estímulos. Este autor sugeriu que cinco constructos nucleares constituem os componentes-chave deste fluxo de processamento sócio-emocional. Estes constructos referem-se a categorias de capacidades cognitivas sociais e afectivas, associadas a conjuntos de sistemas neurais distintos mas relacionados. Este fluxo de processamento inicia-se com a aprendizagem do valor do estímulo, isto é, da sua valência positiva ou negativa, e da aquisição da resposta ao estímulo, que pode ser de aproximação ou de evitamento (Constructo 1). A este processo segue-se o reconhecimento e resposta ao estímulo sócio-emocional quando ele é reencontrado (Constructo 2). A compreensão das crenças e sentimentos do outro, ou do próprio, pode ser conseguida por simulação incorporada, de uma forma experiencial, *bottom-up* (Constructo 3) ou através de processos de atribuição, de uma forma conceptual, *top-down* (Constructo 4). O Constructo 5 inclui a regulação das respostas aos estímulos de uma forma apropriada ao contexto.

2.1. Aquisição de valores e respostas sócio-emocionais

Os processos de aprendizagem do valor e respostas aos estímulos sócio-emocionais foram estudados, durante décadas, em modelos animais, usando paradigmas de condicionamento clássico e operante (LeDoux, 2000; Schultz, 2004). Contudo, a investigação tem vindo a estender-se ao estudo de sujeitos humanos saudáveis e com lesões ou disfunção cerebral, utilizando técnicas neuropsicológicas e de neuroimagem estrutural e funcional (Critchley, Mathias, & Dolan, 2002; Morris, Öhman, & Dolan, 1998).

A amígdala e o estriado ventral são duas estruturas subcorticais especialmente associadas aos processos de aprendizagem do valor dos estímulos emocionalmente relevantes, tanto sociais como não sociais, e de aquisição de respostas apetitivas ou aversivas a esses estímulos. Correspondem a dois sistemas neurais que recebem informação de áreas cerebrais perceptivas multimodais e estão interconectadas com centros de controlo autonómico e sistemas neuromoduladores. Outras regiões límbicas, como o córtex pré-frontal medial e a ínsula, têm, também, um papel importante na aprendizagem afectiva através das conexões com a amígdala e o estriado ventral (Adolphs, 2009; Ochsner, 2008; Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003).

O papel da amígdala no condicionamento clássico do medo foi confirmado por estudos lesionais e de neuroimagem, que mostraram que esta estrutura subcortical tem um papel crítico na aquisição de respostas condicionadas de medo a estímulos sociais, como faces e expressões faciais de cólera. No entanto, a amígdala tem, também, um papel mais geral na orientação da atenção para estímulos emocionalmente salientes e na consolidação de memórias de experiências com um componente emocional importante (Adolphs, 2001; Fusar-Poli et al., 2009; Ochsner, 2008; Phan, Wager, & Taylor, 2004; Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002; Sabatinelli et al., 2011).

O estriado ventral foi implicado na aprendizagem do valor de reforço dos estímulos e da aquisição de respostas comportamentais que predizem recompensa. Assim, os estudos de neuroimagem em sujeitos saudáveis demonstram um aumento da actividade do estriado ventral quando o participante antecipa uma recompensa ou a recebe de forma inesperada (Liu,

Hairston, Schrier, & Fan, 2011; Ochsner, 2008; Olsson & Ochsner, 2008; Phillips et al., 2003).

A interacção entre a amígdala e o estriado ventral é importante na aprendizagem de associações afectivas mais complexas. Por outro lado, a informação da amígdala e do estriado ventral é enviada às regiões do córtex pré-frontal ventromedial e orbitofrontal, que tem um papel importante na representação da valência afectiva do estímulo de acordo com mudanças contextuais. Os estudos neuroimagiológicos funcionais, em sujeitos saudáveis, implicam o córtex pré-frontal ventromedial e orbitofrontal na resposta a estímulos emocionais que geram respostas apetitivas e aversivas, e a actividade destes sistemas é sensível à mudança do valor de recompensa de um estímulo em diferentes contextos (Kober et al., 2008; Kringelbach, 2005; Kringelbach & Rolls, 2004; Ochsner, 2008; Phillips et al., 2003).

Em síntese, pode afirmar-se que existe evidência que sugere que a amígdala, o estriado ventral e as porções ventromediais e orbito-frontais do córtex pré-frontal formam um circuito que codifica o valor afectivo dos estímulos, incluindo os estímulos sociais.

2.2. Reconhecimento e resposta aos estímulos sócio-emocionais

Após a aprendizagem do valor dos estímulos, é importante que um organismo identifique o estímulo num encontro futuro, e que responda, de forma apropriada, a esse estímulo. Os sistemas neurais envolvidos na representação do valor do estímulo, juntamente com regiões corticais posteriores envolvidas na representação de pistas não-verbais, são importantes para a sustentação destes processos psicológicos (Ochsner, 2008).

Assim, a amígdala está envolvida no reconhecimento de estímulos que, directa ou indirectamente, sinalizam a presença de uma potencial ameaça, como faces de indivíduos que evocam desconfiança ou expressões faciais de medo. No entanto, outros autores apontam para o facto de a amígdala também responder a estímulos novos, ambíguos ou positivos, sugerindo que a função desta estrutura cerebral possa ser conceptualizada como um sistema de vigilância, que monitoriza, continuamente, o ambiente para a presença de estímulos relevantes em termos afectivos, e module a actividade dos sistemas perceptivos, atencionais

e mnésicos para melhorar a sua detecção e codificação (Adolphs, 2009; Ochsner, 2008; Phan et al., 2004).

O estriado ventral e os sistemas pré-frontais mediais também foram implicados no reconhecimento de estímulos com valor de recompensa. Estudos neuroimagiológicos revelaram que estas estruturas são activadas na presença de bens de consumo que os sujeitos gostariam de obter, ou durante a exposição a faces de pessoas atraentes. Além disso, o córtex pré-frontal ventromedial, e regiões próximas do córtex cingulado anterior, são activados em paradigmas experimentais que envolvem juízos de preferência em relação a vários tipos de estímulos (Etkin, Egner, & Kalisch, 2011; Grabenhorst & Rolls, 2011; Kringelbach, 2005; Kringelbach & Rolls, 2004).

A ínsula constitui outra estrutura envolvida na identificação de estímulos socio-emocionais cuja porção anterior é importante na experiência e identificação de expressões faciais da emoção de repulsa (Calder, Keane, Manes, Antoun, & Young, 2000; Fusar-Poli et al., 2009; Phan et al., 2002). No entanto, a ínsula foi, também, implicada na resposta a imagens, memórias e expressões faciais de outras emoções negativas, no condicionamento clássico e na interocepção. Foi, assim, sugerido, que a ínsula desempenhe um papel menos específico, como parte do substrato neural da experiência emocional negativa (Craig, 2009; Seymour, Singer, & Dolan, 2007; Singer, Critchley, & Preuschoff, 2009).

As regiões corticais próximas do sulco temporal superior também desempenham um papel no reconhecimento dos estímulos sociais e afectivos. Os estudos de neuroimagem, com sujeitos saudáveis, revelam que o sulco temporal superior é activado por uma variedade de pistas não-verbais. Estas incluem imagens de movimento dos olhos, lábios e boca, movimentos que expressam intencionalidade e estímulos abstractos que simulam movimento biológico, tais como conjuntos de estímulos luminosos em vídeos que mostram indivíduos a andar, dançar ou a participar noutras acções com um componente socialmente relevante. Esta estrutura cerebral tem uma estreita conexão com a junção parieto-temporal, implicada no controlo atencional e na representação de crenças (Grosbras, Beaton, & Eickhoff, 2012; Lieberman, 2007; Ochsner, 2008; Pelphrey, Morris, & McCarthy, 2004; Senju & Johnson, 2009).

Pode, assim, concluir-se que as estruturas envolvidas na codificação do valor dos estímulos sócio-afectivos, como a amígdala, o estriado ventral, a ínsula e o córtex pré-frontal ventromedial, estão, também, implicadas no reconhecimento e na resposta a estes estímulos. Adicionalmente a estas estruturas, a região do sulco temporal superior tem, também, um papel importante na identificação de pistas sociais não-verbais.

2.3. Inferência experiencial de estados mentais - empatia

Além da simples identificação e categorização do estímulo sócio-emocional, a investigação neurocientífica sugere que o significado do seu valor está inscrito na nossa experiência desse estímulo. Todas as nossas experiências são incorporadas, isto é, os organismos habitam um corpo físico que sente dor, prazer, cuja pele transpira e no qual os músculos contraem para se prepararem para a acção. As estruturas cerebrais que formam o substrato da representação destas respostas são componentes importantes, não apenas da experiência directa do sujeito, mas, também, na formação de uma simulação incorporada, que ajuda a compreender, de forma vicariante, a experiência dos outros (Ochsner, 2008).

Os dados derivados de estudos neurocientíficos suportam a afirmação de que os sistemas envolvidos na execução de actos motores, na experiência da dor e de emoções, também estão activos quando uma pessoa observa outra a realizar esses actos ou a ter o mesmo tipo de experiência. Assim, existe, a nível neural, uma representação partilhada dos actos e das experiências dolorosas e emocionais na primeira pessoa e da sua observação noutros sujeitos, possibilitando, no plano psicológico, uma forma de inferência de baixo nível, experiencial, dos estados mentais alheios (Decety & Grèzes, 2006; Iacoboni, 2009; Lamm, Batson, & Decety, 2007; Lieberman, 2007).

Este tipo de achado foi, inicialmente, relatado em experiências que envolviam registos de actividade de neurónios isolados no córtex pré-motor e no córtex parietal inferior de primatas. Estes neurónios espelho disparavam quando o animal realizava a acção mas também quando observava o experimentador, ou outro animal, a realizar uma acção com o mesmo objectivo, mesmo que os pormenores da execução fossem diferentes. Foi, assim, considerado que os

neurónios espelho codificavam a intenção subjacente à acção, tendo sido sugerida a hipótese de que formariam parte da base neural da compreensão das intenções das acções de outras pessoas (Cattaneo & Rizzolatti, 2009; Gallese, Keysers, & Rizzolatti, 2004; Iacoboni et al., 2005; Rizzolatti & Fabbri-Destro, 2008). Estudos de neuroimagem em seres humanos, usando o conceito da representação partilhada, proporcionaram evidência indirecta para a existência de um sistema de neurónios espelho similar nos humanos (Iacoboni, 2009).

Estudos subsequentes estenderam esta lógica a outros domínios, onde a activação de representações partilhadas foram hipoteticamente consideradas como a base para a empatia, em investigações que envolveram sujeitos a experienciar ou observar dor, emoções de repulsa ou rejeição social, e que mostraram que a activação de regiões do córtex cingulado anterior e da ínsula anterior ocorria, quer quando os indivíduos experienciavam a vivência directamente, quer quando a observavam noutros sujeitos (Bernhardt & Singer, 2012; Goldman & de Vignemont, 2009; Hein & Singer, 2008; Lieberman & Eisenberger, 2009; Singer, 2004; Singer et al., 2009; Singer & Frith, 2005).

Estas investigações sugerem que a actividade comum de regiões corticais pré-motoras, parietais, cingular anterior e insular, proporcionam a base neural para a experiência empática e a inferência de baixo nível do significado das acções, emoções e experiências dolorosas de outros sujeitos (Bernhardt & Singer, 2012; Fan, Duncan, De Greck, & Northoff, 2011; Lamm et al., 2007; Lamm, Decety, & Singer, 2011). Esta forma de compreensão do significado das situações sociais, mais directamente ligada à representação neural dos estímulos sócio-emocionais e à experiência incorporada do sujeito, contrasta com uma compreensão mais conceptual, de alto nível, associada à atribuição dos estados mentais e à teoria da mente.

2.4. Inferência simbólica de estados mentais – ToM

Uma das dificuldades da interpretação dos estímulos sociais é o facto de estes serem, muitas vezes, ambíguos, com o seu significado a ser determinado pelo contexto em que o acontecimento emocionalmente relevante ocorre. Os processos descritos anteriormente, de reconhecimento do estímulo e de inferência de baixo nível do tipo experiencial, podem ser insuficientes para

representar estes estados mentais intencionais complexos. Para os compreender, necessitamos de usar representações de alto nível, do tipo simbólico, que têm em conta a informação situacional e contextual que influenciam o significado das acções sociais. Esta capacidade de representar os estados mentais das outras pessoas, como as suas crenças, desejos, sentimentos e objectivos constitui a Teoria da Mente (ToM) (Adolphs, 2009; 2010; Lieberman, 2007; Ochsner, 2008).

Os estudos de neuroimagem funcional em sujeitos saudáveis, utilizando diferentes paradigmas com tarefas de mentalização, demonstraram que uma rede de estruturas cerebrais é, geralmente, activada, incluindo o córtex pré-frontal medial dorsal e rostral e o córtex paracingular adjacente, o córtex cingulado posterior, o pré-cuneus, a junção temporo-parietal, o sulco temporal superior e o pólo temporal (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006; Corbetta, Patel, & Shulman, 2008; Gallagher & Frith, 2003; Van Overwalle, 2009). Nesta rede neural que suporta as capacidades de mentalização, a estrutura mais estudada é o córtex pré-frontal mediodorsal e rostral. Esta região cerebral encontra-se, também, implicada em tarefas de avaliação dos estados mentais e características pessoais do próprio sujeito. O córtex pré-frontal mediodorsal e rostral é activado, por exemplo, durante a auto-avaliação das respostas emocionais do sujeito a uma fotografia mas, também, durante a avaliação das respostas emocionais de outra pessoa representada na foto. Da mesma forma, esta região é activada em tarefas em que o sujeito tenta encontrar palavras para descrever as suas características pessoais ou de outra pessoa significativa (Adolphs, 2009; Lieberman, 2007; Ochsner, 2008; Ochsner et al., 2005; Saxe, Moran, Scholz, & Gabrieli, 2006). Estes dados sugerem que, tal como nas representações de estados mentais de baixo-nível, os processos neurais subjacentes ao juízo sobre os próprios estados mentais são, também, usados na capacidade de compreensão dos estados mentais de outros sujeitos. O córtex pré-frontal mediodorsal e rostral consiste numa região integradora com conexões com as regiões parietais e pré-frontais dorsolaterais, que suportam processos atencionais e de memória de trabalho, e com as regiões orbito-frontais, que representam o valor motivacional dos estímulos. Por sua vez, esta região envia projecções para centros autonómicos e endócrinos, possibilitando que as crenças geradas acerca dos estados mentais do sujeito, ou de outros, influenciem a resposta

visceromotora. Assim, a região medial do córtex pré-frontal pode ser organizada segundo as suas porções rostrais e dorsais, implicadas na categorização explícita dos estados mentais, e o córtex pré-frontal ventromediano, proporcionando uma representação do valor motivacional do estímulo, que pode guiar a acção, na ausência de uma atribuição explícita dos estados mentais (Ochsner, 2008).

Além do papel do córtex pré-frontal mediodorsal e rostral, têm sido atribuídas diferentes funções a outras regiões que compõem a rede neural da mentalização, como a representação de pistas não-verbais referentes a intenções de outros no sulco temporal superior, a importância da junção temporoparietal na representação de crenças, do pré-cuneus na auto-consciência e do pólo temporal na representação de conhecimento emocional (Allison, Puce, & McCarthy, 2000; Lou et al., 2004; Saxe & Kanwisher, 2003; Völlm et al., 2006).

Assim, é possível compreender as acções e experiências dos outros, e do próprio sujeito, por dois processos diferentes, com substratos neurais independentes, embora relacionados. A inferência de baixo nível, através da simulação experiencial associada à capacidade de empatia, focaliza-se na representação perceptual, motora, visceral e afectiva, e é suportada por uma infraestrutura neural que envolve o córtex pré-motor, regiões parietais inferiores, a ínsula e o córtex cingulado anterior. A inferência de alto nível dos estados mentais, associada à capacidade de mentalização ou teoria da mente, baseia-se em representações semânticas, mais abstractas e categoriais, que suportam uma compreensão simbólica ou descritiva das acções e experiências. Este processo é suportado por uma rede neural que engloba o córtex pré-frontal medial dorsal e rostral e o córtex paracingular adjacente, o córtex cingulado posterior, o pré-cuneus, a junção temporo-parietal, o sulco temporal superior e o pólo temporal (Ochsner, 2008).

2.5. Regulação emocional sensível ao contexto

O último processo do fluxo de processamento sócio-emocional refere-se à capacidade de regulação dos nossos juízos e comportamentos em situações sociais, de uma forma apropriada ao contexto. Esta capacidade de regulação manifesta-se de três formas distintas, cada uma com diferentes níveis de

complexidade e dependentes da actividade de sistemas neurais parcialmente independentes (Gross & Thompson, 2011; Ochsner, 2005).

A primeira forma, denominada regulação baseada na descrição, envolve o uso da inferência de estados mentais, da linguagem, da memória e de processos executivos de inibição de resposta para reinterpretar ou reapreciar o estímulo sócio-afectivo (Goldin, McRae, Ramel, & Gross, 2008; Phillips, Ladouceur, & Drevets, 2008). Por exemplo, é possível reavaliar explicitamente um comentário inicialmente considerado depreciativo, se ao avaliar-se o contexto em que as palavras foram ditas, se determinar que não existia intenção de magoar. Para isso, é necessário utilizar a memória de trabalho, para manter em mente uma narrativa linguística sobre os estados mentais da outra pessoa, enquanto ao mesmo tempo se dirige a atenção para as suas expressões faciais e movimentos corporais do interlocutor, de modo a verificar que o comentário não tinha um tom depreciativo mas apenas jocoso, inibindo, assim, a tendência de interpretar a acção como agressiva, e responder da mesma forma (Ochsner, 2008). Os estudos de neuroimagem mostram que este tipo de regulação afectiva depende da actividade das regiões pré-frontais dorsolaterais, implicadas no controlo cognitivo, e do córtex pré-frontal mediodorsal e rostral, subjacente às inferências dos estados mentais. Este sistema de controlo modula a actividade de regiões associadas à resposta emocional, como a amígdala e a ínsula (Kalisch, 2009; McRae et al., 2010; Phillips et al., 2008). No entanto, nas experiências com paradigmas de regulação baseada na descrição, existe alguma variabilidade nas regiões do córtex pré-frontal activadas, que dependem da diversidade de estratégias de reavaliação do estímulo (Ochsner, 2008).

A segunda capacidade regulatória, denominada regulação baseada no resultado, caracteriza-se pelo remapeamento neural ou reaprendizagem das contingências entre o estímulo e acções, e o seu resultado afectivo. Em contraponto com a regulação baseada na descrição, que depende de descrições mentais de alto nível do valor afectivo do estímulo, esta forma de regulação depende da actualização do valor do estímulo através da experiência directa dos resultados afectivos a ele associados. Os fenómenos de extinção do condicionamento de respostas emocionais ou de aprendizagem reversa (em que um organismo aprende que um estímulo A, inicialmente associado a uma

recompensa, deixa de ter esse valor, e um estímulo B, inicialmente neutro, passa a estar associado a uma recompensa) são dois exemplos de regulação afectiva baseada no resultado (Hartley & Phelps, 2010; Schiller, Levy, Niv, LeDoux, & Phelps, 2008; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006). Este processo regulador depende da actividade do córtex pré-frontal orbitofrontal e ventromedial, tal como demonstrado em estudos de neuroimagem funcional em sujeitos saudáveis, e pelo facto de sujeitos com lesões orbitofrontais manifestarem défices de regulação afectiva em situações sociais, evidenciadas por problemas que incluem comentários e acções inapropriadas nas áreas sexual e da intimidade pessoal, incapacidade de apreciar situações sociais de *faux pas*, ou respostas comportamentais em situações que envolvem emoções sociais como o embaraço, de intensidade claramente desapropriada ao contexto (Hartley & Phelps, 2010; Ochsner, 2008; Quirk & Mueller, 2007).

A regulação baseada na decisão representa a terceira forma de regulação afectiva, e caracteriza-se pela ponderação dos valores relativos das opções de escolha, balanceando os ganhos a curto prazo e a longo prazo. O acto de escolha de um ganho em favor do outro tem, em si mesmo, um efeito regulador do comportamento (Ochsner, 2008). Este tipo de regulação, estudado com paradigmas derivados da economia comportamental, foi objecto de estudos de neuroimagem funcional, que revelaram que a escolha de ganhos a longo prazo ou a curto prazo depende do equilíbrio entre a actividade das regiões cerebrais implicadas nos processos de regulação baseada na decisão (córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral), e nos processos de regulação baseados no resultado e de aprendizagem pela recompensa (córtex pré-frontal ventromedial e estriado ventral) (Fehr & Camerer, 2007; Kishida, King-Casas, & Montague, 2010; Vorhold, 2008).

Este enquadramento conceptual permite organizar a investigação básica derivada da neurociência social e afectiva, relativa aos processos envolvidos no processamento dos estímulos sociais e emocionais, e do seu substrato cerebral. Este modelo apresenta, igualmente, um grande potencial na criação de pontes entre a investigação básica e a investigação translacional, permitindo o desenho de estudos neuropsicológicos e de neuroimagem aplicados a diferentes populações clínicas com perturbações psiquiátricas, com o objectivo de estudar

alterações nos processos descritos e da sua associação com alterações na estrutura e função das regiões cerebrais referidas. Em relação a estudos na Perturbação Bipolar, a possibilidade de investigação translacional é mais evidente em relação aos constructos 2 e 4 (Ochsner, 2008), isto é, em relação aos processos de identificação e resposta a estímulos emocionais e de inferência simbólica de estados mentais, que coincidem com os constructos neuropsicológicos do processamento emocional e da mentalização ou teoria da mente. Existe, também, investigação neuropsicológica aplicada à Doença Bipolar, embora mais escassa, relativa aos processo de empatia e tomada de decisão afectiva, conceptualmente relacionados com os constructos 3 e 5 (regulação baseada na decisão) descritos no modelo de Oschner (Lahera, García-Ramos, & Ruiz-Murugarren, 2011; Samamé, Martino, & Strejilevich, 2012).

3. ESTUDOS EMPÍRICOS DA COGNIÇÃO SOCIAL NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

Apesar da existência actual de um corpo de conhecimentos sólido em relação aos aspectos neurocognitivos da Perturbação Bipolar, a investigação da cognição social na Perturbação Bipolar é, ainda, escassa. A investigação tem-se focado principalmente em quatro processos centrais deste constructo, nomeadamente, o processamento emocional, a teoria da mente (ToM), a empatia e a tomada de decisão afectiva (Lahera et al., 2011; Samané et al., 2012). Em relação aos estudos com doentes bipolares eutímicos, investigações recentes têm reportado disfunções no reconhecimento das emoções faciais (Bozikas, Tonia, Fokas, Karavatos, & Kosmidis, 2006; Martino, Strejilevich, Fassi, Marengo, & Igoa, 2011), teoria da mente (Bora et al., 2005; Lahera et al., 2008; Martino et al., 2011; Montag et al., 2010; Olley et al., 2005; Wolf, Brüne, & Assion, 2010) e na tomada de decisão afectiva (Adida et al., 2011), enquanto outros autores relataram que o desempenho em tarefas de cognição social era semelhante aos controlos (Clark et al., 2002; Harmer, Grayson, & Goodwin, 2002; Kerr, Dunbar, & Bentall, 2003; Lembke & Ketter, 2002; Martino, Strejilevich, Torralva, & Manes, 2010; Rubinsztein, Michael, Paykel, & Sahakian, 2000; Venn et al., 2004). A inconsistência nos achados pode ser explicada, parcialmente, pela heterogeneidade inerente à Perturbação Bipolar. Contudo, a existência de várias

limitações metodológicas, como o uso de diferentes instrumentos de avaliação das dimensões da cognição social, a inclusão de amostras controlo não emparelhadas, definições variáveis do critério de eutimia e uma probabilidade elevada de erros do tipo II, devido ao pequeno tamanho das amostras em muitos estudos, devem ser consideradas como possíveis explicações para os resultados díspares entre os estudos, não possibilitando, ainda, uma completa clarificação do perfil de desempenho dos doentes bipolares eutímicos em tarefas de cognição social (Samamé, Martino, & Strejilevich, 2012).

3.1. Processamento Emocional: Reconhecimento de Emoções Faciais

A capacidade de reconhecer as emoções nas expressões faciais das outras pessoas é um componente essencial para um adequado ajustamento social (Rocca et al., 2009; Wessa & Linke, 2009). A tarefa mais frequentemente usada na investigação na Perturbação Bipolar inclui os estímulos criados por Ekman e Friesen (1976), ou suas variantes, que consistem em expressões faciais de emoções básicas, reconhecíveis em todas as culturas, e que incluem expressões de alegria, tristeza, cólera, repulsa, medo e surpresa. Nestas tarefas de reconhecimento das expressões faciais, pode ser pedido ao sujeito que nomeie a emoção (paradigma de nomeação) ou emparelhe a expressão com um cartão com o termo que identifica a emoção (paradigma de emparelhamento).

Addington e Addington (1998) procederam a uma comparação no desempenho de tarefas de reconhecimento e discriminação de emoções em expressões faciais em três grupos, constituídos por 39 doentes bipolares eutímicos, 40 doentes com Esquizofrenia, e 40 controlos saudáveis. Os doentes bipolares eutímicos apresentavam um pior desempenho na tarefa de processamento emocional, mas a magnitude da diferença era menor que entre o grupo de doentes com Esquizofrenia e os controlos saudáveis.

No estudo de Lembke e Ketter (2002) foram recrutados 24 doentes bipolares (dos quais 16 apresentavam-se em estado eutímico), que foram comparados na capacidade de identificação e discriminação de emoções nas expressões faciais, com um grupo de 10 sujeitos saudáveis. Os doentes com Perturbação Bipolar Tipo I não apresentavam diferenças de desempenho em relação aos controlos, contrastando com a maior capacidade de reconhecimento do medo nos doentes

bipolares Tipo II e com um défice de reconhecimento das expressões de medo e repulsa nos doentes em fase maníaca.

Harmer et al. (2002) realizaram uma investigação com 20 doentes bipolares eutímicos e 20 controlos saudáveis, utilizando uma tarefa de reconhecimento de expressões faciais, composta por seis emoções básicas – alegria, surpresa, tristeza, medo, cólera e repulsa – retiradas do *Ekman and Friesen Pictures of Affect Series* (1976). As expressões faciais foram alteradas de acordo com as técnicas descritas por Young et al. (1997). Este procedimento consiste em retirar uma percentagem variável das diferenças de forma e textura entre as duas imagens *standard* 0% (neutra) e 100% (emoção completa) em etapas de 10%. São apresentados quatro exemplos de cada emoção em cada intensidade. Cada face é também apresentada numa expressão neutra, perfazendo um total de 250 apresentações de estímulos. O grupo de doentes bipolares demonstrou uma maior capacidade de reconhecimento da expressão facial de repulsa. Os autores consideram que esta diferença não se deve a mudanças no processamento visual ou atencional, sugerindo uma facilitação selectiva no processo subjacente ao reconhecimento da repulsa em doentes com Perturbação Bipolar.

Com o objectivo de verificar se as alterações na percepção das emoções reflectem um efeito tipo traço subjacente à Perturbação Bipolar, Venn et al. (2004) examinaram a percepção de expressões faciais em doentes bipolares eutímicos. Assim, utilizando um programa de computador interactivo e uma metodologia semelhante à de Harmer et al. (2002), avaliaram a sensibilidade para seis expressões faciais diferentes, assim como a precisão no reconhecimento de emoções. Não foram encontradas diferenças entre doentes bipolares eutímicos e controlos em termos da sensibilidade para qualquer emoção. Embora a análise inicial dos dados sugerisse défices ao nível do reconhecimento da emoção de medo no grupo clínico, verificou-se que a identificação desta emoção não se distinguia da identificação das restantes emoções. Este estudo não encontrou evidência conclusiva para défices tipo traço ao nível da percepção de emoções em expressões faciais na Perturbação Bipolar.

Bora et al. (2005) compararam uma amostra de 43 doentes bipolares eutímicos com uma amostra de 30 controlos saudáveis, numa tarefa de

reconhecimento e nomeação de emoções faciais (*Faces Test*). Os autores não encontraram diferenças entre o grupo experimental e o grupo controlo.

Num estudo com 19 doentes bipolares eutímicos e 30 controlos, emparelhados para a idade, educação e género, Bozikas et al. (2006) reportaram um pior desempenho do grupo com Perturbação Bipolar numa tarefa que requeria a identificação nas expressões faciais, das emoções de medo e surpresa. Os autores demonstraram que essa disfunção não era explicada por problemas na percepção das faces, mas por dificuldades de percepção da valência emocional das expressões faciais. Verificaram também que o desempenho dos doentes na tarefa não se correlacionava com a idade de início e duração da doença, nem com sintomas depressivos ou maniformes residuais.

Com o objectivo de determinar as respostas neurais invocadas no reconhecimento de expressões faciais de medo e repulsa em doentes bipolares eutímicos, Malhi et al. (2007b) usaram técnicas de ressonância magnética funcional enquanto os sujeitos eram envolvidos numa tarefa de reconhecimento de emoções de medo, repulsa e neutras em expressões faciais. Verificou-se que os doentes não se distinguiram do grupo de controlo na precisão de identificação de expressões faciais, embora apresentassem um tempo de latência aumentado, sobretudo no que diz respeito à expressão de medo e repulsa. As respostas às emoções de medo e repulsa resultaram numa activação da amígdala e da ínsula, respectivamente. As comparações entre grupos revelaram respostas diferenciais para o medo e a repulsa em ambos os grupos, sendo que os doentes bipolares eutímicos respondem mais à emoção de medo e os controlos à repulsa. Este processo reflecte uma activação diferencial do hipocampo e da amígdala. Nos doentes, uma maior reactividade à emoção de medo com activação hipocampal reflecte, provavelmente, a recordação de eventos traumáticos associados a experiências passadas de doença ou simplesmente o uso de uma abordagem mais mnésica (hipocampal), por oposição a uma abordagem mais afectiva (amígdalar), ao realizar a tarefa. É possível que, na Perturbação Bipolar, a disfunção da rede pré-frontal e subcortical que delega os processos neurais nas regiões límbicas contribua para que os doentes bipolares eutímicos, embora efectivamente capazes de identificar emoções como o medo e a repulsa, se encontrem limitados na interpretação da sua saliência.

Hassel et al. (2008) pretendiam identificar potenciais biomarcadores da Perturbação Bipolar Tipo I, usando um paradigma de mudança emocional através de neuroimagem funcional, que demonstrou activação de regiões límbicas subcorticais em sujeitos saudáveis. Assim, foi medida a actividade neural em 19 doentes bipolares eutímicos medicados e 24 controlos normais, que foram confrontados com emoções de alegria, medo, tristeza e neutras em expressões faciais. Não foram encontradas diferenças no desempenho comportamental entre o grupo clínico e o controlo. Para as faces de alegria, verificou-se um efeito significativo no córtex pré-frontal dorsolateral direito e uma interacção significativa grupo-condição no putamen, bilateralmente. Para além disso, em comparação com os controlos, os doentes bipolares demonstram um aumento da actividade do putamen ventral direito e uma diminuição na actividade do córtex pré-frontal dorsolateral direito, quando confrontados com faces felizes (condição moderada). Para faces assustadas, um efeito significativo do grupo foi revelado no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Nesta região, os doentes bipolares evidenciam uma significativa diminuição quando confrontados com faces assustadas (condição moderada). A actividade da amígdala para faces felizes, assustadas ou tristes, na condição moderada ou intensa, não distinguem os grupos quando comparamos a magnitude da actividade. No entanto, verifica-se uma correlação positiva entre a magnitude da actividade da amígdala e as faces assustadas (condição intensa), unicamente para os controlos.

Vaskinn et al. (2007) reportaram a inexistência de diferenças de desempenho em tarefas de reconhecimento de expressões faciais entre um grupo de doentes bipolares eutímicos (n=21), uma amostra de doentes com Esquizofrenia (n=31) e um grupo de controlos saudáveis (n=21). Ao comparar um grupo de doentes bipolares eutímicos (n=10), um grupo de doentes com depressão bipolar (n=15), com perturbação depressiva major (n=15) e um grupo controlo (n=15), Almeida, Versace, Hassel, Kupfer e Phillips (2010) também não encontraram diferenças no desempenho comportamental na tarefa de reconhecimento facial. Outros autores (Shamay-Tsoory, Harari, Szepsenwol, & Levkovitz, 2009) também reportaram resultados negativos em relação a diferenças de desempenho entre bipolares

eutímicos e controlos, em tarefas de reconhecimento de emoções básicas e complexas em expressões faciais.

Robinson et al. (2008) compararam um grupo de 15 doentes bipolares eutímicos com 16 controlos numa investigação de neuroimagem funcional, utilizando um paradigma de reconhecimento de emoções faciais. Apesar da inexistência de diferenças no desempenho comportamental entre os grupos, o estudo demonstrou uma hiperactivação das regiões corticais pré-frontais nos doentes bipolares eutímicos. Kim et al. (2009) reportaram uma redução da actividade do 'sistema de neurónios espelho' em doentes bipolares eutímicos (n=14), em comparação com os controlos (n=14), usando um paradigma de processamento emocional facial. Em relação ao desempenho comportamental, o grupo clínico apresentava um período de latência de resposta ao estímulo emocional de maior duração.

Surguladze et al. (2010) estudaram as alterações neurais em resposta a estímulos emocionais faciais em doentes bipolares eutímicos (n=20), familiares em primeiro grau de doentes bipolares (n=20) e controlos saudáveis (n=20), não encontrando diferenças de desempenho na tarefa comportamental entre os grupos. Contudo, o grupo clínico e os familiares em primeiro grau apresentavam, em resposta aos estímulos emocionais, e em comparação com os controlos, uma hiperactivação cortical pré-frontal medial e subcortical (putamen e amígdala).

Num estudo de processamento emocional com amostras de maior dimensão, Martino et al. (2008) compararam o desempenho numa tarefa de reconhecimento de emoções faciais de um grupo de 50 doentes bipolares eutímicos, em comparação com 30 controlos saudáveis, demonstrando diferenças entre os grupos, com uma disfunção dos doentes bipolares eutímicos no reconhecimento das emoções de medo e repulsa. O mesmo grupo de investigação, num estudo mais recente, com 81 doentes bipolares eutímicos e 34 controlos, replicou o achado de disfunção no reconhecimento da emoção de medo (Martino et al., 2011).

Sintetizando, pode afirmar-se que alguns estudos têm demonstrado uma evidência de disfunção do processamento emocional em doentes bipolares eutímicos, expressa na menor capacidade de identificação ou discriminação de expressões emocionais faciais, em relação às emoções de medo (Bozikas et al.,

2006; Martino et al., 2011), repulsa (Harmer et al., 2002) e surpresa (Bozikas et al., 2006). Contudo, existem resultados contraditórios, com vários autores a não encontrarem diferenças (Almeida et al., 2010; Bora et al., 2005; Lembke & Ketter, 2002; Shamay-Tsoory et al., 2009; Vaskinn et al., 2011; Venn et al., 2004). As investigações que exploraram as alterações de activação neural com recurso a métodos de neuroimagem funcional, usando paradigmas de reconhecimento de expressões faciais (Hassel et al., 2008; Kim et al., 2009; Malhi et al., 2007b; Surguladze et al., 2010), revelaram um padrão concordante de inexistência de diferenças entre os grupos clínico e controlo nos desempenhos comportamentais, embora revelando diferenças de activação de vários sistemas neurais corticais pré-frontais e subcorticais. Nos escassos estudos que compararam doentes bipolares eutímicos com doentes com Esquizofrenia, os desempenhos foram semelhantes (Vaskinn et al., 2011) ou intermédios (Addington & Addington, 1998), na comparação entre estes grupos e controlos saudáveis.

Com o objectivo de sintetizar os achados da investigação e identificar o perfil de desempenho dos doentes bipolares eutímicos neste domínio da cognição social, Samamé et al. (2012) procederam a uma meta-análise dos estudos de processamento emocional que usaram tarefas de identificação de expressões emocionais faciais, incluindo 7 estudos, com amostras agregadas de 220 doentes e 182 controlos. Para analisar as capacidades de processamento emocional dos doentes bipolares eutímicos, os autores calcularam sete *effect sizes*, para as diferentes emoções básicas (medo, repulsa, surpresa, cólera, alegria e tristeza) e um *score* global de processamento emocional. Os resultados da revisão quantitativa revelaram uma disfunção de pequena magnitude ($ES=0.35$; $IC=0.08-0.61$) na precisão global de processamento emocional, com uma distribuição homogénea de *effect sizes* entre os estudos. Não foi possível encontrar diferenças significativas em relação a qualquer uma das emoções básicas, apesar de a meta-análise revelar altos níveis de heterogeneidade na distribuição dos *effect sizes* relativos às emoções de medo e repulsa.

3.2. Teoria da Mente (ToM)

A Teoria da Mente (ToM) representa uma das dimensões mais analisadas no campo da cognição social. Têm sido utilizados diferentes tipos de instrumentos para avaliar as capacidades de mentalização em doentes com Perturbação Bipolar, sendo os testes de crenças falsas de primeira e segunda ordem, com recurso a histórias e vinhetas gráficas, as medidas mais comuns (Lahera et al., 2011; Tonelli, 2009). O reconhecimento de *faux pas* (numa série de histórias em que um dos personagens diz algo que não deveria ser dito na situação social) e o *Hinting Task* (que requer a inferência das intenções reais do outro através de elementos indirectos do discurso) são outras tarefas usadas (Baron-Cohen, O'Riordan, Stone, Jones, & Plaisted, 1999; Corcoran, Mercer, & Frith, 1995). Tarefas de mentalização mais complexas, como as Histórias Estranhas de Happé (Happé, 1994), o Filme para Avaliação da Cognição Social (Dziobek et al., 2006) e o Teste do Olhar (Cohen, Wheelwright, & Hill, 2001) foram, também, utilizados em investigações com doentes bipolares eutímicos. Estas tarefas são sensíveis a défices de ToM mais subtis, que envolvem a compreensão de estados mentais complexos, ironia, sarcasmo e duplo *bluff* (Samamé et al., 2012).

Existe uma evidência crescente indicando que, mesmo no estado de eutimia, os doentes bipolares apresentam um compromisso da capacidade de mentalização, incluindo em crenças falsas de primeira e segunda ordem. Alguns estudos demonstraram que os doentes bipolares apresentam um claro défice em tarefas de ToM, quer durante os episódios (Kerr et al., 2003) quer na fase eutímica (Bora et al., 2005; Inoue, Tonooka, Yamada, & Kanba, 2004; Lahera et al., 2008; G. Malhi et al., 2008; Martino et al., 2011; Olley et al., 2005; Schenkel, Marlow-O'connor, Moss, Sweeney, & Pavuluri, 2008). Kerr et al. (2003) descobriram que os doentes deprimidos e maníacos apresentam défices na ToM (maior na fase maníaca), mas não relataram anomalias nos doentes em estado eutímico. As equipas de Bora et al. (2005) e Inoue et al. (2004) encontraram uma anomalia nas tarefas de crenças falsas de segunda ordem em doentes bipolares eutímicos. Lahera et al. (2008) demonstraram que os doentes bipolares eutímicos apresentam um défice na ToM, independente da presença de história de sintomas psicóticos, e que o défice na ToM estava associado a um pior desempenho cognitivo geral.

Por outro lado, vários autores (Judd et al., 2003) apontaram para a ausência frequente de uma remissão completa entre os episódios, sendo frequente a presença de sintomas subsindrómicos (sem a presença de critérios que indiquem severidade suficiente para que sejam classificados como recaídas). Esta instabilidade subsindrómica pode interferir com os processos cognitivos relacionados com a ToM (McKinnon, Cusi, & Macqueen, 2010). Assim, no caso dos doentes eutímicos, não é claro se as dificuldades no desempenho de tarefas de ToM estão associadas a estados subsindrómicos ou a uma condição que possa ser considerada um endofenótipo para a Perturbação Bipolar. Com esta questão em aberto, investigações recentes estabeleceram um gradiente em crescendo relativamente ao desempenho em tarefas de ToM entre doentes em remissão, doentes com sintomas subsindrómicos e naqueles que se encontram em fase activa da doença (McKinnon et al., 2010), e explicaram esses défices como sendo consequência dos sintomas residuais (Bora, Yücel, & Pantelis, 2009c) e não uma característica permanente da doença. Não obstante, as anomalias da ToM nos doentes bipolares não parecem ser tão marcadas como as que ocorrem nos doentes com Esquizofrenia (Bazin et al., 2009). Neste ponto, Lahera et al. (2011) referem que é importante diferenciar entre processos cognitivos e afectivos envolvidos na ToM, dado que, embora interrelacionados, envolvem diferentes estruturas cerebrais. Uma pessoa pode compreender os acontecimentos de vida de outra pessoa e o seu contexto de forma suficiente para inferir os seus estados mentais. No entanto, isso não é equivalente a inferir o estado emocional causado por essas circunstâncias, um processo que envolve processamento emocional. Aspectos como a atenção sustentada, a memória verbal e as funções executivas, que têm sido referidos como alterados em doentes eutímicos (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009b; Mann-Wrobel et al., 2011; Yatham et al., 2010), têm um efeito directo nos processos cognitivos relacionados com a ToM. Alguns investigadores encontraram anomalias nas dimensões cognitivas da ToM, mas não nas afectivas (Montag et al., 2010; Shamay-Tsoory et al., 2009). Estes instrumentos mais recentes de avaliação da ToM, baseados em testes que envolvem vídeos realistas, permitiram identificar anomalias nos processos cognitivos da ToM, mas não nos atributos afectivos da ToM (Montag et al., 2010). De acordo com este estudo, um

maior número de episódios maníacos na história do doente estava associado a um nível maior de défice na dimensão cognitiva da ToM.

Numa revisão meta-analítica, Samané et al. (2012), analisaram a magnitude das diferenças de desempenho entre doentes bipolares eutímicos e controlos, em tarefas de ToM de diferente complexidade. Os autores calcularam *effect sizes* para um *score* total de ToM, para tarefas básicas de mentalização (que incluem os testes de crenças falsas de primeira e segunda ordem, identificação de *faux pas* e o *Hinting Test*) e para tarefas de mentalização complexa (que incluem testes ToM de terceira ordem, compreensão de ironia e o Teste do Olhar). Foram também calculados *effect sizes* para dois testes de ToM específicos (falsas crenças de segunda ordem e Teste do Olhar). A meta-análise incluiu 9 estudos, com um total de 328 doentes bipolares eutímicos e 236 controlos saudáveis. Os resultados revelaram diferenças significativas nas três medidas combinadas de ToM. No *score* ToM total, a magnitude do efeito era médio a grande (ES=0.79; IC=0.44-1.13), apesar de existir heterogeneidade na distribuição dos *effect sizes* dos estudos. O *effect size* nas tarefas básicas de mentalização era moderado (ES=0.75; IC=0.34-1.16) e nas tarefas complexas de mentalização era de grande magnitude (ES=0.86; IC=0.34-1.16), com a distribuição dos efeitos a revelar-se, em ambos os casos, heterogénea. Na análise das tarefas complexas de mentalização foi observada evidência de viés de publicação, que desapareceu após ajuste para a heterogeneidade, indicando que os resultados do teste de Egger eram melhor explicados pelas diferenças de características entre os estudos do que por uma tendência selectiva na publicação de resultados positivos. Em relação às tarefas específicas de ToM, foram encontrados efeitos de pequena a moderada magnitude na análise dos estudos que utilizaram o Teste do Olhar (ES=0.40 IC=0.07-0.72) e não foram encontradas diferenças significativas em relação às tarefas de crenças falsas de segunda ordem.

3.3. Empatia

Estudos recentes têm conceptualizado a empatia como sendo um processo multidimensional, com um componente cognitivo (apreciar o ponto de vista da outra pessoa) e um componente afectivo (a resposta emocional ao estado afectivo de outra pessoa) (Rankin, Kramer, & Miller, 2005). Um estudo recente

(Cusi, Macqueen, & McKinnon, 2010) aplicou instrumentos que permitem medir as diferentes dimensões da empatia a um grupo de doentes com Perturbação Bipolar. Foi encontrado um défice na capacidade de compreender a perspectiva da outra pessoa em doentes bipolares (empatia cognitiva, que coincide com os resultados da ToM). Um défice na empatia cognitiva foi também relatado em doentes bipolares eutímicos (consistentes com os défices de ToM encontrados), acompanhado, curiosamente, por um aumento da empatia afectiva (Shamay-Tsoory et al., 2009). O declínio na capacidade para a empatia cognitiva está associada a uma redução da flexibilidade cognitiva. O grupo de Shamay-Tsoory focou-se na disfunção pré-frontal nos doentes bipolares eutímicos, mais do que na disfunção que envolve as estruturas límbicas, que estão associadas a uma hiper-empatia e a uma hipersensibilidade aos estímulos emocionais. O aumento da empatia afectiva entre os doentes com Perturbação Bipolar pode ser considerado um factor psicológico aparentemente positivo associado a esta doença (Galvez, Thommi, & Ghaemi, 2011). No entanto, o efeito deste possível aumento da empatia afectiva na qualidade de vida das pessoas com Perturbação Bipolar não é claro. Até à data, nenhum estudo relacionou o nível de empatia dos doentes bipolares, com o curso ou outras características da perturbação.

3.4. Tomada de Decisão Afectiva

A tomada de decisão afectiva é um aspecto central da função do córtex pré-frontal. Esta é necessária a um apropriado comportamento social e implica a ponderação de escolhas associadas a diferentes valores de recompensa e punição (Samamé et al., 2012). Foram desenvolvidos diferentes paradigmas que pretendem simular os processos de tomada de decisão na vida real, e que requerem que os sujeitos ponderem ganhos a curto prazo com perdas potenciais a longo prazo. Estes paradigmas envolvem, geralmente, situações de jogo simulado como o *Iowa Gambling Task* (IGT) (Bechara, Damásio, Damásio, & Anderson, 1994).

A maioria dos estudos que compararam o desempenho de doentes bipolares eutímicos e indivíduos saudáveis em testes de tomada de decisão afectiva não encontraram diferenças significativas entre os grupos (Chandler, Wakeley, Goodwin, & Rogers, 2009; Clark et al., 2002; Martino et al., 2010; Rubinsztein et

al., 2000; Yechiam, Hayden, Bodkins, O'Donnell, & Hetrick, 2008). Holmes et al. (2009) relataram um compromisso na tomada de decisão afectiva apenas em doentes bipolares eutímicos com história anterior de abuso ou dependência de álcool. Malloy-Diniz et al. (2009) encontraram diferenças significativas no desempenho de tarefas de tomada de decisão numa amostra que incluía 23 doentes bipolares eutímicos em comparação com 53 controlos, reportando uma correlação negativa entre o número de tentativas de suicídio e o desempenho na tarefa. Martino et al. (2010) encontraram, também, uma associação entre um pior desempenho e uma história de comportamentos suicidários. Pizzagali et al. (2008) reportaram uma diminuída capacidade de aprendizagem pela recompensa numa tarefa de jogo probabilístico, com o grupo de doentes bipolares eutímicos a apresentar uma resposta atenuada, e mais demorada, de enviesamento para os estímulos associados à recompensa. Recentemente, num estudo com uma amostra de 150 controlos e 315 doentes com Perturbação Bipolar, dos quais 90 se apresentavam na fase eutímica, Adida et al. (2011) encontraram uma disfunção na capacidade de tomada de decisão, em relação aos controlos, nos doentes bipolares em todas as fases da doença (mania, depressão e eutímia), não identificando diferenças entre as diferentes fases.

Na meta-análise de Samamé et al. (2012) foram revistos 5 estudos que analisaram o processo de tomada de decisão afectiva em doentes bipolares eutímicos (n= 243), em comparação com controlos (n=243), não tendo sido encontradas diferenças significativas no score combinado de tarefas de tomada de decisão e no *score* do IGT.

Os domínios da cognição social que têm sido alvo de um maior volume de investigação aplicada na fase eutímica da Perturbação Bipolar são o Processamento Emocional, a Teoria da Mente (ToM) e a Tomada de Decisão Afectiva. Assim, o modelo do fluxo de processamento sócio-emocional de Ochsner (2008) é especialmente útil para enquadrar a investigação realizada com esta população clínica nesta área, pois as dimensões mais estudadas correspondem ao constructo 2 (processamento emocional), constructo 4 (ToM) e a parte do constructo 5 (regulação afectiva baseada na decisão). Este modelo, derivado dos dados obtidos nas áreas emergentes da neurociência afectiva e

social, tem ainda o potencial de estabelecer pontes entre a investigação translacional neuroimagingológica e neuropsicológica na Perturbação Bipolar.

Uma meta-análise recente (Samamé et al., 2012) revelou existirem diferenças significativas, entre doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis, em tarefas de processamento emocional (reconhecimento de emoções em expressões faciais) e ToM (principalmente em tarefas de mentalização complexas), com efeitos de pequena magnitude no primeiro domínio e médios na capacidade de mentalização. Não foram encontradas diferenças nas tarefas de tomada de decisão afectiva, medidas pelo *Iowa Gambling Test*.

Contudo, são ainda muito escassos os estudos de cognição social em grupos de alto risco para doença bipolar (Surguladze et al., 2010) e as relações entre as variáveis do curso e neurocognitivas e o desempenho em diferentes dimensões da cognição social carecem de uma maior exploração. Não é, assim, ainda possível esclarecer se a disfunção em domínios cognitivos sociais está relacionada com uma vulnerabilidade para a Perturbação Bipolar, com a progressão da doença, com a disfunção neurocognitiva ou com factores iatrogénicos. Além disso, o papel dos sintomas subsindrómicos no desempenho nas tarefas de cognição social permanece mal esclarecido, pois muitos dos estudos não controlam estatisticamente variáveis clínicas (sintomas, curso da doença, medicação).

Outro dos problemas metodológicos nesta área de investigação relaciona-se com o facto de as amostras dos estudos serem, em regra, de pequena dimensão, limitando o poder estatístico dos estudos. No que se refere aos instrumentos de avaliação, as tarefas de processamento emocional e de ToM têm sido variadas nos diferentes estudos, não existindo, ainda, um consenso em relação aos testes que devem ser incluídos numa bateria que avalie as diferentes dimensões da cognição social nesta população clínica. Por último, e apesar da investigação acerca da cognição social na Esquizofrenia se caracterizar por um apreciável desenvolvimento conceptual e empírico, são ainda escassos os estudos que comparam directamente amostras de doentes bipolares eutímicos, com Esquizofrenia e controlos saudáveis. Em relação ao processamento emocional, apenas dois estudos (Addington & Addington, 1998; Vaskinn et al., 2007) procederam à comparação do desempenho de três grupos numa tarefa de

reconhecimento de emoções em expressões faciais: um grupo de doentes bipolares eutímicos, uma amostra de doentes com Esquizofrenia e outra de controlos saudáveis.

CAPÍTULO 3: Funcionalidade e relações com a Neurocognição e Cognição Social na Perturbação Bipolar

Até recentemente, a Perturbação Bipolar era considerada uma doença episódica, com completa normalização do estado de humor e recuperação funcional nos períodos interepisódicos (Malhi et al., 2007a), aceitando-se a conceptualização tradicional do curso da doença descrita pelos autores clássicos (Kraepelin, 1921). Contudo, vários estudos têm demonstrado que as dificuldades no funcionamento psicossocial, a nível ocupacional, educacional, social e residencial, persistem num número significativo de doentes, nos períodos de remissão dos episódios maníacos, hipomaníacos, depressivos e mistos (Huxley & Baldessarini, 2007; Judd et al., 2003; Tohen, 2000; Zarate, Tohen, Land, & Cavanagh, 2000). Estas dificuldades funcionais ocorrem na Perturbação Bipolar Tipo I e Tipo II (Judd et al., 2005) e em diferentes contextos culturais (Jiang, 1999; Kebede et al., 2006).

No entanto, a complexidade clínica da Perturbação Bipolar, com a instabilidade intra e inter-individual que a caracteriza, tem dificultado o estudo dos factores que, em diferentes investigações, evidenciaram associação a um pior funcionamento psicossocial. Estes correlatos da presença de incapacidade funcional incluem variáveis clínicas, como a severidade dos sintomas depressivos, maníacos ou mistos (Bauer, Kirk, Gavin, & Williford, 2001; Judd et al., 2005), história de psicose (Harrow, Goldberg, Grossman, & Meltzer, 1990; Tohen, Waternaux, & Tsuang, 1990), idade de início precoce (Perlis et al., 2004), frequência dos episódios (Macqueen et al., 2000; Tohen et al., 1990) e abuso de álcool ou drogas (Nolen, 2004; Tohen, Greenfield, Weiss, Zarate, & Vagge, 1998; Weiss, Ostacher, & Otto, 2005).

Adicionalmente, a investigação acerca das associações entre défices cognitivos e funcionamento psicossocial na Perturbação Bipolar tem surgido como uma área de crescente interesse (Harvey, Wingo, Burdick, & Baldessarini, 2010). A literatura emergente sobre as relações entre défices cognitivos e funcionamento psicossocial em doentes com Perturbação Bipolar aborda uma

área de estudo crítica, na medida em que a previsão da capacidade funcional é, sem dúvida, a mais útil informação clínica que é possível obter da avaliação neuropsicológica dos doentes bipolares. Nos últimos anos, diversos estudos têm vindo a ser desenvolvidos, proporcionando algum conhecimento em torno da potencial base cognitiva das dificuldades no funcionamento na Perturbação Bipolar. Contudo, a maior parte dos estudos neste domínio tem feito uso de amostras de pequena dimensão. Existe, por outro lado, uma grande diversidade metodológica em torno das tarefas cognitivas e das medidas de funcionamento psicossocial utilizadas, assim como uma considerável variação nas características das amostras estudadas.

Neste capítulo, serão inicialmente revistos alguns estudos observacionais, transversais e de *coorte* prospectivos, que colocam em evidência a prevalência dos problemas de funcionalidade em doentes com Perturbação Bipolar, mesmo após remissão sintomática. Com o objectivo de conseguir um melhor enquadramento teórico para as decisões relativas ao uso de diferentes instrumentos de medição do funcionamento psicossocial, nos doentes com perturbações psiquiátricas em geral, e na Perturbação Bipolar em particular, serão apresentados, de forma breve, os conceitos chave associados à Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da OMS, a sua aplicação na Perturbação Bipolar, e enumerados os principais tipos de instrumentos psicométricos que têm sido utilizados para avaliar a funcionalidade nesta população clínica, com descrição das suas características, vantagens e limitações. Posteriormente, serão sumarizados os estudos que investigaram as relações entre o desempenho neurocognitivo, a cognição social e o funcionamento psicossocial, privilegiando a evidência que resulta de estudos meta-analíticos ou com desenhos mais robustos do ponto de vista metodológico. Por fim, e de forma a enquadrar o resultado destes estudos, serão apresentados diferentes modelos conceptuais da relação entre a neurocognição, cognição social e funcionamento psicossocial em populações psiquiátricas, derivadas da investigação na Esquizofrenia, mas com grande potencial de aplicação na Perturbação Bipolar.

1. RECUPERAÇÃO FUNCIONAL NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

Achados recentes sugerem que o comprometimento funcional em doentes bipolares é prevalente, particularmente no que diz respeito a uma vida independente, relacionamento social e sucesso vocacional. Uma revisão de estudos que analisou resultados psicossociais em doentes com Perturbação Bipolar, revelou que 30 a 60% dos sujeitos não recupera o seu nível de funcionamento anterior, nos domínios ocupacional e social (Macqueen, Young, & Joffe, 2001). Numa revisão recente, apenas 19 a 23% de doentes bipolares tipo I adultos eram casados (comparativamente com 60% dos adultos da população geral), 19 a 58% não se encontravam a viver de forma independente e usualmente viviam com membros da família, 57 a 65% estavam desempregados (*versus* 6% da população geral) e mais de 80% foram considerados como tendo pelo menos incapacidade vocacional parcial (Huxley & Baldessarini, 2007). De facto, vários autores têm vindo a descrever um ajustamento social pobre mesmo em doentes eutímicos (Coryell et al., 1993; Judd et al., 2005; Laroche, Hodgins, & Toupin, 1995). Este fraco resultado funcional é consistente com estudos recentes que chamam a atenção para o modesto impacto que as intervenções disponíveis têm no prognóstico funcional, num número significativo de doentes (Chisholm, van Ommeren, Ayuso-Mateos, & Saxena, 2005).

Os achados de Tsuang, Woolson e Fleming (1979), relativos aos resultados funcionais 30 anos após o início da doença, indicam que uma parcela de doentes não recupera os níveis de funcionamento pré-mórbido. Estes autores avaliaram o funcionamento de uma amostra de 100 doentes bipolares, tendo verificado que 28% se encontravam incapazes de qualquer trabalho, enquanto 27% viviam num hospital psiquiátrico; estas percentagens eram significativamente mais elevadas do que as encontradas na população controlo. Desde então, vários estudos de *coorte* prospectivos estudaram a história natural da Perturbação Bipolar e os seus resultados têm apontado para uma maior incapacidade provocada pela Perturbação Bipolar, comparativamente com os resultados encontrados pelos estudos mais antigos (Angst et al., 2005; Gitlin, Swendsen, Heller, & Hammen, 1995; Goldberg, Harrow, & Grossman, 1995; Keck & McElroy, 1998).

Uma das *coortes* mais recentes é a do *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD). Os estudos que integram o STEP-BD incluem correlatos base e preditores longitudinais da não adesão à medicação e resultados funcionais. Num estudo longitudinal a um ano, incluindo 3640 doentes, 24% reportaram fraca adesão à terapêutica. Neste estudo, a gravidade da situação clínica surgiu como um preditor de uma fraca adesão terapêutica que, por sua vez, emerge como preditor de um menor nível funcional a um ano (Perlis et al., 2010).

As duas *coortes* mais informativas, no que diz respeito aos resultados funcionais, são a do estudo CDS do NIMH e a *coorte* de McLean-Harvard, que podem ser consideradas complementares, porque representam diferentes tipos de doentes. A primeira *coorte* consiste em 428 doentes, dos quais 148 são bipolares, recrutados em cinco centros académicos norte-americanos, com uma duração de doença de mais de uma década e iniciada com um episódio depressivo. A *coorte* do CDS foi acompanhada por um período de cerca de 20 anos, e os doentes permaneceram sintomáticos cerca de 50% do período de acompanhamento, principalmente com sintomatologia depressiva sub-sindrómica crónica (Judd et al., 2002). A taxa de recaída aos 5 anos era de 81% após um episódio maníaco e de 91% após um episódio misto ou depressivo. A maioria dos sujeitos da amostra apresentava dificuldades no funcionamento psicossocial, mesmo após um período de recuperação sindrómica de 2 anos (Coryell et al., 1993). A *coorte* de McLean-Harvard deriva de doentes hospitalizados por episódio maníaco, a maioria com sintomas psicóticos, e compreende dois grupos. O primeiro grupo (Tohen et al., 1990) incluía 75 doentes bipolares que foram recrutados após uma hospitalização por mania nos anos de 1982 e 1983, e que foram acompanhados durante 4 anos. Após o período de seguimento, 28% não era capaz de trabalhar ou estudar e 19% não era capaz de viver de forma independente. Só 28% dos doentes apresentou outros episódios e 28% apresentou 3 ou mais recaídas. Verificou-se que um pior funcionamento sócio-ocupacional correlacionava-se com a presença de sintomatologia sub-sindrómica. Para além disto, uma história de alcoolismo, de sintomas psicóticos (principalmente não congruentes com o humor) ou de sintomas depressivos durante o episódio maníaco eram factores preditores de

recaída. O segundo grupo (Tohen, 2003) consistia em 173 doentes recrutados entre 1989 e 1996, após uma hospitalização por um primeiro episódio maníaco, e que foram seguidos durante 4 anos. Dos doentes com um episódio misto, só 33% conseguiam fazer uma vida autónoma passados dois anos, em comparação com 82% dos doentes com um episódio maníaco puro. Apesar da maioria dos doentes ter recuperado do episódio maníaco passados 2 anos (98%), só 72% apresentava uma remissão completa dos sintomas e apenas 43% uma recuperação funcional. No período de 4 anos, 59% dos doentes apresentaram recaídas, 20% manias, 20% depressões e 19% viragens polifásicas.

A recuperação clínica dos doentes bipolares pode ser conceptualizada como envolvendo diferentes níveis: sindrómico, sintomático e funcional. O programa *McLean-Harvard First Episode* (Tohen, 2003) definiu recuperação funcional de um episódio maníaco ou misto como a recuperação dos níveis individuais do estatuto ocupacional e residencial pré-mórbido. Dos 166 doentes bipolares tipo I num primeiro episódio maníaco ou misto, após uma primeira hospitalização, apenas 43% tiveram uma recuperação funcional em dois anos de *follow-up*. Um outro estudo levado a cabo em Cincinatti incluiu 134 doentes bipolares tipo I ao longo do curso da doença e verificou que apenas 24% tiveram uma recuperação funcional (definida de forma semelhante), num ano após hospitalização por mania ou estado misto (Keck & McElroy, 1998). Em conjunto, estes achados indicam que 57 a 75% dos 300 doentes bipolares tipo I, ao longo do curso da doença e no primeiro episódio, falham na recuperação do seu estatuto funcional prévio no período de 1 a 2 anos após hospitalização psiquiátrica.

Estes dados sugerem que a recuperação funcional é posterior à remissão sintomática e que a incapacidade funcional se pode manter mesmo na ausência de sintomas. Para além disso, os dados indicam que muitos tratamentos correntes são eficazes ao nível da remissão dos sintomas e redução das recaídas, mas parecem ter um valor limitado como facilitadores da recuperação funcional.

2. FUNCIONALIDADE: CONCEITOS E AVALIAÇÃO NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

A avaliação da funcionalidade em populações de doentes com Perturbação Bipolar tem sido caracterizada pela diversidade de instrumentos de medida utilizados e por alguma confusão semântica e terminológica. A utilização dos conceitos de funcionalidade usados na classificação da OMS permite um enquadramento conceptual que, aplicado à Perturbação Bipolar, conduzirá a um avanço no estudo das complexas relações entre factores clínicos, neurocognitivos, cognitivos sociais, ambientais e funcionais nesta perturbação psiquiátrica. Por outro lado, as metodologias de avaliação do funcionamento têm evoluído. Se, inicialmente, a maioria dos estudos na Perturbação Bipolar utilizava apenas uma medida de funcionamento global, têm surgido mais recentemente instrumentos, baseados na classificação da OMS, e medidas de avaliação multidimensional especificamente concebidos para esta população clínica, que avaliam a funcionalidade em diferentes áreas de actividade e participação.

2.1. Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), pertence ao conjunto das classificações internacionais desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A CIF introduz uma mudança radical de paradigma, passando de um modelo puramente médico para um modelo biopsicossocial e integrado da funcionalidade e incapacidade humanas. O modelo médico e o modelo social são, assim, considerados numa visão integrada das diferentes perspectivas de saúde: biológica, individual e social (CIF-OMS, 2001).

Esta classificação postula a *funcionalidade* e a *incapacidade* numa relação estreita com as condições de saúde. A *funcionalidade* é um termo que engloba todas as funções do corpo, actividades e participação; de forma semelhante, *incapacidade* é um termo que inclui deficiências, limitação da actividade ou restrição na participação. A CIF também relaciona os factores ambientais que

interagem com todos estes constructos. Deste modo, a classificação permite ao utilizador registar perfis úteis da funcionalidade, incapacidade e saúde dos indivíduos em vários domínios. A CIF engloba todos os aspectos da saúde humana e alguns componentes relevantes para a saúde relacionados com o bem-estar, e descreve-os em termos de *domínios de saúde* (e.g., ver, ouvir, andar, aprender) e *domínios relacionados com a saúde* (e.g., transporte, educação, interações sociais). A informação é organizada em duas partes; (1) Funcionalidade e Incapacidade, (2) Factores Contextuais. Cada uma das partes apresenta dois componentes:

1. Componentes da Funcionalidade e da Incapacidade: o componente *Corpo* inclui duas classificações, uma para as funções dos sistemas orgânicos e outra para as estruturas do corpo; o componente *Actividades e Participação* cobre a faixa completa de domínios que indicam os aspectos da funcionalidade, tanto na perspectiva individual como social.

2. Componentes dos Factores Contextuais: o primeiro componente dos Factores Contextuais é uma lista de Factores Ambientais. Estes têm um impacto sobre todos os componentes da funcionalidade e da incapacidade e estão organizados de forma sequencial, do ambiente mais imediato do indivíduo até ao ambiente geral. Os Factores Pessoais também são um componente dos Factores Contextuais, mas eles não estão classificados na CIF devido à grande variação social e cultural que lhes está associada.

Estes componentes da *funcionalidade* e da *incapacidade* são interpretados utilizando-se três constructos separados, embora relacionados. Estes constructos são operacionalizados com o uso de qualificadores. As funções e as estruturas do corpo podem ser interpretadas através das alterações dos sistemas fisiológicos ou das estruturas anatómicas. Para o componente *Actividades e Participação* estão disponíveis dois constructos: *capacidade* e *desempenho*.

A *funcionalidade* e a *incapacidade* de uma pessoa são concebidas como uma interacção dinâmica entre os estados de saúde (doenças, perturbações, lesões, traumas, etc.) e os factores contextuais (pessoais e ambientais). Os factores ambientais interagem com todos os componentes da funcionalidade e da incapacidade, sendo que o constructo básico do componente dos Factores Ambientais é o impacto facilitador, ou limitador, das características do mundo

físico, social e atitudinal. Neste diagrama de relações, a funcionalidade de um indivíduo num domínio específico é uma interacção ou relação complexa entre a condição de saúde e os factores contextuais (i.e. factores ambientais e pessoais). Há uma interacção dinâmica entre estas entidades: uma intervenção num elemento pode modificar um ou vários outros elementos. Estas interacções são específicas e a interacção funciona nos dois sentidos. Os factores contextuais interagem com um indivíduo com uma condição de saúde, e determinam o nível e a extensão das funções do indivíduo. Os factores ambientais são extrínsecos ao indivíduo (e.g., as atitudes da sociedade, a área jurídico-legal) e são incluídos na classificação dos Factores Ambientais.

Com base na Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), Ávila, Cabello, Cieza, Vieta e Ayuso-Mateos (2010) procuraram identificar as áreas do funcionamento e de incapacidade mais frequentemente utilizadas para descrever a Perturbação Bipolar e comparar conceitos provenientes de diferentes estudos. Foram incluídos neste estudo um total de 109 investigações e os conceitos aí contidos foram associados a 145 diferentes categorias da CIF. A categoria b152, *funções emocionais*, foi a mais frequentemente representada, surgindo em 94% das publicações, seguida pela b126, *funções do temperamento e da personalidade* (73%). As categorias E110, *produtos ou substâncias para consumo pessoal*, e e580, *serviços, sistemas e políticas de saúde*, surgem em 68% dos estudos. Esta revisão mostra que as variáveis utilizadas em estudos na Perturbação Bipolar podem, em boa medida, ser mapeadas pela CIF. Contudo, o conjunto de estudos incluídos nesta revisão reflecte o foco na investigação em torno da Perturbação Bipolar que se tem verificado nos últimos anos. Verifica-se, assim, que a maioria dos estudos está centralizada nas funções corporais, desconsiderando os domínios de actividade e participação.

2.2. Instrumentos de Avaliação da Funcionalidade na Perturbação Bipolar

2.2.1. GAF e Funcionamento Psicossocial Global

A escala mais frequentemente utilizada nos estudos que se debruçam sobre

a relação entre cognição e funcionamento psicossocial é a *Global Assessment of Functioning* (GAF) ou a sua antecessora, a *Global Assessment Scale* (Endicott et al., 1976). A GAF foi incorporada no DSM desde 1987, aquando da publicação do DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987). Trata-se de uma medida que requer que o clínico avalie o funcionamento psicológico, social e ocupacional do doente numa escala de 0 a 100. A escala pondera a disfunção associada à doença mental, na medida em que é exigido que o avaliador tenha em consideração os sintomas psicológicos ou mentais e exclua factores físicos ou médicos. Esta escala exige, portanto, que o avaliador proceda à difícil discriminação entre disfunção associada a problemas mentais *versus* problemas físicos. Apesar disto, o seu uso comum tem a ver com a sua simplicidade, brevidade e integração nos eixos diagnósticos do DSM (Torres, DeFreitas, & Yatham, 2008).

2.2.2. Outras medidas globais do funcionamento psicossocial

Um conjunto significativo de estudos tem sido conduzido utilizando outras medidas globais do funcionamento psicossocial (*Impairment Rating Scale, Social Adjustment Scale, Social and Occupational Functional Assessment Scale*). Embora as medidas discutidas nesta secção variem de acordo com o formato (aplicadas pelo clínico *versus* auto-resposta) e com a extensão, não conferem uma importância preferencial à presença de sintomas psicológicos. Pelo contrário, estas escalas consideram múltiplas fontes de compromisso funcional, incluindo factores médicos ou físicos. Estas alternativas à GAF têm o potencial de fornecer um índice mais puro do estatuto funcional, menos influenciado por uma etiologia particular como a doença mental. De qualquer modo, de forma semelhante ao que acontece com a GAF, as medidas aqui discutidas são, também, baseadas em *scores* globais derivados de classificações funcionais ao longo de múltiplas áreas específicas como o emprego, as relações familiares, o funcionamento social e outros domínios semelhantes.

Deste conjunto de medidas, uma das mais conhecidas é a *Social and Occupational Functional Assessment Scale* (SOFAS). Esta escala avalia, exclusivamente, o nível individual da actividade social e laboral do indivíduo, não dependendo directamente da gravidade global dos seus sintomas psicológicos. A

actividade social e laboral é considerada como estando dentro de um espectro contínuo, que vai de um *nível excelente* a uma *deficiência evidente e completa*. Assim, o entrevistador situa o sujeito num contínuo de 0 a 100, correspondendo 100 a uma actividade superior numa ampla variedade de actividades (Torres, DeFreitas, & Yatham, 2008).

2.2.3. Avaliação Multidimensional: WHODAS-II

A *Disability Assessment Schedule II*, da OMS (WHODAS-II), foi desenvolvida para avaliar as limitações nas actividades e as restrições na participação experienciadas por um sujeito, independentemente do diagnóstico médico. Os sujeitos são questionados no sentido de avaliarem o nível de dificuldade experienciado, tendo em consideração a forma como habitualmente realizam a actividade, incluindo o uso de serviços assistenciais e/ou a ajuda de uma pessoa. Esta escala permite avaliar o impacto no funcionamento em seis domínios diferentes: compreensão e comunicação, mobilidade, cuidados pessoais, relacionamento interpessoal, actividades diárias (subdividindo-se este domínio em actividades familiares e domésticas e actividades profissionais) e, por último, participação na sociedade. A avaliação das dificuldades nos diferentes domínios é feita com base numa escala que vai de *nenhuma dificuldade* até *dificuldade extrema/não consegue fazer*.

Estão disponíveis diversas versões da WHODAS-II: administradas pelo entrevistador, auto-resposta e para aplicação a informadores. Apesar disso, os autores recomendam a versão de 36 itens para aplicação pelo entrevistador.

Durante a entrevista, os sujeitos são questionados relativamente ao grau de dificuldade experienciado ao realizarem determinadas actividades. Neste contexto, ter dificuldade pressupõe um acréscimo de esforço, desconforto ou dor, lentificação ou alguma mudança na forma de realizar a(s) tarefa(s). Os sujeitos são instruídos no sentido de responderem acerca de dificuldades devidas a uma condição de saúde: doença ou outro problema de saúde, lesões, problemas mentais ou emocionais, problemas com álcool ou problemas com drogas (World Health Organization, 2000).

2.2.4 Avaliação Multidimensional: FAST

A *Functional Assessment Short Test* (FAST) (Rosa, 2007) foi desenvolvida no Programa de Perturbação Bipolar de Barcelona, com o objectivo de avaliar défices no funcionamento e considerando os principais problemas apresentados pelos doentes com Perturbação Bipolar. Foi, portanto, desenvolvida para a avaliação clínica das principais dificuldades funcionais apresentadas pelos doentes bipolares. O desenvolvimento deste instrumento teve, assim, origem na necessidade de mensurar as taxas de incapacidade funcional encontradas nestes doentes. A sua estrutura permite detectar mudanças ocorridas num mesmo paciente em diferentes estados de humor (depressão, mania ou eutímia), assim como mudanças mínimas causadas por diferentes tratamentos ou alterações sintomáticas. Por permitir uma avaliação contínua e objectiva das dificuldades funcionais, pode ser um instrumento muito útil do ponto de vista clínico e de investigação (Cacilhas, 2008).

A FAST é um instrumento fácil de aplicar e que requer um curto período de tempo de administração (3 a 6 minutos). A escala é composta por 24 itens que avaliam seis áreas específicas de funcionamento: autonomia, trabalho, funcionamento cognitivo, finanças, relações interpessoais e lazer.

1. A autonomia refere-se à capacidade do doente fazer coisas sozinho e tomar as suas decisões;
2. O funcionamento ocupacional/trabalho refere-se à capacidade para manter um emprego, eficiência na realização das tarefas no trabalho, manter um trabalho de acordo com a sua área de formação/nível de escolaridade e obter um salário de acordo com o cargo que ocupa;
3. O funcionamento cognitivo está relacionado com a capacidade para se concentrar, fazer cálculos mentais simples, resolver problemas, aprender e evocar novas informações;
4. Os aspectos relacionados com as finanças envolvem a capacidade para administrar o seu próprio dinheiro e gastá-lo de forma equilibrada;
5. Os relacionamentos interpessoais dizem respeito às relações com amigos e família, envolvimento em actividades sociais, relacionamentos sexuais e capacidade para defender os seus próprios direitos;

6. O tempo de lazer está relacionado com a capacidade de praticar desporto ou exercício, assim como com a capacidade de se envolver em actividades de lazer/*hobbies*.

A FAST é uma escala de hetero-aplicação que deve ser administrada pelo clínico, ou investigador treinado, que avalia as limitações que o doente apresenta, tendo em conta o funcionamento normal esperado para uma pessoa do mesmo sexo, idade e nível sócio-cultural (Cacilhas, 2008).

3. NEUROCOGNIÇÃO E FUNCIONAMENTO NA DOENÇA BIPOLAR: ESTUDOS EMPÍRICOS

Nos últimos anos, diversos estudos têm examinado a possibilidade dos défices neurocognitivos na Perturbação Bipolar constituírem um determinante da incapacidade funcional nesta população clínica (Altshuler et al., 2008; Jaeger, Berns, Loftus, Gonzalez, & Czobor, 2007; Malhi et al., 2007a; Martínez-Arán et al., 2004a). Tem, também, vindo a ser sugerido que os défices cognitivos devem ser considerados um potencial alvo de tratamento para a reabilitação funcional na Perturbação Bipolar (Green, 2006; Harvey et al., 2010). Contudo, a magnitude do impacto dos défices cognitivos no funcionamento psicossocial em doentes bipolares é, ainda, pouco clara, particularmente se os efeitos variam através dos diferentes domínios cognitivos ou indicadores funcionais. Apesar da estrutura geral de relações entre sintomas, capacidades neurocognitivas e funcionamento na Perturbação Bipolar parecer semelhante ao que se conhece na Esquizofrenia (Bowie et al., 2010), existem diversos aspectos únicos da Perturbação Bipolar que podem influenciar o impacto dos défices cognitivos no funcionamento. As alterações cognitivas na Perturbação Bipolar são menos severas do que na Esquizofrenia, com uma meta-análise de 24 estudos a estimar que a Perturbação Bipolar se encontre associada a um melhor desempenho nas medidas neuropsicológicas do que a Esquizofrenia, sendo a magnitude desta diferença entre grupos equivalente a um *effect size* médio (Krabbendam et al., 2005). Para além disso, os doentes bipolares apresentam níveis superiores de funcionamento pré-mórbido, comparativamente com os doentes com Esquizofrenia (Reichenberg et al., 2002). Ao contrário dos défices neurocognitivos

generalizados encontrados na Esquizofrenia, os défices associados à Perturbação Bipolar parecem ser mais selectivos. Memória verbal, funcionamento executivo e atenção sustentada são domínios que têm sido consistentemente encontrados como deficitários na Perturbação Bipolar; o QI pré-mórbido e o vocabulário surgem intactos (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Mann-Wrobel et al., 2011; Torres & Boudreau, 2007). Além disso, durante os períodos de remissão, os doentes bipolares, enquanto grupo, são bastante heterogéneos no que diz respeito ao seu perfil cognitivo. Dados recentes sugerem que aproximadamente 60% dos doentes bipolares apresentam compromisso cognitivo clinicamente relevante que persiste durante os períodos de remissão (Martino et al., 2008). Uma preocupação adicional consiste no potencial efeito confundente dos sintomas afectivos na relação entre as capacidades cognitivas e o funcionamento, na medida em que os sintomas depressivos e maníacos aparecem associados ao desempenho cognitivo (Martínez-Arán et al., 2004b) e ao funcionamento (Judd et al., 2005). Assim, alguns estudos restringiram as suas amostras a doentes bipolares em estado eutímico, enquanto outros procederam ao ajustamento estatístico para o efeito dos sintomas no funcionamento. Adicionalmente, existe evidência de que a Perturbação Bipolar segue um curso de deterioração no que respeita às capacidades cognitivas (Robinson & Ferrier, 2006) e, deste modo, factores como a idade da amostra ou a duração da doença podem alterar a magnitude da disfunção cognitiva e do funcionamento e, por sua vez, a sua associação. Finalmente, diferentes métodos têm vindo a ser usados para medir o funcionamento diário. Não é claro até que ponto as diferenças entre as abordagens de medida (auto-resposta, entrevista pelo clínico, desempenho em testes ou marcos funcionais, tais como o emprego) são diferencialmente sensíveis aos efeitos da disfunção cognitiva (Green et al., 2008b).

Os diferentes estudos (Altshuler et al., 2008; 2007; Atre-Vaidya et al., 1998; Burdick, Goldberg, & Harrow, 2010; Depp, Mausbach, Bowie, et al., 2012a; Depp et al., 2007; Depp et al., 2007; Dias, Brissos, Frey, & Kapczinski, 2008b; Dickerson et al., 2004; Dittmann et al., 2007; Forcada et al., 2011; Giglio, Magalhães, Kapczinski, Walz, & Kapczinski, 2010; Gildengers et al., 2007; Jabben, Arts, & Van Os, 2010; Laes & Sponheim, 2006; Levy, Medina, Hintz, & Weiss, 2011; Martino et al., 2009; Martínez-Arán et al., 2004a; Simonsen et al., 2010; Simonsen et al.,

2011; Torres et al., 2011; Wingo, Baldessarini, Holtzheimer, & Harvey, 2010) que avaliaram a associação entre o desempenho neurocognitivo e medidas de funcionamento psicossocial em doentes bipolares estão sumarizados no Quadro 1.

Uma meta-análise recente (Depp et al., 2012b) incluiu 22 estudos, num total de 1344 doentes, que descreviam associações entre o desempenho neuropsicológico, medidas de capacidade e desempenho ou resultados funcionais em amostras de doentes bipolares. Esta revisão sistemática quantitativa incluiu estudos transversais e longitudinais e examinou as associações entre 11 domínios cognitivos e quatro abordagens diferentes na medida do funcionamento diário, procurando responder às seguintes questões: 1) Qual é a associação média entre as capacidades cognitivas e o funcionamento? 2) Quais os domínios cognitivos associados a um maior impacto no funcionamento? 3) Quais os métodos de avaliação do funcionamento diário mais fortemente associados com a capacidade cognitiva? 4) Que efeitos moderadores têm as características da amostra e os aspectos demográficos (e.g., amostras de doentes eutímicos *versus* todos os doentes, idade média da amostra) na relação entre a cognição e o funcionamento? Assim, o funcionamento neurocognitivo foi dividido em 11 domínios: capacidade verbal, memória e aprendizagem verbal, atenção/vigilância, velocidade de processamento, memória de trabalho, memória e aprendizagem visual, capacidade visuoespacial, fluência verbal, raciocínio/resolução de problemas, controlo executivo e capacidade cognitiva global. Os testes habitualmente inseridos na categoria *funcionamento executivo* foram divididos em dois domínios diferentes: controlo executivo e abstracção/resolução de problemas). Por sua vez, as medidas funcionais foram classificadas tendo em consideração quatro categorias: instrumentos administrados pelo clínico, medidas de auto-resposta, marcos funcionais e baseadas no desempenho de tarefas. Por último, foram considerados, como potenciais factores moderadores, a idade média da amostra, a duração da doença, o desenho do estudo (transversal ou longitudinal), a idade média de início, a escolaridade, sexo e proporção da amostra diagnosticada com Perturbação Bipolar Tipo I (*versus* Perturbação Bipolar Tipo II). Verificou-se que as capacidades cognitivas contribuíam para uma significativa, embora moderada,

proporção da variância no funcionamento diário ($r=0.27$, 95% CI: 0.22-0.31), com todos os domínios cognitivos a apresentarem correlações significativas com o funcionamento, apesar de existirem variações modestas dos *effect sizes* entre estas relações. Uma maior variação foi encontrada entre as abordagens de medida do funcionamento, com correlações maiores entre os domínios cognitivos e as medidas de desempenho funcional, e menores com os instrumentos de auto-resposta. Nenhuma característica da amostra ou desenho de investigação modificou significativamente o tamanho do efeito.

Estes achados suportam a ideia de que os défices cognitivos representam um alvo na reabilitação funcional na Perturbação Bipolar. Contudo, o efeito das capacidades cognitivas no funcionamento tem uma magnitude pequena a moderada, o que sugere que uma grande parte do funcionamento diário é explicado por outros factores (e.g., sintomas, curso da doença, motivação ou oportunidades para a realização funcional). Apesar disso, a magnitude do efeito das capacidades cognitivas é consistente com os resultados descritos numa meta-análise recente na Esquizofrenia, acerca da relação entre a capacidade neurocognitiva global e o funcionamento na comunidade (Fett et al., 2011). Assim, embora os doentes bipolares apresentem menor compromisso cognitivo e funcional comparativamente com os doentes com Esquizofrenia (Krabbendam et al., 2005), o impacto dos défices cognitivos no funcionamento quotidiano parece ser semelhante (Bowie et al., 2010).

Em relação às metodologias de mensuração da funcionalidade, existe uma grande variabilidade entre as abordagens de medida do funcionamento na sua sensibilidade aos défices cognitivos. Os marcos funcionais (e.g., emprego) apresentam fortes associações com o desempenho cognitivo, assim como as medidas do funcionamento baseadas no desempenho funcional. Os instrumentos aplicados pelo clínico e as medidas de auto-resposta são as menos relacionadas com as capacidades cognitivas, com *effect sizes* pequenos e variância partilhada menor, comparativamente com as avaliações baseadas no desempenho (Depp et al., 2012b). Estes autores referiram a necessidade de melhorar as medidas do funcionamento usadas em doentes com Perturbação Bipolar, principalmente no que se refere às suas características psicométricas e aos domínios do funcionamento considerados nos diferentes instrumentos. Outra questão

relevante diz respeito ao grau em que os défices cognitivos e os estados clínicos têm impacto sobre a validade das abordagens funcionais baseadas na avaliação clínica ou no auto-relato (Bowie et al., 2010). Torres & Malhi (2010) consideraram a possibilidade de as auto-respostas relacionadas com o funcionamento global poderem encontrar-se distorcidas por um *insight* diminuído para a doença ou para as limitações por ela impostas. Alguns estudos têm descrito um *insight* diminuído num subgrupo de doentes com Perturbação Bipolar (Amador et al., 1994; Dias, Brissos, & Carita, 2008a). Além disso, à semelhança de outros aspectos do funcionamento neuropsicológico, um *insight* diminuído parece envolver componentes estado e traço e pode ele próprio encontrar-se associado a um resultado funcional pobre (Ghaemi & Rosenquist, 2004; Varga, Magnusson, Flekkøy, Rønneberg, & Opjordsmoen, 2006). Outra possível razão para a discrepância encontrada entre medidas de auto-resposta e medidas baseadas numa avaliação clínica ou no desempenho, é a de que diferentes aspectos da função podem figurar em cada uma das classes de medidas do funcionamento, contribuindo esta variação para a associação diferencial com a função cognitiva. Para avaliar esta possibilidade são, portanto, necessários mais estudos que incluam igualmente múltiplas medidas do funcionamento.

Outra questão metodológica importante nas investigações que pretendem analisar as relações entre neurocognição e funcionamento, é o desenho do estudo. Apesar de na meta-análise de Depp et al. (2012b) os *effect sizes* não terem sido influenciados pela natureza transversal ou longitudinal dos estudos, só investigações prospectivas permitem inferir sobre a natureza causal das relações entre variáveis neuropsicológicas e funcionais. No que se refere a investigações longitudinais em doentes bipolares, só recentemente é que os seus resultados têm vindo a ser publicados e, na globalidade, atestam a existência de um efeito preditivo do desempenho neurocognitivo em relação ao funcionamento psicossocial na Perturbação Bipolar.

Jaeger et al. (2007) realizaram um estudo longitudinal numa amostra de 78 doentes com diagnóstico de perturbações do espectro bipolar, avaliados no momento da alta de uma hospitalização por episódio agudo de alteração do humor, com o objectivo de avaliar quais os domínios neurocognitivos que tinham

um papel preditivo do funcionamento a um ano, avaliado pela *Multidimensional Scale of Independent Functioning* (Jaeger, Berns, & Czobor, 2003). Os autores verificaram que dois domínios cognitivos - a atenção e a fluência verbal - tinham um valor preditivo do funcionamento psicossocial.

Tabarés-Seisdedos et al. (2008) realizaram o primeiro estudo prospectivo que permitiu examinar, em conjunto, amostras de doentes com Perturbação Bipolar Tipo I (n=43) e com Esquizofrenia (n=47), em relação ao valor preditivo de variáveis clínicas e neurocognitivas sobre o funcionamento um ano depois, medido pela GAF, WHODAS e adaptação ocupacional. Da análise dos resultados, concluíram que as relações entre sintomas, neurocognição e funcionamento diferiam nas duas populações clínicas. Na amostra de doentes com Esquizofrenia, o funcionamento global era previsto por um *score* compósito neurocognitivo e por três domínios específicos (memória verbal, destreza motora e vocabulário), enquanto os sintomas explicavam uma proporção menor da variância do funcionamento. Em relação à amostra de doentes com Perturbação Bipolar, as mudanças no *score* compósito global ao longo de um ano, os défices na velocidade de processamento, a severidade de sintomas (psicóticos, afectivos e excitatórios) e o ajustamento pré-mórbido foram as variáveis preditoras da incapacidade funcional no período de seguimento. Apesar destas diferenças, os autores concluíram que o desempenho neuropsicológico parecia ser o principal preditor do funcionamento em ambas as perturbações.

Martino et al. (2009) analisaram, numa amostra de 35 doentes bipolares, acompanhados prospectivamente por um período de cerca de um ano, de que forma as variáveis neuropsicológicas e associadas com o curso dos sintomas se relacionavam com o funcionamento. A bateria neuropsicológica avaliava os domínios atencional, mnésico e executivo; o curso foi avaliado recorrendo a uma forma modificada do método *Life Chart* do NIMH, para uso prospectivo, e a GAF e a FAST foram utilizadas para medir os resultados funcionais após um ano. Em relação aos resultados da GAF, os domínios atencional e mnésico verbal e os sintomas depressivos subsindrómicos, explicavam 43% da variância do funcionamento global. Por sua vez, o funcionamento executivo e atencional e os sintomas depressivos subsindrómicos, previam os resultados funcionais com a FAST, explicando 28% da variância na funcionalidade dos doentes com

Perturbação Bipolar.

Bonnín et al. (2010) pretendiam identificar os preditores neurocognitivos dos resultados funcionais a longo prazo de doentes com Perturbação Bipolar. Neste sentido, realizaram uma avaliação clínica e neuropsicológica compreensiva a 32 doentes bipolares eutímicos, que foram entrevistados 4 anos depois, para avaliação do seu funcionamento psicossocial em diferentes domínios, utilizando a FAST. Uma análise multivariada permitiu identificar os preditores clínicos e cognitivos do funcionamento. Em relação aos resultados funcionais totais, os sintomas depressivos e a memória verbal (evocação diferida) foram as variáveis que melhor previam o resultado funcional, explicando 36% da variância no modelo de regressão. Os preditores específicos do funcionamento ocupacional foram os sintomas depressivos subsindrómicos, o funcionamento executivo e o desempenho no Teste de Dígitos (inverso), num modelo que explicava 28% da variância neste domínio funcional.

Pode, assim, concluir-se que os resultados dos estudos que têm investigado as relações entre a neurocognição e a funcionalidade na Perturbação Bipolar coincidem na demonstração que o desempenho cognitivo se associa aos resultados funcionais, quer em termos globais, quer em domínios mais específicos, como o funcionamento ocupacional. Os poucos estudos longitudinais realizados até à data apontam para uma influência causal independente. No entanto, diferenças nos testes utilizados nas baterias neuropsicológicas e nos instrumentos utilizados para medir a funcionalidade não permitem, ainda, tirar conclusões sobre quais os domínios cognitivos que melhor predizem o funcionamento nas suas diferentes áreas. Por outro lado, embora as capacidades cognitivas e os sintomas possam ser, em parte, contribuintes independentes para o funcionamento, interacções dinâmicas entre os sintomas e os défices cognitivos podem contribuir para uma maior variação no resultado funcional (Bowie et al., 2010). Assim, os estudos longitudinais com administrações repetidas, quer das medidas cognitivas quer das medidas funcionais, podem proporcionar mais informação acerca da forma como estes aspectos da Perturbação Bipolar se influenciam mutuamente.

Quadro 1: Características das amostras dos estudos incluídos na meta-análise (adaptado de Depp et al., 2012)

| Estudo | N | Idade média (anos) | % de mulheres | Escolaridade média (anos) | % doença bipolar I | Idade média do início da doença (anos) | Ajustamento para a severidade dos sintomas | Transversal ou longitudinal (duração do follow-up) | Domínios cognitivos | Tipo de avaliação funcional (medida) |
|---|-----|--------------------|---------------|---------------------------|--------------------|--|--|--|--|--|
| Altshuler et al., 2007 | 213 | 43.3 | 9 | - | - | 19.82 | Não | Transversal | CE | MF (emprego) |
| Altshuler et al., 2008 | 14 | 49.7 | 0 | 16.3 | 100 | 27.70 | Sim | Transversal | MAV, CE, ABST | CL (GAF) |
| Atre-Vaidya et al., 1998 | 13 | 47.5 | 100 | 13.36 | - | 29.30 | Sim | Transversal | MAV, FLV | CL (Scaled Interview for Maladjustment) |
| Amostra comunitária | | | | | | | | | | |
| Atre-Vaidya et al., 1998 | 23 | 51.9 | 69 | 13.46 | - | 29.50 | Sim | Transversal | MAV | CL (Impairment Rating Scale) |
| Amostra de veteranos | | | | | | | | | | |
| Brissos et al., 2008 | 55 | 37.1 | 60 | 11.20 | 100 | 24.69 | Sim | Transversal | MAV, CE, FLV, VP, A/V, CV, MT, CVIS, ABST | AR (WHOQOL-BREF) |
| Burdick et al., 2010 | 33 | 40.2 | 46 | 15.3 | 100 | - | Sim | Longitudinal | MAV, VP | CL (Global Outcome, Strauss-Carpenter) |
| Depp et al., 2007 | 67 | 57.6 | 28.4 | 13.9 | 97 | 31 | Sim | Transversal | CV, MT, VP, MA Vis, MAV, CE, FLV, CVIS | AR (QWB) |
| Depp et al., 2010 | 164 | 47.6 | 49.8 | 14.9 | 100 | 19.5 | Sim | Transversal | CCG | CL (SLOF) DT (SSPA) |
| Dickerson et al., 2004 | 92 | 41.4 | 70 | 14.3 | 89 | 20 | Sim | Transversal | MAV, VP, CCG, A/V, MA Vis, CV, MT, CE, MAV, VP, CCG, A/V, MA Vis, CV, MT | MF (emprego) |
| Dittman et al., 2007 | 51 | 42.3 | 52.7 | 11.7 | 71 | 26.71 | Sim | Transversal | CV, MT | CL (SAS) |
| Foreada et al., 2011 | 41 | 44.3 | 51.2 | - | 100 | 24.6 | Sim | Transversal | CCG | CL (GAF) |
| Giglio et al., 2010 | 81 | 43.5 | 71.6 | 9.8 | - | 27.5 | Sim | Transversal | CE | CL (FAST) |
| Gidjens et al., 2007 | 19 | 73.6 | 60 | 15.7 | 70 | - | Não | Transversal | CE, VP, CVIS | DT (PASS) |
| Jabben et al., 2010 | 76 | 44.4 | 46 | - | 75 | - | Não | Transversal | MAV, A/V | CL (GAF) |
| Laes & Sponheim, 2006 | 27 | 44.2 | 18.5 | 15.3 | 18 | - | Não | Transversal | MAV, FLV, CCG | CL (SAS) |
| Levy et al., 2011 | 63 | 37.5 | 44 | 14.6 | 100 | 27 | Não | Transversal | CE, MAV, FLV, VP, MA Vis, MT, CVIS, ABST | MF (incapacidade), CL (GAF) |
| Martinez-Arán et al., 2004b | 108 | 41.5 | 47 | 11.9 | - | 25.9 | Sim | Transversal | CE, MAV, FLV, VP, MA Vis, MT | CL (GAF) |
| Martino et al., 2009 | 35 | 43.0 | - | 13.6 | - | 30 | Sim | Longitudinal, 12 meses | CE, MAV, VP, A/V, CV, MT, ABST | CL (GAF, FAST) |
| Simonsen et al., 2011 amostra com psicose | 56 | 36.4 | 63.6 | 14.3 | 29 | 29.3 | Não | Transversal | CE, MAV, FLV, VP | CL (GAF), AR (SFS) |
| Simonsen et al., 2011 amostra sem psicose | 64 | 36.6 | 53 | 13.4 | 82 | 27.3 | Não | Transversal | CE, MAV, FLV, VP | CL (GAF), AR (SFS) |
| Torres et al., 2011 | 53 | 22.7 | 53 | 13.6 | 100 | 19.4 | Não | Longitudinal, 6 meses | CE, MAV, FLV, VP, CV, MT, CVIS, ABST | CL (MSIF, GAF) |
| Wingo et al., 2010 | 65 | 40.1 | 49.05 | 15.8 | 65 | 15 | Sim | Transversal | CE, MAV, FLV, VP, CV, MT | MF (residential status index, vocational status index) |

Ajustamento para a severidade dos sintomas: Não=sem restrição; Sim=inclusão de doentes eutímicos ou ajustamento estatístico dos sintomas.

Domínios Cognitivos: CE=Controlo Executivo; MAV=Memória e Aprendizagem Verbal; ABST=Raciocínio/Abstracção; FLV=Fluência Verbal; VP=Velocidade de Processamento; A/V=Atenção/Vigilância; CV=Capacidades Verbalis;

MT=Memória de Trabalho; CVIS=Capacidades Visuoespaciais; MA Vis=Memória e Aprendizagem Visual; CCG=Capacidade Cognitiva Global

Medidas do funcionamento: MF=marcos funcionais; CL=administada pelo clínico; GAF=Avaliação Global do Funcionamento; AR=Auto-Resposta; WHOQOL-BREF= Medida de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde – versão abreviada; QWB=Quality of Well-Being Scale; SLOF=Specific Level of Functioning-Interpersonal subscale; DT=medida baseada no desempenho de tarefa; SSPA=Social Skills, Performance Assessment; SAS=Social Adjustment Scale;

FAST=Functioning Assessment-Short Test; PASS=Performance Assessment of Self-Care Skills; SFS= Social Functional Scale; MSIF=Multidimensional Scale for Independent Functioning.

4. COGNIÇÃO SOCIAL E FUNCIONAMENTO NA DOENÇA BIPOLAR: ESTUDOS EMPÍRICOS

A relevância clínica da disfunção da cognição social, relativamente à sua influência no funcionamento psicossocial, é um tema praticamente inexplorado na Perturbação Bipolar. As relações entre o processamento emocional, o desempenho em tarefas de Teoria da Mente (ToM) e medidas de funcionamento psicossocial só foram objecto de estudo, até à data, de três grupos de investigação.

Olley et al. (2005) administraram, a 15 doentes bipolares eutímicos e 13 controlos, testes de Teoria da Mente (ToM). De um modo geral, o grupo clínico apresentou um desempenho inferior ao grupo de controlo nos testes de ToM. Embora o desempenho, nas tarefas não verbais de ToM, fosse comparável ao que foi obtido pelos controlos, o grupo de doentes bipolares apresentou maior tempo de resposta. Os resultados nestas tarefas não se encontravam significativamente correlacionados com nenhuma das medidas do funcionamento social ou ocupacional.

Martino et al. (2011) compararam o desempenho de 81 doentes bipolares eutímicos e 34 controlos saudáveis, no desempenho em tarefas de processamento emocional (reconhecimento de emoções em expressões faciais) e de ToM (*faux pas* e mentalização complexa). Os sujeitos foram, ainda, avaliados em relação ao desempenho neurocognitivo, nos domínios atencional, executivo e mnésico verbal. O funcionamento global foi avaliado pela GAF. Apesar dos doentes bipolares eutímicos apresentarem desempenhos inferiores nas tarefas de ToM e uma menor capacidade de reconhecimento da expressão facial de medo, a disfunção na cognição social não se revelou um preditor independente do funcionamento psicossocial, pois as medidas de cognição social não adicionaram a proporção de variância do resultado funcional já explicado pelos défices neurocognitivos.

Lahera et al. (2012) dividiram uma amostra de 39 doentes bipolares eutímicos em dois grupos: bom funcionamento geral *versus* funcionamento geral pobre. A ambos os grupos foram aplicadas tarefas verbais e não verbais de

Teoria da Mente (ToM). Verificou-se que o grupo com pior funcionamento apresentava, também, um pior desempenho em ambas as tarefas de ToM: *faux pas test* e identificação de emoções em expressões faciais. Estes autores concluíram que os défices de cognição social na perturbação bipolar estão associados a um funcionamento pobre e maior desvantagem psicossocial.

5. RELAÇÕES ENTRE NEUROCOGNIÇÃO, COGNIÇÃO SOCIAL E FUNCIONAMENTO: ACHADOS NA ESQUIZOFRENIA COM POSSÍVEL APLICAÇÃO NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

A investigação na Esquizofrenia tem mostrado que a neurocognição e a cognição social são relevantes para os resultados funcionais nesta população clínica. Estes dois factores podem funcionar como preditores, mediadores ou moderadores do funcionamento. A relação entre a neurocognição e o funcionamento na Esquizofrenia é complexa, mas os aspectos neurocognitivos parecem ser um forte preditor dos resultados funcionais (Bowie et al., 2006; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Green et al., 2004). Embora a investigação desta área na Perturbação Bipolar ainda se encontre num estadio inicial, os achados atrás descritos apontam para relações da mesma natureza entre os domínios cognitivos e funcionais, pelo que o conhecimento adquirido na investigação das relações entre neurocognição, cognição social e funcionalidade na Esquizofrenia pode ter um papel impulsionador do avanço conceptual, metodológico e empírico dos estudos em áreas semelhantes na Perturbação Bipolar.

5.1. Dimensões Funcionais

Nos últimos anos, a avaliação da incapacidade funcional procurou desenvolver três dimensões do funcionamento na Esquizofrenia: capacidade funcional, desempenho funcional e resultado funcional (Brekke, 2003; Green et al., 2008). A capacidade funcional diz respeito à aptidão ou competência do indivíduo para realizar tarefas de vida diária (e.g., manter uma conversa, preparar uma refeição, realizar tarefas profissionais, apanhar um transporte público), que são habitualmente avaliadas em contextos controlados (Deegan,

1996; McKibbin et al., 2004; Harvey, 2009). A capacidade funcional tende a reflectir as microcompetências das actividades de vida diária e tende a ser estável ao longo do tempo (Lieberman et al., 2008).

O desempenho funcional refere-se à capacidade do sujeito para realizar ou envolver-se em comportamentos no mundo real, nos seus ambientes naturais de vida. Lieberman et al. (2008) verificaram que o desempenho funcional tem um curso inconstante, com um considerável retorno do funcionamento psicossocial após os episódios, uma escalada de deterioração depois de episódios subsequentes e a possibilidade de um certo grau de compromisso funcional. Os resultados funcionais consistem, simultaneamente, na capacidade e no desempenho, e são habitualmente avaliados através do nível de realização no trabalho, domínios sociais e autonomia nos ambientes naturais de vida do sujeito (Bellack et al., 2007). Estes são os resultados macro, como por exemplo, tipo de trabalho e vencimento, autonomia nas diversas situações de vida e tipo de redes sociais.

Avaliar a diferença crítica entre o que um sujeito tem competência para fazer e o que ele realmente faz consiste na “distinção competência/desempenho” (Harvey, Velligan, & Bellack, 2007). As três dimensões do funcionamento tornam claro que o sucesso na capacidade funcional não significa necessariamente que o sujeito esteja apto a realizar a tarefa no seu contexto habitual. Características individuais como a motivação, a confiança, as capacidades de auto-avaliação e factores ambientais (e.g., suporte social, oportunidades de emprego) podem ter mais influência no desempenho na vida real do que a capacidade funcional por si só. A relação entre desempenho neuropsicológico e funcionamento é, desta forma, mediada pela capacidade funcional (Bowie et al., 2006). Esta medida da capacidade apresenta vantagens sobre os métodos menos directos de examinar o resultado funcional, mas nem sempre fornece informação útil acerca do comportamento em comunidade (Harvey et al., 2007).

Embora as relações empíricas entre capacidade funcional, desempenho funcional e outros constructos relacionados com os resultados não tenham ainda sido bem estudadas, a capacidade funcional parece mais influenciada pelo funcionamento cognitivo, enquanto o desempenho e o resultado funcional são mais determinados por factores ambientais (Bowie et al., 2006; Green et al.,

2004). Assim, os determinantes cognitivos podem ser modificados ou moderados por determinantes ambientais.

5.2. Determinantes cognitivos das dimensões funcionais

Os défices cognitivos predizem o auto-cuidado, o funcionamento social, as competências para viver em comunidade e o emprego (Addington, Saeedi, & Addington, 2005), transversal ou longitudinalmente (Brekke, Kay, Kee, & Green, 2005; Brekke, Hoe, Long & Green, 2007; McGurk & Mueser, 2004). Diversos estudos na Esquizofrenia, verificaram que défices em domínios cognitivos específicos encontram-se associados a distintos resultados funcionais: atenção e vigilância com o funcionamento social; memória e aprendizagem verbal com autonomia social e ocupacional; funcionamento executivo com autonomia; velocidade de processamento com o emprego (Kurtz, Moberg, Gur & Gur, 2001; Green et al., 2004).

Apesar da relação significativa entre neurocognição e resultados funcionais, a correlação entre os dois constructos é, geralmente, modesta, com as medidas neurocognitivas a explicar 20 a 60% da variância dos resultados funcionais (Green et al., 2000; Green et al., 2004). Este facto tem conduzido os investigadores a procurarem outros factores mediadores ou moderadores que influenciem e clarifiquem a relação entre neurocognição e funcionamento.

5.3. Cognição Social e resultados funcionais

A cognição social tem sido examinada, simultaneamente, como um preditor dos resultados funcionais e como um mediador da relação neurocognição/funcionamento (McGurk & Mueser, 2004; Vauth, Rusch, Wirtz, & Corrigan, 2004; Brekke et al., 2005; Sergi, Rassovsky, Neuchterlein, & Green, 2006; Brekke et al., 2007). A cognição social engloba um conjunto de competências como a percepção de emoções, a percepção social, o conhecimento social, a teoria da mente e o estilo atribucional.

Os estudos têm encontrado uma associação entre neurocognição e cognição social, assim como uma relação entre cognição social e funcionamento (Vauth et al., 2004; Brekke et al., 2005; Couture, Penn, & Roberts, 2006; Sergi et al., 2006; Penn, Sanna, & Roberts, 2008). Diferentes aspectos neurocognitivos

(processamento visual, reconhecimento de material verbal, vigilância, funcionamento executivo e capacidades sensoriomotoras) têm sido associados à percepção de emoções e à percepção social. As fundações neurais das capacidades neurocognitivas e de cognição social sugerem estruturas semi-independentes para o processamento de estímulos sociais e não sociais (Pinkham, Hopfinger, Pelphrey, Pivenc, & Penn, 2008). Assim, a cognição social pode contribuir para os resultados funcionais de forma não redundante com a neurocognição (Couture et al., 2006). Algumas investigações têm demonstrado uma relação consistente entre a percepção social e diversos aspectos do funcionamento, especialmente resolução de problemas sociais, comportamento social durante o tratamento e funcionamento na comunidade (Hooker & Park, 2002; Kim, Doop, Blake, & Park, 2005). Os resultados dos estudos que se debruçaram sobre a relação entre percepção social e competências sociais têm sido inconsistentes. Apesar disso, alguns autores consideram que esta relação demonstra potencial (Couture et al., 2006). A percepção emocional apresenta uma relação consistente com o funcionamento comunitário (Brekke et al., 2007), o comportamento social (Hooker & Park, 2002; Kim et al., 2005) e o funcionamento vocacional (Kee, Green, Mintz, & Brekke, 2003). A percepção de emoções pode, igualmente, mediar a ligação entre neurocognição e resultados funcionais (Brekke et al., 2005). Tem existido menos investigação em torno da relação do funcionamento com a Teoria da Mente (Brüne, 2005) ou o estilo atribucional (Lysaker, Lancaster, Nees, & Davis, 2004), embora os estudos iniciais pareçam promissores.

5.4. Moderadores ambientais das dimensões do funcionamento

Brekke (2007) sugeriu três determinantes ambientais críticos: oportunidade, suporte e facilitadores da recuperação. As oportunidades são as opções disponíveis para habitação, emprego e compromissos sociais. Obviamente, alguém com capacidade funcional para trabalhar, mas que não encontre emprego, terá resultados pobres do ponto de vista ocupacional, o mesmo acontecendo a respeito do funcionamento social e da habitação. Em segundo lugar, o suporte da família, dos amigos, dos pares e/ou dos técnicos que encorajem comportamentos adaptativos e mudanças comportamentais pode ser

particularmente significativo para pessoas que lidam com uma doença mental grave, com recaídas e hospitalizações. Finalmente, facilitadores da recuperação, tais como tratamentos ou serviços disponíveis, que procurem incrementar os resultados funcionais dos doentes são, igualmente, factores ambientais relevantes.

Vários investigadores sugerem que os determinantes cognitivos têm um impacto directo nos indicadores de capacidade funcional. O desempenho funcional e os resultados funcionais são ambientalmente determinados. Assim, a influência dos determinantes cognitivos é modificada ou moderada por factores ambientais (Brekke, 2007; Green et al., 2004; Harvey et al., 2007). Existe evidência de que a neurocognição é um mais forte preditor da capacidade funcional do que o resultado funcional (Green et al., 2004; Bowie et al., 2006).

Vários estudos comprovaram que a incapacidade funcional em doentes bipolares é prevalente, particularmente no que diz respeito aos domínios residencial, ocupacional e social. Uma revisão de estudos que analisou resultados psicossociais em doentes com Perturbação Bipolar, revelou que 30 a 60% dos sujeitos não recupera o seu nível de funcionamento anterior, na área laboral e de relacionamento social (Macqueen et al., 2001). Estes achados têm sido confirmados em estudos longitudinais recentes (Keck & McElroy, 1998; Tohen, 2003), que sugerem que a recuperação funcional é posterior à remissão sintomática e que a incapacidade funcional se pode manter mesmo na ausência de sintomas.

Entre os vários factores considerados para explicar a existência de um compromisso funcional após a remissão sindromática dos episódios agudos, a influência do desempenho neurocognitivo constitui uma das áreas de interesse emergente. Os resultados dos estudos que têm investigado as relações entre a neurocognição e a funcionalidade na Perturbação Bipolar coincidem em demonstrar que o desempenho cognitivo se associa aos resultados funcionais, quer em termos globais, quer em domínios mais específicos, como o funcionamento ocupacional. Os poucos estudos longitudinais realizados até à data apontam para uma influência causal independente. No entanto, diferenças nos testes utilizados nas baterias neuropsicológicas e nos instrumentos

utilizados para medir a funcionalidade não permitem, ainda, tirar conclusões sobre quais os domínios cognitivos que melhor predizem o funcionamento nas suas diferentes dimensões. Por outro lado, embora as capacidades cognitivas e os sintomas possam ser, em parte, contribuintes independentes para o funcionamento, interações dinâmicas entre os sintomas e os défices cognitivos podem contribuir para uma maior variação no resultado funcional (Bowie et al., 2010). Assim, os estudos longitudinais com administrações repetidas, quer das medidas cognitivas quer das medidas funcionais, podem proporcionar mais informação acerca da forma como estes aspectos da Perturbação Bipolar se influenciam mutuamente.

A magnitude do efeito das capacidades cognitivas no funcionamento é consistente com os resultados descritos numa meta-análise recente na Esquizofrenia acerca da relação entre a capacidade neurocognitiva global e o funcionamento na comunidade (Fett et al., 2011). Assim, embora os doentes bipolares apresentem menor compromisso cognitivo e funcional comparativamente com os doentes com Esquizofrenia (Krabbendam et al., 2005), o impacto dos défices cognitivos no funcionamento quotidiano parece ser semelhante (Bowie et al., 2010). A investigação na Esquizofrenia tem mostrado que a neurocognição e a cognição social são relevantes para os resultados funcionais nesta população clínica. Estes dois factores podem funcionar como preditores, mediadores ou moderadores do funcionamento. Assim, o conhecimento adquirido na investigação das relações entre neurocognição, cognição social e funcionalidade na Esquizofrenia pode ter um papel importante na condução da investigação em doentes com Perturbação Bipolar.

Em relação às metodologias de mensuração da funcionalidade, existe uma grande variabilidade entre as abordagens de medida do funcionamento na sua sensibilidade aos défices cognitivos. Num estudo meta-analítico recente (Depp et al., 2012b), os marcos funcionais apresentaram fortes associações com o desempenho cognitivo, assim como as medidas do funcionamento baseadas no desempenho funcional. Os instrumentos aplicados pelo clínico e as medidas de auto-resposta são as menos relacionadas com as capacidades cognitivas, com *effect sizes* pequenos. A utilização dos conceitos de funcionalidade usados na classificação da OMS permite um enquadramento conceptual que, se aplicado à

Perturbação Bipolar, conduzirá a um avanço no estudo das complexas relações entre factores clínicos, neurocognitivos, cognitivos sociais, ambientais e funcionais nesta perturbação psiquiátrica. Por outro lado, as metodologias de avaliação do funcionamento têm sofrido uma considerável evolução. Inicialmente, a maioria dos estudos na Perturbação Bipolar utilizava apenas uma medida de funcionamento global. Mais recentemente, instrumentos baseados na classificação da OMS, e medidas de avaliação multidimensional, como a FAST, foram especificamente concebidas para esta população clínica.

Um tema escassamente analisado na Perturbação Bipolar é o da relação entre a cognição social e o funcionamento psicossocial. Apenas três estudos até à data investigaram esta associação (Lahera et al., 2012; Martino et al., 2011; Olley et al., 2005), utilizando somente medidas de funcionamento global. Do nosso conhecimento, não existe nenhum estudo publicado que analise as relações entre o desempenho em tarefas de processamento emocional e a funcionalidade em doentes bipolares, usando diferentes metodologias de avaliação do funcionamento (globais, multidimensionais de auto-resposta e administradas por clínico e marcos funcionais), em comparação com controlos saudáveis e pessoas com Esquizofrenia.

Parte Empírica

CAPÍTULO 4: Estudo Empírico

1. OBJECTIVOS

O objectivo do presente estudo consiste na caracterização do perfil de desempenho em tarefas neurocognitivas e de processamento emocional, e das suas relações com o funcionamento, numa amostra de doentes bipolares eutímicos (n=50), em comparação com uma amostra de doentes com Esquizofrenia (n=50) e uma amostra de controlos normais (n=50). Mais especificamente, pretende-se ainda dar resposta às seguintes questões:

- Existem défices neuropsicológicos independentes do estado clínico, na Perturbação Bipolar, que se mantenham em doentes bipolares eutímicos?
- Qual a natureza e magnitude dos défices neuropsicológicos nos doentes bipolares eutímicos? Quais os domínios cognitivos mais afectados?
- Existem diferenças no perfil de desempenho neurocognitivo entre a Perturbação Bipolar e a Esquizofrenia? Essas diferenças são qualitativas ou quantitativas?
- Qual é a variabilidade e heterogeneidade de desempenho nas tarefas neuropsicológicas dos doentes bipolares eutímicos? São os défices neuropsicológicos característicos da Doença Bipolar em geral, ou só característicos de subgrupos particulares, como doentes com história de psicose?
- Existem diferenças no desempenho, em tarefas de processamento emocional, entre doentes bipolares eutímicos, doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis? Qual a natureza e a magnitude dessas diferenças?
- Quais as relações entre as variáveis clínicas, as variáveis neurocognitivas e o processamento emocional com o funcionamento

psicossocial na Perturbação Bipolar? Diferentes métodos de avaliação do funcionamento modificam as características dessas relações?

2. HIPÓTESES E RESULTADOS PREVISTOS

Tendo em conta as questões formuladas nos objectivos, a revisão da literatura permite considerar as seguintes hipóteses:

H1: Nos doentes com Perturbação Bipolar, no estado eutímico, existem diferenças significativas, em comparação com os controlos saudáveis, no desempenho das tarefas em vários domínios neurocognitivos, principalmente na memória verbal, funções executivas e atenção sustentada.

H2: As diferenças no perfil de disfunção neuropsicológica entre a Perturbação Bipolar e a Esquizofrenia são de natureza quantitativa, com os doentes com Perturbação Bipolar a apresentarem diferenças de magnitude intermédia, comparativamente com os controlos e com os sujeitos com Esquizofrenia.

H3: Existem diferenças de pequena magnitude no desempenho neuropsicológico de doentes bipolares eutímicos, com e sem história de psicose, em tarefas de memória verbal e funcionamento executivo.

H4: Os grupos de doentes com Perturbação Bipolar e com Esquizofrenia têm um pior desempenho na tarefa de reconhecimento de emoções em expressões faciais, principalmente na identificação da expressão de medo.

H5: No grupo de doentes bipolares eutímicos, a variabilidade no desempenho nos testes neuropsicológicos encontra-se associada a variáveis do curso da doença. Os doentes com maior duração da doença e maior número de episódios de alteração do humor apresentam disfunção mais intensa em vários domínios neurocognitivos.

H6: No grupo de doentes bipolares eutímicos, um pior desempenho nas tarefas de memória verbal e funções executivas está associado a um pior funcionamento psicossocial. Os instrumentos de medida do funcionamento multidimensionais e baseados na avaliação do clínico permitem discriminar melhor a natureza destas relações, em comparação com instrumentos de avaliação global e de auto-resposta.

3. MÉTODO: PROCEDIMENTO E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Os dois grupos clínicos foram recrutados na Clínica Psiquiátrica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar do Baixo Vouga (Aveiro) e no Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar do Médio Tejo (Tomar), após aprovação do estudo pelas respectivas Comissões de Ética. Os doentes bipolares eutímicos e os doentes com Esquizofrenia, depois de sinalizados pelo psiquiatra assistente, deram consentimento informado para participação no estudo, após os procedimentos serem claramente explicados.

O grupo de controlo foi emparelhado com os grupos clínicos quanto ao género, idade, anos de escolaridade e pontuação no teste de Vocabulário da WAIS-III (enquanto estimativa da Inteligência pré-mórbida). De um modo geral, os sujeitos foram abordados em contexto domiciliário ou pós-laboral, tendo dado consentimento informado para participação no estudo.

O recrutamento de sujeitos para constituição das amostras clínicas e controlo, e a avaliação dos sujeitos, decorreram no período entre Junho de 2008 e Dezembro de 2011. Foram abordados 77 doentes com Perturbação Bipolar, 65 doentes com Esquizofrenia e 58 controlos saudáveis. Dos 77 doentes com Perturbação Bipolar, 6 recusaram participar no estudo, 10 apresentavam factores de exclusão e 11 não mantiveram o critério de eutimia no acompanhamento prospectivo (cf. Método: Amostra). Dos 65 doentes com Esquizofrenia convidados a participar na investigação, 5 recusaram e 10 foram excluídos por consumo de substâncias nos últimos 6 meses. Foram ainda abordados 58 sujeitos para a amostra de controlo, tendo sido excluídos 8 por antecedentes pessoais de perturbação psiquiátrica.

O protocolo de avaliação deste estudo, aplicado numa sessão de aproximadamente 2h30m, com um pequeno intervalo de cerca de 10 minutos, inclui instrumentos que podem ser divididos em instrumentos de avaliação diagnóstica, psicopatológica, funcional e neuropsicológica, a saber:

3.1. Avaliação Diagnóstica

A avaliação diagnóstica foi realizada com a entrevista diagnóstica estruturada para as Perturbações do Eixo I do DSM IV (SCID I). Esta entrevista permite infirmar o diagnóstico clínico dos doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia, excluir diagnósticos psiquiátricos no grupo controlo e obter um conjunto de variáveis relacionadas com o curso da doença (idade de início da doença, duração da doença, número de hospitalizações, história de psicose, número e duração de episódios depressivos, maníacos, hipomaníacos e mistos). Apesar disso, a pesquisa de variáveis relacionadas com o curso da doença foi efectuada através de uma entrevista aos doentes (metodologia *life chart*) e/ou familiares, confirmada a partir da consulta do processo clínico de cada sujeito e/ou colheita de dados junto do psiquiatra assistente.

3.2. Avaliação Psicopatológica

Na avaliação psicopatológica dos doentes com Perturbação Bipolar e com Esquizofrenia, foram utilizados o *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (Hamilton, 1960) e o *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (Young et al., 1978), uma vez que são as escalas mais utilizadas nos estudos revistos. Estes instrumentos foram, também, administrados aos sujeitos do grupo controlo. Nos doentes bipolares, o critério de eutimia utilizado foi um período de oito semanas com valores no HDRS \leq 8 e no YMRS \leq 6.

3.3. Avaliação do Funcionamento

A avaliação funcional do grupo clínico foi realizada através de três instrumentos: Escala de Avaliação da Actividade Social e Laboral (EAASL) (DSM-IV-TR), *Disability Assessment Schedule II*, da Organização Mundial de Saúde (WHODAS-II) (OMS, 2000) e *Functional Assessment Short Scale* (FAST) (Rosa, 2007). Foi ainda colhida informação acerca de um marco funcional, o estatuto ocupacional.

Conforme ficou descrito atrás, a EAASL é uma escala de funcionamento global que se ocupa, exclusivamente, do nível individual da actividade social e laboral do indivíduo. Na sua cotação, o entrevistador situa o sujeito num contínuo de 0 a

100, correspondendo 100 a uma actividade superior numa ampla variedade de actividades.

A WHODAS-II permite avaliar o impacto no funcionamento em seis domínios diferentes: compreensão e comunicação (D1); mobilidade (D2); cuidados pessoais (D3); relacionamento interpessoal (D4); actividades diárias, que se subdivide em actividades familiares e domésticas (D5a) e actividades profissionais (D5t) e, por último, participação na sociedade (D6). A avaliação das dificuldades nos diferentes domínios é feita com base na seguinte escala: 1-nenhuma dificuldade; 2-pouca dificuldade; 3-bastante dificuldade; 4-muita dificuldade; 5-dificuldade extrema/não consegue fazer. Neste estudo consideramos ainda o número de dias, de entre os últimos trinta, em que o sujeito considera ter experienciado algum tipo de dificuldades (H3).

A FAST é um instrumento desenvolvido para a avaliação clínica das limitações funcionais apresentadas pelos doentes bipolares. A sua utilização foi aprovada pelo Hospital Clinic de Barcelona, na pessoa do Prof. E. Vieta. Trata-se de um instrumento composto por 24 itens que se agrupam em seis áreas específicas: autonomia, trabalho, funcionamento cognitivo, finanças, relações interpessoais e lazer. Os itens são cotados utilizando uma escala de 4 pontos onde: 0 = nenhuma dificuldade; 1 = pouca dificuldade; 2 = bastante dificuldade; 3 = muita dificuldade. Os *scores* globais da FAST variam entre 0 e 72, sendo que valores mais elevados são indicativos de maior grau de incapacidade. O *score* inferior indicativo de incapacidade significativa é 11. Neste estudo consideramos, ainda, um *score* global de incapacidade a partir do somatório dos *scores* nos diferentes domínios.

3.4. Avaliação Neuropsicológica

A escolha dos instrumentos de avaliação neuropsicológica a utilizar nos grupos clínicos e no grupo de controlo foi efectuada a partir de uma exaustiva revisão bibliográfica. Uma vez que alguns dos instrumentos não se encontram aferidos para a população portuguesa, foi utilizado um grupo de controlo. Os testes seleccionados, descritos nomeadamente em Lezak et al. (2012) e Strauss, Sherman, & Spreen (2006), foram os seguintes:

Teste de Vocabulário da WAIS – III (Wechsler, 1997a; Wechsler, 2008a)

A prova de Vocabulário pertence à escala verbal da WAIS-III. Neste teste, a tarefa do sujeito consiste em definir oralmente um conjunto de palavras que o examinador deverá ler em voz alta, ao mesmo tempo que apresenta ao sujeito as palavras impressas num cartão. Por vezes, é difícil para o examinador determinar se o sujeito conhece ou não o significado de determinada palavra, uma vez que a sua resposta é vaga ou confusa. Por outro lado, o sujeito pode dar uma resposta marginal de 0 ou 1 pontos, o que sugere ao examinador que é possível obter uma resposta mais adequada. Nestas situações, é permitido questionar o sujeito, utilizando as seguintes expressões: “*Explique-me um pouco melhor*” ou “*E que mais?*”. As respostas do sujeito são pontuadas comparando-as quer com os critérios de correcção, quer com os exemplos de respostas contidos no manual. As pontuações oscilam entre 2, 1 ou 0 pontos.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) (Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000)

O WCST-64 (forma abreviada da versão de 128 cartões) é constituído por quatro cartas-estímulo e 64 cartas-resposta que contêm figuras de várias formas (cruz, círculo, triângulo e estrela), cores (vermelho, azul, amarelo e verde) e número de figuras (uma, duas, três e quatro). O sujeito deverá emparelhar cada uma das 64 cartas com uma das cartas-estímulo. De cada vez que o sujeito coloca uma carta, o administrador indica se o fez de forma *correcta* ou *incorrecta*, mas nunca revelando qual a categoria considerada. Logo que o sujeito complete 10 respostas *correctas* consecutivas, emparelhando as cartas com a correspondente categoria de classificação estabelecida inicialmente (categoria *Cor*), altera-se a categoria de classificação, passando para *Forma* e *Número*, sem o avisar. Isto requer que o sujeito utilize o *feedback* que recebe do examinador para estabelecer uma nova estratégia de classificação. A aplicação vai avançando deste modo, alterando as categorias estabelecidas como critérios de classificação e seleccionando um novo critério de classificação entre os possíveis (*Cor*, *Forma* e *Número*). Cada resposta do sujeito deve ser considerada como se ocorresse em três dimensões separadas, sendo avaliada em cada uma delas: *correcta* / *incorrecta*, *ambígua* / *não ambígua*, *perseverativa* / *não perseverativa*. A cotação

tem em consideração as seguintes dimensões: 1) respostas correctas; 2) total de erros; 3) respostas perseverativas; 4) erros perseverativos; 5) erros não perseverativos; 6) total de categorias; 7) número de ensaios para completar a primeira categoria; 8) falhas na manutenção da atitude; 9) respostas de nível conceptual.

Este teste é considerado uma medida das funções executivas, exigindo capacidade para desenvolver e manter uma estratégia de resolução de problemas adequada. Mais concretamente, é um teste que requer: a) concentração, b) planeamento, c) organização, d) flexibilidade cognitiva na mudança de atitude, e) memória de trabalho, f) inibição de respostas impulsivas. Assim, trata-se de um teste sensível às disfunções do lobo frontal.

Trail Making Test – A e B (Reitan, 1958; Cavaco et al., 2008)

Trata-se de um teste que mede a atenção, a flexibilidade mental, a procura visual e a função motora (Marques-Teixeira, 2005). É composto por duas partes distintas: a parte A e a parte B. Na parte A o sujeito deve traçar uma linha (feita a lápis) que una 25 círculos numerados, distribuídos aleatoriamente numa folha, pela ordem apropriada, desde o 1 ao 25. Na parte B, o sujeito deve traçar uma linha que una 25 círculos numerados ou com letras, distribuídos aleatoriamente numa folha. Assim, o sujeito deve ligar o 1 ao A, o A ao 2, o 2 ao B, o B ao 3 e assim sucessivamente. São contabilizados os erros e o tempo (em segundos).

Stroop Color Word Association Test (Golden, 2005)

A versão do Teste de Stroop utilizada é formada por três páginas que contêm, cada uma, 100 elementos distribuídos por cinco colunas de 20 elementos. A primeira página é constituída pelas palavras “VERMELHO”, “VERDE” e “AZUL”, impressas a cor preta e ordenadas aleatoriamente. A segunda página é formada por 100 elementos iguais, grupos de 4 “X” (“XXXX”), impressos a vermelho, verde e azul. A mesma cor de impressão não aparece duas vezes seguidas na mesma coluna e a sequência de cores obedece à mesma ordem das palavras da primeira página. Na terceira página são apresentadas as palavras da primeira página impressas nas cores da segunda página, sendo que a cor de impressão nunca coincide com o significado da palavra. Para cada uma das etapas (ou páginas) do

teste, a cotação corresponde ao número de elementos realizados num intervalo de 45 segundos. As pontuações principais do Teste de Stroop são:

P (palavra) – número de palavras lidas em 45 segundos na primeira página;

C (cor) – número de elementos correctamente nomeados em 45 segundos na segunda página;

PC (palavra-cor) – número de elementos realizados em 45 segundos na terceira página.

Os erros não são contabilizados, mas produzem uma pontuação menor já que é exigido ao sujeito que repita o elemento, reduzindo, desta forma, o número de elementos que poderá realizar no intervalo de tempo disponível.

É calculada uma outra pontuação – *PC estimado* (PC') através da seguinte fórmula: $P \times C / P + C$. A interferência é calculada utilizando a seguinte fórmula: $I = PC - PC'$.

Fluência Verbal (Semântica e Fonémica)

Este teste avalia a aptidão para gerar palavras de acordo com categorias semânticas (Fluência Verbal Semântica) e fonémicas (Fluência Verbal Fonémica). O sujeito produz o máximo de “nomes de animais” (item 1), depois o máximo de “nomes de vegetais” (item 2), e finalmente o máximo de “nomes de frutos” (item 3), sendo que em cada um dos itens dispõe de um minuto (Fluência Verbal Semântica). Depois os sujeitos irão nomear o máximo de palavras começadas pelas letras **P** (item 4), **M** (item 5) e **R** (item 6), em ensaios de um minuto por cada letra (Fluência Verbal Fonémica).

Memória Lógica I da WMS - III (Wechsler, 1997b; Wechsler, 2008b)

Neste teste, o sujeito ouve duas histórias diferentes lidas pelo examinador e, imediatamente após a leitura de cada uma das histórias, é-lhe solicitado que a reproduza de memória. As cotações são atribuídas de acordo com a precisão com que o sujeito é capaz de repetir cada uma das histórias (unidades de história) e com a sua capacidade para se recordar dos temas da história (unidades temáticas).

Memória Lógica II da WMS – III (Wechsler, 1997b; Wechsler, 2008b)

Este teste é composto por duas tarefas: Evocação e Reconhecimento. Na tarefa de evocação, o sujeito deve reproduzir de memória as histórias A e B do teste Memória Lógica I. Na tarefa de reconhecimento, são feitas perguntas dicotômicas (sim/não) sobre as histórias A e B. Este teste é aplicado 25 a 35 minutos após o teste Memória Lógica I.

Figura Complexa de Rey (Rey, 1988)

Trata-se de um teste concebido para avaliar a actividade perceptiva e a memória visual. Permite uma análise da evolução genética da percepção, uma caracterização do grau de atenção, do modo de apreensão e da função mnésica (Marques-Teixeira, 2005).

Esta prova consiste em três tarefas independentes. Em primeiro lugar, o sujeito observa a figura e copia-a para uma folha branca (Cópia). O cartão-estímulo e a cópia realizada pelo sujeito são imediatamente removidos do alcance visual do sujeito, depois de finalizada esta primeira tarefa. Antes de aplicar o ensaio de Evocação Imediata (no qual o sujeito deve desenhar a figura de memória numa folha branca), o examinador propõe ao sujeito uma tarefa não relacionada, de tipo verbal, durante um período de três minutos. Vinte a 30 minutos após a realização do ensaio de Evocação Imediata, intervalo em que deverão ser aplicadas tarefas de natureza verbal, o sujeito realiza o ensaio de Evocação Diferida. Em nenhum destes momentos o examinador deve dizer ao sujeito que é esperado que se recorde da figura para mais tarde a reproduzir.

Memória de Dígitos (sentido directo e inverso) da WAIS-III (Wechsler, 1997a; Wechsler, 2008a)

Esta prova é constituída por duas tarefas que podem ser administradas de forma independente: *Dígitos em sentido directo* e *Dígitos em sentido inverso*. Em ambas as tarefas, o examinador lê em voz alta uma série de números. Em *Memória de Dígitos em sentido directo*, o sujeito deverá repetir cada sequência lida pelo examinador pela mesma ordem em que lhe foi apresentada. Em *Memória de Dígitos em sentido inverso*, o sujeito deverá repetir a sequência pela ordem inversa. Cada item é cotado com 0, 1 ou 2 pontos caso falhe em ambos os

ensaios, repita correctamente uma das sequências de um mesmo item ou repita correctamente as duas sequências de um mesmo item, respectivamente.

Teste de Cubos da WAIS-III (Wechsler, 1997a; Wechsler, 2008a)

Neste teste é pedido ao sujeito que reproduza com cubos bicolores (brancos e vermelhos) modelos ou desenhos que lhe são apresentados. Estes modelos e desenhos aumentam de dificuldade, variando entre modelos simples com dois cubos até desenhos complexos com nove cubos. A pontuação atribuída tem em consideração não só a reprodução correcta do item como também o tempo que o sujeito demora a finalizar a tarefa.

Barragem de 3 Sinais (Amaral, 1967)

Este teste é constituído por duas páginas A3, com 1600 quadrados (40 linhas com 40 quadrados em cada uma), dos quais apenas 15 em cada linha são iguais a um dos modelos apresentados no topo da folha. Na primeira página estão impressas 25 linhas e na segunda página as restantes 15 linhas, sendo que a maior parte dos sujeitos não chega a utilizar esta segunda folha. A tarefa do sujeito consiste em desenhar um traço por cima dos quadrados alvo (3 quadrados) durante 10 minutos. São contabilizados os sinais certos, as lacunas, os erros e o resultado total que é dado pela seguinte fórmula: sinais certos – (lacunas + (erros x 2) + 1) / tempo.

NimStim Face Stimulus Set (teste de reconhecimento de emoções em expressões faciais, disponível em www.macbrain.org)

Trata-se de uma bateria composta por 646 expressões faciais. O principal objectivo consiste em avaliar a capacidade dos sujeitos para identificar emoções em expressões faciais. Foram seleccionadas três faces a partir de uma extensa bateria de expressões faciais, depois de obtida a autorização dos autores e efectuado o registo. Ao sujeito é apresentado, durante 3 segundos, um conjunto de fotografias de pessoas que expressam diferentes emoções. Cada uma das três faces surge 12 vezes e o sujeito é instruído no sentido de fazer corresponder a cada uma das faces uma emoção - *assustado, feliz, triste, zangado, surpreso, repugnado* – a partir de um conjunto de cartões que lhe são apresentados

(paradigma de emparelhamento). Todos os itens são aplicados e contabilizados os acertos e os erros.

De acordo com Mann-Wrobel et al. (2011), os testes referidos podem ser incluídos em diferentes domínios cognitivos, conforme a tabela que a seguir apresentamos:

Tabela 1: Divisão dos testes de avaliação neuropsicológica pelos diferentes domínios cognitivos (adaptado de Mann-Wrobel et al., 2011)

| Domínio Cognitivo | |
|--|--|
| Velocidade de Processamento | <i>Trail Making Test A</i> <i>Stroop-Cores</i> <i>Stroop-Palavras</i> |
| Atenção Sustentada / Vigilância | Teste da Barragem de 3 sinais – omissões Teste da Barragem de 3 sinais – comissões |
| Memória Episódica | Memória de histórias - imediata Memória de histórias - diferida Figura Complexa de Rey – evocação imediata Figura Complexa de Rey – evocação diferida |
| Funcionamento Executivo | <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> <i>Trail Making Test B</i> <i>Stroop Palavra-Cor</i> |
| Memória de Trabalho | Dígitos – sentido directo Dígitos – sentido inverso Dígitos - total |
| Fluência Verbal | Fluência Verbal Fonémica Fluência Verbal Semântica |
| Capacidades Visuoespaciais | Cubos Figura Complexa de Rey – cópia |
| Inteligência Pré-Mórbida | Vocabulário |

O grupo de doentes com Perturbação Bipolar e com Esquizofrenia foi inicialmente avaliado por um psiquiatra com a SCID I, o HDRS e o YMRS. O critério de eutímia foi garantido de forma prospectiva, com avaliações quinzenais com o HDRS e o YMRS, por um período de oito semanas, antes da avaliação neuropsicológica e funcional. A avaliação funcional foi realizada pelo mesmo psiquiatra, cego para o desempenho neuropsicológico.

O grupo controlo foi avaliado com a SCID I, o HDRS e o YMRS e com a bateria de avaliação neuropsicológica já descrita.

4. MÉTODO: AMOSTRA

A amostra é constituída por dois grupos clínicos (Perturbação Bipolar e Esquizofrenia) e um grupo de controlo. O primeiro grupo clínico inclui doentes com Perturbação Bipolar I, segundo os critérios diagnósticos do DSM IV-TR (APA, 2000), em estado eutímico durante as oito semanas anteriores à avaliação (N=50). O segundo grupo clínico é composto por doentes com Esquizofrenia, segundo os critérios diagnósticos do DSM IV-TR (APA, 2000), clinicamente estabilizados durante as oito semanas anteriores à avaliação (N=50). Foram critérios de exclusão de participação no estudo: doença médica ou neurológica significativa; história de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência superior a uma hora; história de abuso ou dependência de álcool ou drogas no último ano; atraso mental; história de electroconvulsivoterapia (ECT) no último ano. O grupo controlo compreende indivíduos saudáveis (N=50), sem história de doença psiquiátrica e sem história familiar de perturbações do humor e/ou psicóticas, e emparelhados com o grupo clínico em relação ao sexo, idade, anos de escolaridade e resultado no teste de Vocabulário da WAIS-III, usado enquanto estimativa da inteligência pré-mórbida.

A Tabela 2 resume as principais características demográficas dos grupos experimentais e do grupo de controlo.

Tabela 2 – Características Demográficas dos Grupos Experimentais e do Grupo de Controlo

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANOVA | |
|-------------------------------------|----------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------------|-------|----------------|-------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | F | p |
| Idade | 38.0 | 11.33 | 38.3 | 9.34 | 38.1 | 11.53 | 0.013 | 0.987 |
| Escolaridade (anos) | 11.1 | 4.47 | 10.8 | 4.09 | 11.1 | 4.83 | 0.085 | 0.918 |
| Vocabulário (WAIS-III) ¹ | 35.3 | 11.61 | 34.2 | 13.81 | 36.3 | 13.45 | 0.339 | 0.713 |
| | n | % | n | % | n | % | χ ² | p |
| Género | | | | | | | | |
| Masculino | 26 | 52 | 26 | 52 | 26 | 52 | 0.000 | 1.000 |
| Feminino | 24 | 48 | 24 | 48 | 24 | 48 | | |

Nível de significância p<0.05

M=Média; DP=Desvio-Padrão

¹À semelhança do que encontramos na revisão da literatura efectuada, o resultado no teste de Vocabulário da WAIS-III foi utilizado como estimativa do QI pré-mórbido nos três grupos.

Para cada um dos sujeitos do grupo com Perturbação Bipolar, foi colhida a seguinte informação relativa ao curso da doença: idade de início e duração da doença (anos), existência de sintomatologia psicótica, número de episódios depressivos, número de episódios maníacos, número de hospitalizações, presença de história familiar de perturbação do humor, existência de história de abuso de substâncias (álcool ou drogas). Relativamente aos sujeitos da amostra com Esquizofrenia procedeu-se ao registo dos seguintes aspectos do curso da doença: idade de início e duração da doença. Foi, ainda, recolhida informação relativa à medicação psicofarmacológica em ambos os grupos clínicos à altura da avaliação neuropsicológica e analisada a sintomatologia subsindrómica depressiva e maníaca nos três grupos.

Na Tabela 3 encontram-se resumidas as características clínicas dos grupos experimentais (Perturbação Bipolar e Esquizofrenia) e dos Controlos saudáveis.

De salientar, as diferenças estatisticamente significativas encontradas relativamente à sintomatologia subsindrómica maníaca, avaliada através do YMRS, quando comparamos os grupos clínicos e o grupo de controlo (cf. Tabela 3). Especificamente, o grupo de doentes bipolares pontua significativamente acima do grupo de sujeitos com Esquizofrenia e do grupo de controlo. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que diz respeito à sintomatologia depressiva subsindrómica.

Tabela 3 – Características Clínicas dos Grupos Experimentais e do Grupo de Controlo

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANOVA | | Tukey Post Hoc Test ^a |
|----------------------------------|----------------------------|------|----------------------|------|--------------------------|------|----------------|-------|----------------------------------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | F | p | |
| Idade de início | 26.3 | 9.88 | 26.0 | 7.86 | - | - | 0.029 | 0.866 | |
| Duração da doença | 11.6 | 9.05 | 11.7 | 8.16 | - | - | 0.006 | 0.938 | |
| Hospitalizações | 2.4 | 2.53 | 2.4 | 1.98 | - | - | 0.025 | 0.874 | |
| Episódios Maníacos | 5.0 | 4.04 | - | - | - | - | - | - | |
| Episódios Depressivos | 4.8 | 3.84 | - | - | - | - | - | - | |
| HDRS | 1.5 | 1.18 | 1.6 | 1.34 | 1.3 | 0.54 | 1.084 | 0.341 | |
| YMRS | 0.8 | 1.12 | 0.2 | 0.50 | 0.0 | 0.0 | 18.31 | 0.000 | 1>2,3 |
| | n | % | n | % | n | % | χ ² | p | |
| Medicação Psiquiátrica | | | | | | | | | |
| Lítio | 20 | 40 | 1 | 2 | - | - | 20.354 | 0.000 | |
| Anticonvulsivantes | 33 | 66 | 3 | 6 | - | - | 39.516 | 0.000 | |
| Antipsicóticos | 30 | 60 | 48 | 96 | - | - | 17.515 | 0.000 | |
| Antidepressivos | 15 | 30 | 9 | 18 | - | - | 1.986 | 0.159 | |
| Benzodiazepinas | 28 | 56 | 30 | 60 | - | - | 0.169 | 0.681 | |
| Monoterapia | 9 | 18 | 16 | 32 | - | - | 3.849 | 0.146 | |
| Sintomas Psicóticos | | | | | | | | | |
| Sim | 30 | 60 | - | - | - | - | - | - | |
| Não | 20 | 40 | - | - | - | - | - | - | |
| História Familiar | | | | | | | | | |
| Sim | 32 | 64 | 21 | 42 | - | - | - | - | |
| Não | 18 | 36 | 29 | 58 | - | - | 5.900 | 0.015 | |
| História de abuso de substâncias | | | | | | | | | |
| Sim | 17 | 34 | 19 | 38 | - | - | - | - | |
| Não | 33 | 66 | 31 | 62 | - | - | 0.174 | 0.677 | |

Nível de significância p<0.05

^a 1 = perturbação bipolar; 2 = esquizofrenia; 3 = controlos saudáveis;

5. MÉTODO: PROCEDIMENTO ESTATÍSTICO

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS – Versão 20.0).

A comparação entre as variáveis clínicas e sócio-demográficas entre os três grupos (sujeitos saudáveis, com diagnóstico de Perturbação Bipolar e de Esquizofrenia) foram efectuadas com recurso aos testes ANOVA e Qui-Quadrado, de forma apropriada às características da comparação. Para controlar os efeitos de comparações múltiplas, foi utilizada a análise multivariada de covariância (MANCOVA) para todos os domínios neurocognitivos, com o grupo diagnóstico como factor e os *scores* do HDRS e do YMRS como covariáveis. Foram, ainda, realizadas ANCOVAS e, quando foi encontrado um efeito de grupo significativo (p<0.05), usou-se o teste *post hoc* de Tukey para discriminar diferenças significativas entre os grupos. Para indicar a magnitude da diferença entre os grupos clínicos e o grupo de controlo, foram computados *effect sizes* (d de Cohen)

(Ellis, P.D., 2009, "Effect size calculators", *website* acedido a 2 de Julho de 2012, <http://www.poliu.edu.hk/mm/effectsizafaqs/calculator/calculatorhtml>).

A comparação entre o grupo de doentes bipolares com psicose e sem psicose foi realizada utilizando o teste t de Student ou U de Mann-Whitney, como apropriado. Sempre que necessário, foram testadas a distribuição normal das amostras e a homogeneidade das variâncias, com recurso respectivamente ao Teste de Shapiro-Wilk e ao Teste de Levene.

Os resultados no desempenho dos testes neuropsicológicos foram ainda convertidos em *Z scores* (com valores negativos a expressarem um pior desempenho). Com estes valores estandardizados, foi calculado um *score* compósito para cada domínio cognitivo descrito na Tabela 1, através da extracção de um factor dos resultados dos testes em cada domínio.

Foram calculadas correlações de Pearson entre as variáveis clínicas, as variáveis neurocognitivas e do processamento emocional e as variáveis funcionais (EAASL, WHODAS-II e FAST). As variáveis que demonstravam associações significativas, após ajustamento com a regra de Bonferroni, entravam nos modelos de regressão multivariada. Assim, análises de regressão linear *stepwise* foram realizadas para avaliar as contribuições relativas das variáveis clínicas, neurocognitivas e do processamento emocional na explicação da variância das medidas funcionais. Foi ainda efectuada uma análise de regressão logística para investigar quais as variáveis que são melhores preditores independentes do estatuto ocupacional.

6. APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

6.1. Desempenho Neurocognitivo

Os doentes com Perturbação Bipolar tipo I e com Esquizofrenia apresentaram um desempenho pior que os controlos na grande maioria das tarefas neuropsicológicas (MANCOVA Pillai $F=3.382$, $p<0.000$). Como os grupos diferiam em relação ao tipo de medicação prescrita, foi controlado o efeito potencial dos factores iatrogénicos através da realização de uma comparação adicional entre os grupos, entrando com um índice de politerapia (número de medicamentos prescritos) como covariável. Todas as diferenças entre os grupos se mantiveram,

sugerindo que a medicação psicotrópica não influenciou de forma significativa as diferenças entre os grupos (MANCOVA Pillai $F=2.341$, $p<0.000$). Procedeu-se, seguidamente, à comparação entre o desempenho neurocognitivo de doentes bipolares eutímicos, doentes com Esquizofrenia e controlos normais, emparelhados quanto à idade, género, anos de escolaridade e pontuação na prova de Vocabulário da WAIS-III. Os resultados serão apresentados por domínios cognitivos, obedecendo à já referida divisão de Mann-Wrobel et al. (2011).

6.1.1. Velocidade de Processamento

| Tabela 4 - Velocidade de Processamento | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|--------|----------------------|--------|--------------------------|--------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| TMT-A (segundos) | 36.58 | 18.257 | 45.10 | 26.458 | 28.48 | 10.244 | 6.394 | <0.001 | 2 > 3 | 0.55 | 0.83 |
| Stroop | | | | | | | | | | | |
| Palavra | 80.90 | 14.582 | 77.22 | 16.475 | 89.42 | 13.177 | 5.660 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.61 | 0.82 |
| Cor | 58.16 | 11.255 | 55.58 | 13.154 | 65.98 | 10.559 | 6.593 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.72 | 0.90 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;
^b 1= Perturbação Bipolar; 2= Esquizofrenia; 3= Controlos
TMT-A= *Trail Making Test A*;

Da análise da Tabela 4, verifica-se que o desempenho no TMT-A, contabilizado em segundos, apenas distingue os sujeitos com Esquizofrenia do grupo de controlo. A diferença encontrada entre os doentes bipolares e os controlos não atinge significância estatística, o mesmo acontecendo para a diferença entre os dois grupos clínicos.

Observa-se ainda que o Teste de Stroop (leitura de palavras e identificação de cores) distingue ambos os grupos clínicos do grupo de controlo, mas falha em distinguir o grupo de doentes bipolares eutímicos do grupo de sujeitos com Esquizofrenia, que apresentam um desempenho semelhante nestas duas tarefas de velocidade de processamento.

No que diz respeito à magnitude dos efeitos, encontramos *effect sizes* médios no grupo com Perturbação Bipolar (Cohen *d*: 0.55 a 0.72) e grandes no grupo de sujeitos com Esquizofrenia (Cohen *d*: 0.83 a 0.90).

6.1.2. Atenção Sustentada / Vigilância

Tabela 5 - Atenção Sustentada / Vigilância

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|-----------|----------------------------|--------|----------------------|--------|--------------------------|--------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Barragem de 3 Sinais | | | | | | | | | | |
| Omissões | 26.16 | 22.783 | 24.62 | 25.109 | 18.62 | 17.128 | 2.311 | 0.061 | | 0.37 | 0.28 |
| Comissões | 1.56 | 2.331 | 2.24 | 5.204 | 0.68 | 1.347 | 1.808 | 0.130 | | 0.46 | 0.41 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;

^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

Relativamente à avaliação da atenção sustentada/vigilância, conforme podemos confirmar através da consulta da Tabela 5, grupos clínicos e grupo de controlo não diferem significativamente nem em relação às omissões ($F=2.311$; $p=0.061$), nem às comissões ($F=1.808$; $p=0.130$).

6.1.3. Memória Episódica

Constata-se a existência de diferenças entre grupos clínicos e grupo de controlo em diversas pontuações do teste de Memória Lógica I da WMS-III, a saber: pontuação total da evocação ($F=16.249$; $p<.001$) e pontuação total das unidades temáticas ($F=13.998$; $p<.001$). Da mesma maneira, encontram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos clínicos e o grupo de controlo na Memória Lógica II (WMS-III): pontuação total da evocação ($F=17.268$; $p<.001$), pontuação total das unidades temáticas ($F=15.465$; $p<.001$) e reconhecimento ($F=5.411$; $p<.001$). Relativamente à capacidade de aprendizagem, as análises *post hoc* falharam em detectar diferenças entre os grupos. Convém notar que os dois grupos clínicos (Perturbação Bipolar e Esquizofrenia) não diferem em termos de desempenho neuropsicológico em nenhuma das medidas apontadas, sendo que ambos apresentam resultados estatisticamente inferiores ao grupo de controlo.

Tabela 6 – Memória Episódica

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|-----------------------|----------------------------|--------|----------------------|--------|--------------------------|--------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Memória Verbal | | | | | | | | | | |
| ML I (WMS) | | | | | | | | | | | |
| Evocação | 31.82 | 11.317 | 28.38 | 11.250 | 43.08 | 12.506 | 16.249 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.94 | 1.23 |
| Unid. Temáticas | 13.98 | 3.857 | 12.80 | 3.923 | 17.16 | 3.700 | 13.998 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.84 | 1.14 |
| Aprendizagem | 4.36 | 3.069 | 3.14 | 2.983 | 3.46 | 2.565 | 5.493 | <0.001 | | -0.32 | 0.12 |
| ML II (WMS) | | | | | | | | | | | |
| Evocação | 18.94 | 8.610 | 15.88 | 7.170 | 27.36 | 8.378 | 17.268 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.99 | 1.47 |
| Unid. Temáticas | 8.88 | 3.205 | 7.66 | 2.745 | 11.38 | 2.594 | 15.465 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.86 | 1.38 |
| Reconhecimento | 23.68 | 3.992 | 22.92 | 3.652 | 25.70 | 2.705 | 5.411 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.59 | 0.87 |
| Memória Visual | | | | | | | | | | | |
| FCR (imediata) | 16.360 | 6.822 | 13.42 | 5.953 | 21.72 | 6.659 | 11.846 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.80 | 1.31 |
| FCR (diferida) | 15.740 | 7.018 | 13.45 | 5.973 | 22.16 | 6.016 | 14.793 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.98 | 1.45 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;

^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

ML I e II = Memória Lógica I e II; WMS = Escala de Memória de *Wechsler*; FCR = Figura Complexa de Rey

Os grupos clínicos e de controlo distinguem-se também na memória visual, avaliada pela Figura Complexa de Rey. De facto, o grupo de controlo apresenta pontuações significativamente superiores a ambos os grupos clínicos nas medidas de evocação imediata ($F=11.846$; $p<.001$) e diferida ($F=14.793$; $p<.001$). À semelhança do que se observou relativamente à memória verbal, também nestas medidas os grupos clínicos pontuam de forma semelhante, não sendo evidentes diferenças significativas entre ambos (cf. Tabela 6).

Na Perturbação Bipolar as dimensões do efeito são grandes para as medidas de evocação na memória verbal (Cohen *d*: 0.84 a 0.94), médias em relação ao reconhecimento (Cohen *d*: 0.59), contrastando com os resultados na Esquizofrenia, com efeitos de grande magnitude na evocação (Cohen *d*: 1.14 a 1.47) e no reconhecimento (Cohen *d*: 0.87).

Na memória visual, a magnitude das diferenças é grande, quer na Perturbação Bipolar (Cohen *d*: 0.80 a 0.98), quer na Esquizofrenia (Cohen *d*: 1.31 a 1.45).

6.1.4. Funcionamento Executivo

Verifica-se que o WCST distingue doentes bipolares eutímicos de doentes com Esquizofrenia e de controlos normais. Através da análise da Tabela 7, verifica-se que, quer o número de categorias completas ($F=21.491$; $p<.001$) quer

o número de erros perseverativos cometidos ($F=8.078$; $p<.001$) distinguem os grupos entre si. Quer os doentes bipolares quer os doentes com Esquizofrenia apresentam um desempenho significativamente inferior aos controlos. Por outro lado, é ainda possível observar que o desempenho dos doentes bipolares é intermédio, sendo significativamente superior aos do grupo controlo.

Tabela 7 – Funcionamento Executivo

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|---------------|----------------------------|--------|----------------------|--------|--------------------------|--------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | WCST | | | | | | | | | | |
| Categorias | 3.00 | 1.443 | 2.24 | 1.648 | 4.66 | 0.717 | 21.491 | <0.001 | 2 < 1 < 3 | 1.46 | 1.90 |
| Erros persev. | 11.70 | 7.965 | 16.18 | 12.310 | 6.42 | 1.853 | 8.078 | <0.001 | 2 > 1 > 3 | 0.91 | 1.11 |
| TMT-B (seg.) | 89.86 | 40.977 | 120.04 | 81.633 | 58.22 | 26.525 | 9.044 | <0.001 | 2 > 1 > 3 | 0.92 | 1.02 |
| Stroop | | | | | | | | | | | |
| Palavra-Cor | 34.28 | 11.402 | 30.48 | 10.518 | 40.38 | 8.903 | 7.921 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.60 | 1.02 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;
^b 1= Perturbação Bipolar; 2= Esquizofrenia; 3= Controlos
 WCST= *Wisconsin Card Sorting Test*; TMT-B= *Trail Making Test B*

O TMT-B apresenta um padrão semelhante ($F=9.044$; $p<.001$), contribuindo para diferenciar grupos clínicos do grupo de controlo e ainda os grupos clínicos entre si.

O Teste de Stroop (Palavra-Cor) distingue ambos os grupos clínicos do grupo de controlo ($F=7.921$; $p<.001$), mas falha na diferenciação entre os dois grupos clínicos que, deste modo, apresentam um desempenho neuropsicológico semelhante nesta medida.

Em relação à magnitude dos efeitos, ambos os grupos apresentam grandes diferenças em relação aos controlos, com *effect sizes* a variar entre 0.91 a 1.46 na Perturbação Bipolar e entre 1.02 a 1.90 na Esquizofrenia. Nas tarefas de controlo inibitório, a dimensão do efeito é média na Perturbação Bipolar (Cohen *d*: 0.60) e grande na Esquizofrenia (Cohen *d*: 1.02).

6.1.5. Memória Imediata e de Trabalho

Como se verifica através da análise da Tabela 8, os doentes bipolares eutímicos e os doentes com Esquizofrenia apresentam pontuações significativamente inferiores aos controlos nas diversas medidas deste domínio.

Convém, ainda, realçar que as medidas de memória imediata e de trabalho, aqui em análise, não distinguem os dois grupos clínicos.

Tabela 8 - Memória Imediata e de Trabalho

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|---------|----------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------------|-------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Dígitos | | | | | | | | | | |
| Directo | 7.42 | 2.129 | 7.56 | 1.567 | 8.62 | 2.329 | 3.100 | 0.018 | 1,2 < 3 | 0.54 | 0.53 |
| Inverso | 5.16 | 2.271 | 4.84 | 1.754 | 6.68 | 3.093 | 4.842 | 0.001 | 1,2 < 3 | 0.56 | 0.73 |
| Total | 12.58 | 3.990 | 12.40 | 2.807 | 15.28 | 4.656 | 5.029 | 0.001 | 1,2 < 3 | 0.62 | 0.75 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;

^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

As magnitudes das diferenças são médias na Perturbação Bipolar (Cohen *d*: 0.54 a 0.62) e na Esquizofrenia (Cohen *d*: 0.53 a 0.75).

6.1.6. Fluência Verbal

Os doentes bipolares eutímicos e os doentes com Esquizofrenia não se distinguem entre si na fluência verbal semântica. Apesar disso, neste domínio, o desempenho dos grupos clínicos é significativamente inferior ao grupo de controlo ($F=11.067$; $p<.001$).

A fluência verbal fonémica não distingue os doentes bipolares do grupo de controlo; as pontuações obtidas pelos sujeitos com Esquizofrenia são significativamente inferiores às do grupo de controlo (cf. Tabela 9).

As magnitudes das diferenças são médias na Perturbação Bipolar (Cohen *d*: 0.46 a 0.73) e médias a grandes na Esquizofrenia (Cohen *d*: 0.75 a 1.14).

Tabela 9 - Fluência Verbal

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|-----------|----------------------------|--------|----------------------|--------|--------------------------|--------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Fluência Verbal | | | | | | | | | | |
| Semântica | 41.12 | 11.074 | 37.444 | 9.933 | 48.92 | 10.291 | 11.067 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.73 | 1.14 |
| Fonémica | 29.74 | 9.672 | 25.96 | 10.812 | 35.16 | 13.514 | 4.986 | 0.001 | 2 < 3 | 0.46 | 0.75 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;

^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

6.1.7. Capacidades Visuoespaciais

Conforme se pode concluir a partir da análise da Tabela 10, o desempenho no teste de Cubos, medida de inteligência geral, apenas distingue o grupo de doentes com Esquizofrenia do grupo de controlo, uma vez que as diferenças entre a amostra de doentes com Perturbação Bipolar, em fase eutímica, e a amostra de controlos saudáveis não apresentou significância estatística na análise *post-hoc*. Relativamente ao desempenho na fase de cópia da Figura Complexa de Rey, observou-se uma diferença significativa entre os grupos ($F=6.319$; $p<.001$), com ambos os grupos clínicos a pontuarem significativamente abaixo dos controlos. O desempenho dos doentes com Perturbação Bipolar não se diferenciou estatisticamente do resultado obtido pelos doentes com Esquizofrenia.

Tabela 10 – Capacidades Visuoespaciais

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|-------------|----------------------------|--------|----------------------|-------|--------------------------|--------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Cubos (WAIS) | 29.00 | 12.544 | 25.58 | 10.973 | 34.06 | 14.131 | 5.186 | | 0.001 | 2 < 3 |
| FCR (Cópia) | 30.04 | 5.1812 | 30.770 | 5.572 | 33.560 | 2.3639 | 6.319 | <0.001 | 1,2 < 3 | 0.87 | 0.65 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;

^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

WAIS=Escala de Inteligência de *Wechsler* para Adultos; FCR=Figura Complexa de Rey

A diferença de desempenhos, em relação aos controlos, é de magnitude média na Esquizofrenia, quer na cópia da Figura Complexa de Rey (Cohen *d*: 0.65), que no Teste de Cubos (Cohen *d*: 0.65). Relativamente ao desempenho dos doentes com Perturbação Bipolar, em fase eutímica, estes revelaram diferenças de desempenho de grande magnitude no ensaio Cópia da Figura Complexa de Rey (Cohen *d*: 0.87) mas, relativamente ao Teste de Cubos, a dimensão do efeito foi de pequena magnitude (Cohen *d*: 0.38).

A Figura 3 sintetiza os resultados da comparação, no desempenho neurocognitivo, entre os diferentes grupos, ilustrando os *effect sizes* das diferenças entre os grupos clínicos e o grupo controlo.

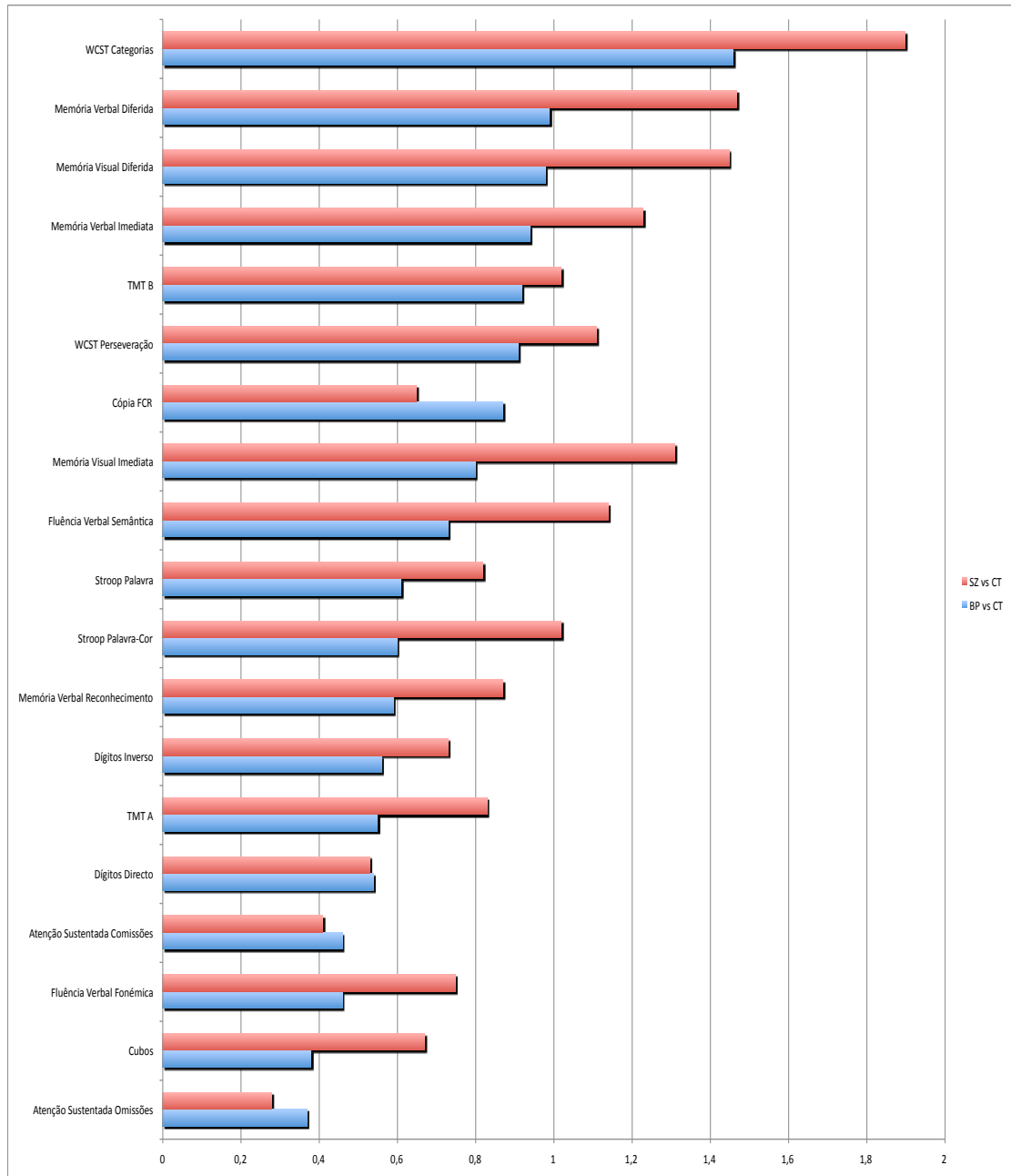


Fig. 3: *Effect sizes* das medidas neurocognitivas nos doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia, em comparação com os controlos. BP- Perturbação Bipolar; SZ- Esquizofrenia; CT- Controlos

6.2. Processamento Emocional

Seguidamente, são analisados os resultados da comparação entre os grupos clínicos e o grupo de controlo quanto à precisão de identificação de emoções em expressões faciais.

Tabela 11 - Processamento Emocional: Precisão

| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANCOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
|----------|------------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------------|-------|---------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Expressões Emocionais | | | | | | | | | | |
| Cólera | 4.84 | 1.057 | 4.58 | 1.416 | 4.74 | 1.482 | 0.422 | 0.793 | | | |
| Repulsa | 2.58 | 1.032 | 2.54 | 1.147 | 3.02 | 0.769 | 2.880 | 0.025 | 1,2 < 3 | 0.48 | 0.49 |
| Alegria | 8.68 | 0.653 | 8.56 | 0.884 | 8.66 | 0.772 | 0.653 | 0.626 | | | |
| Tristeza | 2.92 | 1.275 | 3.24 | 1.636 | 3.32 | 1.900 | 2.036 | 0.092 | | | |
| Medo | 1.84 | 1.251 | 2.12 | 1.335 | 3.12 | 1.189 | 7.956 | <0.001 | 1,2 < 3 | 1.05 | 0.79 |
| Surpresa | 2.18 | 0.800 | 1.94 | 0.890 | 2.44 | 0.644 | 2.607 | 0.038 | 2 < 3 | 0.35 | 0.64 |
| Total | 23.06 | 3.020 | 22.88 | 4.303 | 25.46 | 4.367 | 4.277 | 0.003 | 1,2 < 3 | 0.64 | 0.59 |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;

^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

Os doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia apresentam uma maior dificuldade global, em comparação com os controlos, em identificar emoções nas expressões faciais. Estas diferenças, expressas no *score* de precisão total, são de magnitude média, quer na Perturbação Bipolar (Cohen *d*:0.64) quer na Esquizofrenia (Cohen *d*: 0.59).

Encontra-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos clínicos e o grupo de controlo no que diz respeito à precisão na identificação da expressão emocional de medo, comparativamente com o grupo de controlo. A expressão emocional de surpresa distingue os sujeitos do grupo de doentes com Esquizofrenia dos sujeitos do grupo de controlo, apresentando os primeiros uma menor precisão na identificação. Os doentes bipolares eutímicos discriminam significativamente pior a emoção de repulsa, quando comparados com os sujeitos do grupo de controlo, apresentando um desempenho semelhante ao do grupo de doentes com Esquizofrenia na precisão de identificação desta emoção.

A magnitude dos efeitos em relação à identificação do medo é grande na Perturbação Bipolar (Cohen *d*: 1.05) e média na Esquizofrenia (Cohen *d*: 0.79)

Na Tabela seguinte (12) apresentam-se os resultados obtidos pelos sujeitos de cada uma das amostras clínicas, comparativamente com o grupo de controlo, relativamente aos falsos positivos cometidos na identificação de emoções em expressões faciais.

| Tabela 12 – Processamento Emocional: Falsos Positivos | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|--------|
| | Perturbação Bipolar (N=50) | | Esquizofrenia (N=50) | | Grupo de Controlo (N=50) | | ANOVA ^a | | Tukey Post Hoc Test ^b | Effect Sizes Cohen's <i>d</i> | |
| | M | DP | M | DP | M | DP | <i>F</i> | <i>p</i> | | 1 vs 3 | 2 vs 3 |
| | Expressões Emocionais | | | | | | | | | | |
| Cólera | 1.56 | 1.473 | 1.38 | 1.524 | 0.78 | 1.055 | 2.525 | 0.043 | 1 > 3 | 0.61 | 0.46 |
| Repulsa | 1.82 | 1.453 | 1.76 | 2.016 | 1.78 | 1.951 | 0.167 | 0.955 | | | |
| Alegria | 0.98 | 1.450 | 1.02 | 1.491 | 0.46 | 1.054 | 2.693 | 0.710 | | | |
| Tristeza | 0.96 | 1.324 | 1.28 | 1.429 | 0.70 | 1.233 | 1.942 | 0.107 | | | |
| Medo | 1.46 | 1.281 | 1.72 | 1.429 | 1.42 | 1.553 | 1.199 | 0.314 | | | |
| Surpresa | 5.90 | 2.581 | 5.82 | 2.362 | 5.00 | 2.474 | 1.835 | 0.125 | | | |

^a Análises da variância (ANCOVA) com o HDRS e o YMRS como covariáveis;
^b 1=Perturbação Bipolar; 2=Esquizofrenia; 3=Controlos

Verifica-se que os doentes bipolares eutímicos tendem a apresentar um número significativamente maior de falsos positivos relativamente à emoção de cólera, quando comparados com um grupo de controlo, com um efeito de magnitude média (Cohen *d*:0.61). Não são encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a amostra clínica de doentes com Esquizofrenia e os controlos.

6.3. Comparação entre os doentes bipolares com e sem história de sintomatologia psicótica

Seguidamente apresenta-se a comparação do desempenho dos sujeitos do grupo de doentes bipolares eutímicos com história de sintomatologia psicótica *versus* sem história de sintomatologia psicótica. Em primeiro lugar, interessa verificar se os dois subgrupos são comparáveis quanto às variáveis idade, escolaridade, género e pontuação no Vocabulário (enquanto estimativa do QI). Conforme é possível confirmar através da análise da Tabela 13, as duas sub-amostras não apresentam diferenças significativas quanto à idade, escolaridade e pontuação no teste de Vocabulário da WAIS-III. Não existem, igualmente, diferenças em relação ao género ($\chi^2=0.051$; $p=0.821$).

Tabela 13 - Características demográficas dos subgrupos de doentes bipolares com versus sem história de sintomas psicóticos

| | Com história de sintomas psicóticos (N=30) | | Sem história de sintomas psicóticos (N=20) | | t de Student | |
|------------------------|--|--------|--|-------|--------------|--------------------|
| | M | DP | M | DP | t | p |
| | Idade | 36.52 | 9.187 | 39.70 | 14.042 | -0.891 |
| Escolaridade (anos) | 10.97 | 4.379 | 11.20 | 4.808 | -0.177 | 0.860 ^a |
| Vocabulário (WAIS-III) | 34.76 | 13.032 | 36.20 | 9.780 | -0.442 | 0.661 ^a |

^a Análise pelo teste t de Student
WAIS = Escala de Inteligência de *Wechsler* para Adultos

Tabela 14 - Desempenho neuropsicológico dos subgrupos de doentes bipolares com versus sem história de sintomas psicóticos

| | Com história de sintomas psicóticos (N=30) | | Sem história de sintomas psicóticos (N=20) | | t/U | p |
|-----------------------|--|--------|--|--------|---------|-------|
| | M | DP | M | DP | | |
| | TMT-A (seg.) | 38.14 | 20.791 | 35.15 | | |
| Stroop (Palavra) | 81.83 | 14.921 | 78.90 | 14.341 | 254.500 | 0.470 |
| Stroop (Cor) | 58.97 | 11.450 | 56.30 | 10.897 | 0.817 | 0.418 |
| Barragem (omissões) | 28.76 | 27.248 | 22.75 | 14.807 | 282.000 | 0.871 |
| Barragem (comissões) | 1.66 | 2.224 | 1.50 | 2.565 | 0.225 | 0.823 |
| ML I (Evocação; WMS) | 31.52 | 12.117 | 32.10 | 10.637 | -0.174 | 0.863 |
| ML II (Evocação; WMS) | 18.55 | 9.109 | 19.20 | 8.167 | -0.255 | 0.800 |
| Reconhecimento | 23.59 | 4.025 | 23.75 | 3.864 | 289.000 | 0.984 |
| FCR (imediata) | 16.569 | 7.5424 | 16.350 | 5.8582 | 0.109 | 0.914 |
| FCR (diferida) | 15.983 | 7.5610 | 15.70 | 6.3751 | 0.137 | 0.892 |
| WCST (categorias) | 3.17 | 2.205 | 3.15 | 1.182 | 283.500 | 0.893 |
| WCST (Erros) | 13.00 | 9.621 | 10.10 | 4.494 | 256.500 | 0.494 |
| TMT-B (seg.) | 92.07 | 45.994 | 89.00 | 33.495 | 268.000 | 0.802 |
| Stroop (Palavra-Cor) | 35.14 | 11.834 | 33.15 | 11.231 | 0.590 | 0.558 |
| Dígitos (directo) | 7.34 | 2.176 | 7.50 | 2.164 | -0.246 | 0.807 |
| Dígitos (inverso) | 5.17 | 2.536 | 5.20 | 1.936 | 269.000 | 0.664 |
| FVS | 41.14 | 10.422 | 40.80 | 12.421 | 0.103 | 0.918 |
| FVF | 28.38 | 9.029 | 31.45 | 10.665 | -1.086 | 0.283 |
| Cubos (WAIS) | 30.17 | 14.335 | 27.90 | 9.591 | 0.665 | 0.509 |
| FCR (Cópia) | 30.414 | 5.777 | 29.775 | 4.26 | 230.500 | 0.224 |

^a Análise pelo teste t de Student ou U de Mann-Whitney;
WAIS=Escala de Inteligência de *Wechsler* para Adultos; WMS=Escala de Memória de *Wechsler*; TMT-A=Trail Making Test A; TMT-B=Trail Making Test B; ML I=Memória Lógica I; ML II=Memória Lógica II; FCR=Figura Complexa de Rey; WCST=Wisconsin Card Sorting Test; FVS=Fluência Verbal Semântica; FVF=Fluência Verbal Fonémica.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois sub-grupos de doentes bipolares eutímicos relativamente ao desempenho nas diferentes tarefas neuropsicológicas (cf. Tabela 14).

6.5. Relação entre as variáveis clínicas e o desempenho neurocognitivo na Perturbação Bipolar

No grupo de doentes bipolares eutímicos, procedeu-se ao cálculo das correlações entre variáveis clínicas (duração da doença, episódios depressivos, episódios maníacos, hospitalizações, sintomas afectivos subsindrómicos e medicação) e o desempenho nos diferentes domínios cognitivos que distinguem o grupo clínico e o grupo de controlo.

Tabela 15 – Correlação entre as variáveis clínicas e scores dos domínios neurocognitivos na Perturbação Bipolar

| Domínios neurocognitivos | Variáveis clínicas da doença | | | | | | |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|---------|---------|-------------|
| | Duração da Doença | Episódios Depressivos | Episódios Maníacos | Hospitalizações | HDRS | YMRS | Polimedição |
| Funções Executivas | -.490** | -.324* | | | -.379** | | |
| Velocidade de Processamento | -.555** | -.356* | -.329* | | | -.372** | |
| Memória Verbal | -.413** | | -.326* | | -.330* | | |
| Memória Visual | -.344* | -.337* | -.310* | | -.445** | | |
| Memória de Trabalho | -.424** | -.367* | -.386** | | | | |
| Fluência Verbal | -.471** | | -.490** | | | | |
| Capacidades Visuoespeciais | -.541** | -.534** | | | -.539** | | |

* $p < .05$; ** $p < .01$
Análise pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Foram encontradas associações entre a cronicidade e o desempenho em todos os domínios neurocognitivos. O número de episódios depressivos correlacionou-se negativamente com o desempenho visuoespacial e um maior número de episódios maníacos estava associado a um pior desempenho em tarefas de memória de trabalho e de fluência verbal.

Em relação ao funcionamento executivo, o desempenho dos doentes bipolares eutímicos correlacionou-se de forma inversa com a duração da doença, a sintomatologia subsindrómica depressiva e, de forma menos acentuada, com o número de episódios depressivos. Procedeu-se a uma análise de regressão multivariada com o objectivo de identificar quais as variáveis clínicas predictoras do desempenho em tarefas executivas, utilizando como variáveis independentes a duração da doença, o HDRS e número de episódios depressivos e como variável dependente o *score* compósito do domínio executivo. As variáveis que melhor previram o funcionamento executivo foram a duração da doença e a sintomatologia subsindrómica depressiva [R^2 ajustado=0.282; $F(2,48)=9.830$; $p<0.001$], num modelo que explica 28.2% da variância no desempenho executivo.

6.6. Relações entre variáveis clínicas, desempenho neurocognitivo e processamento emocional na Perturbação Bipolar.

Em relação às correlações entre variáveis clínicas (duração da doença, episódios depressivos, episódios maníacos, hospitalizações, HDRS, YMRS e medicação) e variáveis do processamento emocional (repulsa, medo, precisão total e cólera – falsos positivos), foi apenas encontrada uma associação entre a duração da doença e a precisão total ($r=-0.490$; $p<0.01$). As correlações entre as variáveis neurocognitivas e do processamento emocional estão representadas na Tabela 16.

| Tabela 16 – Correlação entre os domínios neurocognitivos e o processamento emocional na Perturbação Bipolar | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Processamento Emocional | Domínios Neurocognitivos | | | | | | | |
| | Funções Executivas | Veloc. Proc. | Atensão Sustentada | Memória Verbal | Memória Visual | Memória Trabalho | Fluência Verbal | Cap. Visuoespaciais |
| Repulsa | .288* | .388** | | .419** | .307* | | | |
| Medo | .361* | .294* | | | | | | .336* |
| Surpresa | | | | .281* | | | .282* | |
| Total (EC) | .555** | .544** | | .506** | .436** | .356* | .315* | .540** |
| Cólera (FP) | -.337* | -.414** | | -.389** | -.368** | | | -.368** |

* $p<.05$; ** $p<.01$
 Análise pelo coeficiente de correlação de Pearson.
 FP = Falsos Positivos; EC = Ensaio Correctos.

Na identificação da repulsa, foram encontradas correlações com nível significância $p < 0.01$ com a velocidade de processamento e a memória verbal. Os mesmos domínios e a memória visual apresentaram associações com nível de significância $p < 0.01$ com a variável cólera – falsos positivos.

Em relação ao *score* de precisão total, foram encontradas correlações com vários domínios cognitivos, mais acentuadas com o funcionamento executivo, velocidade de processamento, memória verbal, memória visual e capacidades visuoespaciais. Com o intuito de identificar quais as variáveis clínicas e neurocognitivas que previam o desempenho no processamento emocional, foi realizada uma análise de regressão multivariada *stepwise* considerando como variáveis independentes a duração da doença e os *scores* compósitos do funcionamento executivo, velocidade de processamento, memória verbal, memória visual e capacidades visuoespaciais. A variável dependente foi o *score* de precisão total. Verificou-se que o modelo de previsão mais robusto considerava como principal preditor do processamento emocional apenas o funcionamento executivo [R^2 ajustado=0.301; $F(1,49)=21.195$; $p < 0.001$]. Assim, o desempenho em tarefas executivas explicava 30.1% da variância no *score* global do processamento emocional.

6.7. Funcionamento na Perturbação Bipolar: relações com variáveis neurocognitivas, do processamento emocional e clínicas

6.7.1. Resultados funcionais

De seguida, apresenta-se na Tabela 17 as pontuações obtidas pelos sujeitos do grupo clínico de doentes bipolares nos três instrumentos de avaliação do funcionamento administrados (EAASL, FAST e WHODAS-II). Em relação ao marco funcional estudado (estatuto ocupacional), verificou-se que 60% dos doentes bipolares eutímicos ($n=30$) se encontravam a trabalhar e 40% ($n=20$) não tinham trabalho.

Tabela 17 - Pontuações do grupo de doentes bipolares eutímicos nos instrumentos de avaliação do funcionamento

| Avaliação do Funcionamento | M | DP | Amplitude |
|------------------------------|-------|--------|-----------|
| EAASL¹ | 67.90 | 11.343 | 40 - 85 |
| FAST² | | | |
| Autonomia | 2.38 | 2.423 | 0 - 11 |
| Laboral | 6.62 | 3.933 | 1 - 15 |
| Cognitivo | 3.16 | 2.469 | 0 - 9 |
| Finanças | 1.36 | 1.411 | 0 - 6 |
| Relações Interpessoais | 4.66 | 2.568 | 0 - 14 |
| Lazer | 1.52 | 1.035 | 0 - 4 |
| Total | 19.64 | 11.137 | 3 - 58 |
| WHODAS-II² | | | |
| Compreensão e Comunicação | 13.38 | 4.314 | 6 - 24 |
| Cuidados Pessoais | 4.30 | 0.886 | 4 - 8 |
| Relacionamento Interpessoal | 10.12 | 4.538 | 5 - 21 |
| Act. Familiares e Domésticas | 8.64 | 3.811 | 4 - 20 |
| Act. Profissionais | 14.34 | 5.453 | 4 - 20 |
| Participação na Sociedade | 17.86 | 5.318 | 9 - 30 |
| N.º de dias com dif. (H3) | 18.28 | 10.761 | 0 - 30 |

¹ Na EAASL, quanto maior a pontuação, maior o nível de funcionamento;

² Na FAST e na WHODAS-II, a uma maior pontuação corresponde maior grau de incapacidade.

6.7.2. Análise Correlacional

A Tabela 18 apresenta as correlações entre o desempenho neurocognitivo e o funcionamento global, medido pela EAASL, em diferentes áreas do funcionamento, consideradas na avaliação multidimensional da FAST.

Verifica-se a existência de múltiplas associações entre diferentes domínios cognitivos e as várias áreas de funcionamento, medidas pela FAST. Correlações da mesma natureza, mas de menor intensidade, foram também encontradas entre todos os domínios neurocognitivos e o funcionamento global.

*Neurocognição, Cognição Social e Funcionamento
em doentes bipolares eufímicos*

Tabela 18 – Correlação entre as medidas do funcionamento (EEASL e FAST) e os domínios neurocognitivos

| Domínios Neurocognitivos | Medidas do Funcionamento | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|-----------|---------------|-----------------|----------|------------------------|----------|----------|
| | EEASL | FAST | | | | | | |
| | | Autonomia | Func. Laboral | Func. Cognitivo | Finanças | Relações Interpessoais | Lazer | Total |
| Funções Executivas | 0.581** | -0.514** | -0.381** | -0.658** | | -0.625** | -0.593** | -0.647** |
| Velocidade de Processamento | 0.478** | -0.460** | -0.282* | -0.588** | -0.364** | -0.531** | -0.476** | -0.540** |
| Memória Verbal | .351* | -0.502** | | -.333** | | -0.432** | -0.540** | -0.520** |
| Memória Visual | 0.366** | -.284* | -0.376** | -0.490** | | -0.377** | -0.394** | -0.448** |
| Memória de Trabalho | .311* | -.301* | -.303* | -0.425** | -.306* | -.321* | -0.445** | -0.430** |
| Fluência Verbal | .334* | -.319* | | | | -0.227** | -0.262** | -.303* |
| Capacidades Visuoespaciais | 0.437** | -0.378** | -.295* | -0.636** | -.355* | -0.469** | -0.559** | -0.533** |

** $p < .01$

Análise pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A FAST contempla cinco domínios (autonomia, funcionamento laboral, funcionamento cognitivo, finanças, relações interpessoais, lazer) e um índice global.

Tabela 19 – Correlação entre as medidas do funcionamento (EEASL e FAST) e variáveis clínicas

| Variáveis Clínicas | Medidas do Funcionamento | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|-----------|---------------|-----------------|----------|------------------------|-------|--------|
| | EEASL | FAST | | | | | | |
| | | Autonomia | Func. Laboral | Func. Cognitivo | Finanças | Relações Interpessoais | Lazer | Total |
| Duração da doença | -.297* | .302* | | .425** | .329* | .309* | .394* | .389* |
| Epis. depressivos | | | | .310* | | | .358* | |
| Epis. maníacos | -.324* | | | | .325* | .476** | | .349* |
| Hospitalizações | -.422** | .441** | .375** | | .531** | .457** | | .445** |
| HDRS | | | | | | | | |
| YMRS | -.276** | .327* | | | .287* | | | .307* |
| Polimedicção | -.335* | | | | .417** | .282* | | .311* |

* $p < .05$; ** $p < .01$

Análise pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A FAST contempla cinco domínios (autonomia, funcionamento laboral, funcionamento cognitivo, finanças, relações interpessoais, lazer) e um índice global.

A Tabela 19 apresenta as correlações entre as variáveis clínicas e os scores na EEASL e nos diferentes domínios da FAST. As associações mais robustas ocorrem

entre o número de hospitalizações e o funcionamento global, medido pela EAASL, e pelo *score* total da FAST. Vários domínios da FAST (autonomia, funcionamento laboral, finanças e relações interpessoais) correlacionam-se com o número de hospitalizações.

Na Tabela 20 são exploradas as correlações entre os diferentes domínios da FAST e os resultados obtidos ao nível do processamento emocional (precisão e falsos positivos). Foram encontradas correlações entre o *score* global de precisão e diferentes domínios da FAST (autonomia, funcionamento cognitivo e relações interpessoais). Verifica-se que uma menor capacidade de identificação de emoções em expressões faciais está associada a mais dificuldades funcionais, medidas por este instrumento.

Tabela 20 - Correlação entre as medidas do funcionamento (EAASL e FAST) e as medidas do processamento emocional

| Expressões Emocionais | Medidas do Funcionamento | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|-----------|---------------|-----------------|----------|------------------------|-------|---------|
| | EAASL | FAST | | | | | | |
| | | Autonomia | Func. Laboral | Func. Cognitivo | Finanças | Relações Interpessoais | Lazer | Total |
| Precisão | | | | | | | | |
| Repulsa | | -0.286* | | | | | | |
| Medo | | | | -0.361** | | | | |
| Total | .352* | -.449** | | -.549** | | -.394** | | -.418** |
| Falsos Positivos | | | | | | | | |
| Cólera | | 0.345* | | 0.351* | | | | 0.280* |

* $p < .05$; ** $p < .01$

Análise pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A FAST contempla cinco domínios (autonomia, funcionamento laboral, funcionamento cognitivo, finanças, relações interpessoais, lazer) e um índice global.

A Tabela 21 representa o resultado das correlações entre os domínios neurocognitivos e avaliação pela WHODAS-II, nas diferentes áreas de actividade e participação. Observa-se, assim, que a presença de mais dificuldades no domínio da compreensão e comunicação (D1) está associada a um pior desempenho em tarefas de velocidade de processamento, memória verbal, fluência verbal e capacidades visuoespaciais. Do mesmo modo, maiores dificuldades na áreas dos cuidados pessoais (D3) correlacionam-se com piores

desempenhos em testes de velocidade de processamento, memória verbal e funcionamento executivo. Os domínios da memória verbal, fluência verbal, capacidades visuoespaciais e funções executivas apresentaram correlações inversas com nível de significância $p < 0.01$ com a percepção de dificuldades funcionais, expressa no número de dias com dificuldades.

Tabela 21 - Correlação entre as medidas do funcionamento (WHODAS-II) e os domínios neurocognitivos

| Domínios Neurocognitivos | WHODAS-II | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------|----|---------|----|---------|-----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5a | D5t | D6 | H3 |
| Funções Executivas | - | | -.569** | | -.322** | | | -.403** |
| Velocidade de Processamento | -.425** | | -.424** | | | | | |
| Memória Verbal | -.439** | | -.391** | | | | | -.393** |
| Memória Visual | - | | | | | | | |
| Memória de Trabalho | -.290* | | | | | | | -.302* |
| Fluência Verbal | -.467** | | | | -.296* | | | -.412** |
| Capacidades Visuoespaciais | -.381** | | -.365** | | | | | -.487** |

* $p < .05$; ** $p < .01$

Análise pelo coeficiente de correlação de Pearson.

D1=Compreensão e Comunicação; D3=Cuidados Pessoais; D4=Relacionamento Interpessoal; D5a=Atividades Familiares e Domésticas; D5t=Atividades Profissionais; D6=Participação na Sociedade; H3=n.º de dias com dificuldades.

Na análise das correlações entre as variáveis clínicas e a WHODAS-II, apenas foi encontrada uma associação com um nível de significância $p < 0.01$, entre o número de episódios maníacos e o número de dias com dificuldades ($r = 0.400$; $p = 0.005$).

No que respeita à relação entre o processamento emocional e o funcionamento medido pela WHODAS-II, verificou-se que a capacidade de identificação global de expressões emocionais apresentava uma associação inversa com o funcionamento na área dos cuidados pessoais ($r = -0.457$; $p = 0.001$). Por sua vez, a precisão na identificação da expressão de medo correlacionava-se inversamente com o número de dias com dificuldades ($r = -0.435$; $p = 0.002$).

b) Previsão multivariada do resultado funcional

Procedeu-se à realização de uma análise de regressão múltipla através do método *stepwise*, considerando os *scores* compósitos do funcionamento executivo, velocidade de processamento, memória verbal, memória de trabalho e capacidades visuoespaciais, como preditores do funcionamento, avaliados através do *score* total da FAST. Verificou-se que, em relação às medidas neurocognitivas preditoras do funcionamento, apenas as funções executivas previam de forma independente o funcionamento psicossocial, explicando 40.6% da variância do resultado funcional medido pela FAST [R^2 ajustado=0.406; $F(1,49)=33.866$; $p<0.000$]. Em seguida, foi realizada uma nova análise de regressão multivariada que incluía como variáveis preditoras do *score* da FAST o funcionamento executivo, o número de hospitalizações e a capacidade de precisão total na tarefa de processamento emocional. Estas variáveis foram adicionadas sequencialmente na análise. O modelo que explica a maior proporção de variância do resultado funcional inclui como variáveis preditoras o funcionamento executivo e o número de hospitalizações [R^2 ajustado=0.445; $F(2,48)=19.852$; $p<0.000$].

A Figura 4 resume as relações entre as variáveis clínicas, neurocognitivas, de processamento emocional e funcionais (medidas pela FAST) que se revelaram significativas nas análises de regressão múltipla efectuadas.

Com o objectivo de prever o resultado funcional medido pela WHODAS-II, foram realizadas três análises de regressão múltipla através do método de *stepwise*. Na primeira análise, foram consideradas como variáveis preditoras do funcionamento, no domínio compreensão e comunicação, a velocidade do processamento, a memória verbal, a fluência verbal, as capacidades visuoespaciais e a precisão total na tarefa de identificação de expressões faciais. A fluência verbal demonstrou ser a variável independente que melhor previa os resultados no domínio da compreensão e comunicação, explicando 20.2% da sua variância [R^2 ajustado=0.202; $F(1,49)=13.414$; $p<0.001$]. A análise multivariada relativa ao domínio cuidados pessoais considerou como variáveis preditoras a velocidade de processamento, a memória verbal, as funções executivas e a precisão total. O funcionamento executivo revelou-se a melhor variável preditora

deste domínio, num modelo que explica 30.9% do resultado em relação aos cuidados pessoais [R^2 ajustado=0.309; $F(1,49)=22.452$; $p<0.001$].

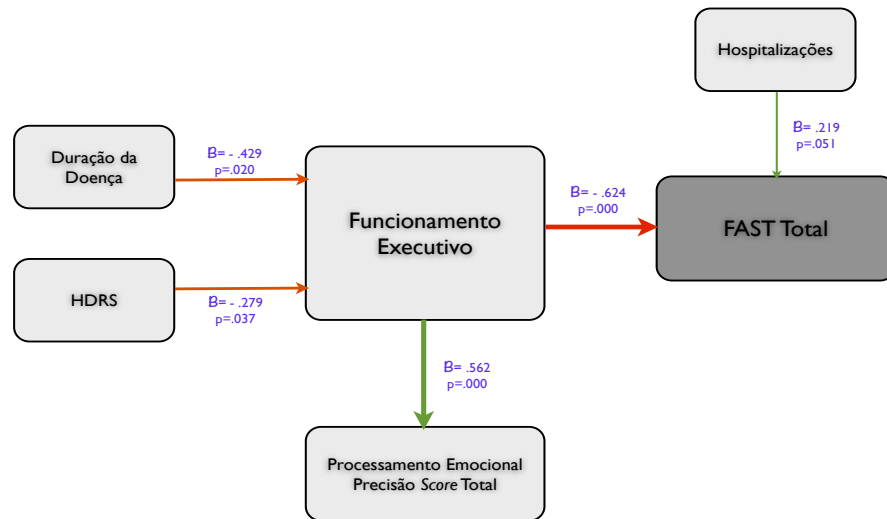


Fig. 4. Relações entre variáveis clínicas, neurocognitivas, do processamento emocional e funcionais (FAST). Sumário das análises de regressão múltipla.

Na terceira análise de regressão, foram incluídos quatro domínios neurocognitivos (memória verbal, fluência verbal, capacidades visuoespaciais e funcionamento executivo), o número de episódios maníacos e a capacidade de identificação do medo como variáveis preditoras da percepção de dificuldades funcionais, medidas pelo número de dias com dificuldades da WHODAS-II (H3). O modelo mais robusto incluiu como variáveis preditoras independentes a capacidade de identificação do medo, o número de episódios maníacos e a fluência verbal que explicavam em conjunto 36.1% da variância na percepção de dificuldades funcionais expressas pelos sujeitos [R^2 ajustado=0.361; $F(3,47)=9.675$; $p<0.001$].

Por último, foi construído um modelo preditivo do estatuto ocupacional através da análise por regressão logística. O *score* do HDRS e a história de consumo de substâncias foram, das variáveis demográficas e clínicas, as que se mostraram associadas ao estatuto sócio-ocupacional. Foram posteriormente

adicionados ao modelo os domínios neurocognitivos. A regressão logística do estatuto ocupacional definiu um modelo em que as seguintes variáveis contribuíram independentemente para este marco funcional: velocidade de processamento ($\chi^2=8.087$; GL=1; $p=0.004$), HDRS ($\chi^2=5.550$; GL=1; $p=0.018$), história de consumo de substâncias ($\chi^2=6.201$; GL=1; $p=0.013$). O modelo global foi significativo ($\chi^2=18.368$; GL=3; $p<0.001$). A regressão logística foi utilizada para prever o estatuto ocupacional a partir destas variáveis e previu correctamente o resultado neste marco funcional em 37 (74%) dos 50 doentes bipolares eutímicos. Posteriormente foi adicionado ao modelo anterior, o *score* da FAST no domínio laboral, uma variável do desempenho funcional proximalmente relacionada com este marco funcional. O resultado manteve-se significativo ($\chi^2=30.555$; GL=4; $p<0.001$), com um claro aumento do poder preditivo do estatuto ocupacional, permitindo a previsão correcta do marco funcional em 86% dos sujeitos com Perturbação Bipolar.

CAPÍTULO 5: Discussão e Conclusões

1. PERFIL DE DESEMPENHO NAS TAREFAS NEUROCOGNITIVAS

Um dos objectivos do presente estudo consistia na caracterização do perfil de desempenho neurocognitivo de doentes com Perturbação Bipolar do Tipo I, em fase eutímica, em comparação com um grupo controlo sem perturbação psiquiátrica e um outro grupo clínico constituído por doentes com Esquizofrenia. De acordo com uma das hipóteses formuladas, os doentes bipolares eutímicos apresentaram um desempenho deficitário em vários domínios cognitivos, com efeitos de grande dimensão em tarefas executivas (WCST - categorias, TMT-B e WCST - perseverações) e de memória verbal (imediate e diferida) e visual (imediate e diferida). Apresentaram, ainda, diferenças em relação aos controlos, de média magnitude, em tarefas executivas de controlo inibitório (Stroop palavra-cor), de fluência verbal semântica, memória de trabalho (Dígitos directo e inverso), velocidade psicomotora e reconhecimento mnésico verbal. As diferenças, em comparação com os controlos saudáveis, nos testes de fluência verbal fonémica e no teste de Cubos, foram de pequena dimensão. Estes achados são comparáveis com os resultados das diferentes meta-análises que se debruçaram sobre o desempenho neuropsicológico de doentes bipolares eutímicos (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009a; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007), e que colocaram em evidência a existência de disfunção cognitiva em múltiplos domínios, com especial relevância para o funcionamento executivo e a memória verbal.

Contudo, neste estudo não foram encontradas diferenças de desempenho, entre doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis, nas tarefas de atenção sustentada, nomeadamente um aumento dos erros de omissão. Este achado, conjugado com o facto de o desempenho nos testes de controlo inibitório, apesar de alterado, apresentar um *effect size* menor que outras tarefas executivas, não permite confirmar a sugestão de Bora et al. (2009a) de que uma das

características distintivas do perfil neuropsicológico da Perturbação Bipolar seria uma maior afectação do desempenho em tarefas de controlo inibitório e atenção sustentada (apenas nos erros de omissão). Assim, os achados apontam para um perfil de défice cognitivo mais generalizado, com diferenças de maior magnitude em tarefas executivas e mnésicas, mais próximo da asserção de Mann-Wrobel et al. (2011). Saliente-se, no entanto, que uma das possíveis explicações para não terem sido encontradas diferenças no domínio da atenção sustentada poder ser de ordem metodológica. Neste estudo foi usado um teste de atenção sustentada não computadorizado (Barragem de 3 sinais), diferente das variantes do *Continuous Performance Test* (CPT) que têm sido usadas por outros autores nesta área de investigação. Apesar da tarefa conter as características do CPT, admite-se que este teste apresente uma menor sensibilidade para detecção de diferenças nestas populações clínicas, pelo que a ausência de diferença de desempenho neste domínio deve ser interpretada tendo em conta esta limitação metodológica.

Um outro achado não esperado é o da magnitude das diferenças, entre doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis, nas tarefas de memória visual e na cópia da Figura Complexa de Rey (FCR), que se revelou de grande dimensão. Esta área tem sido relativamente pouco estudada, pois a maioria dos estudos em doentes bipolares eutímicos não têm utilizado uma bateria neuropsicológica compreensiva que permita medir desempenhos nestes domínios. Assim, e no que se refere à memória visual, existem alguns autores que relataram diferenças de grande (Kieseppä et al., 2005) e média dimensão (Altshuler et al., 2004; Deckersbach et al., 2004a; Ferrier et al., 1999; Frangou et al., 2005a). A meta-análise mais recente (Mann-Wrobel et al., 2011) revela, neste domínio, *effect sizes* da mesma magnitude, concordantes com os resultados deste estudo. O desempenho na cópia (FCR) foi apenas avaliado em quatro estudos, com dois a não revelarem diferenças (Deckersbach et al., 2004a; Van Gorp et al., 1998) e os restantes a reportarem *effect sizes* de pequena a média dimensão (Altshuler et al., 2004; Ferrier et al., 1999). Contudo, em outra tarefa que também avalia as capacidades visuo-espaciais, o Teste de Cubos, os doentes bipolares apresentaram apenas diferenças de pequena magnitude, comparativamente com os controlos, pelo que este achado deve ser interpretado com prudência.

Estas diferenças são independentes da presença de sintomas subsindrómicos, controlados na nossa análise, e não parecem depender dos efeitos da medicação. Para avaliar a possível existência de efeitos iatrogénicos, foram efectuadas, de novo, as comparações entre os grupos, relativamente ao desempenho nos testes neurocognitivos, considerando um índice de polimedicação (número de diferentes grupos de fármacos prescritos) como uma nova covariável. Após este procedimento, os resultados iniciais da análise mantiveram-se, sugerindo um papel reduzido dos factores iatrogénicos na determinação do perfil de desempenho cognitivo das populações clínicas em estudo. Contudo, o tipo específico e dose dos fármacos prescritos não foi tido em conta na análise, pelo que se admite a possibilidade de existirem associações, entre a medicação e o desempenho cognitivo, não detectadas no nosso estudo.

Em relação à influência da história de psicose no desempenho neuropsicológico de doentes bipolares eutímicos, não foram encontradas diferenças entre os dois subgrupos de doentes bipolares, com e sem história de psicose. Este achado não replica as conclusões de uma meta-análise recente sobre este tema (Bora et al., 2010a), mas corrobora os achados de Brissos et al. (2011) que, ao compararem dois grupos de doentes bipolares eutímicos, (com e sem psicose) com um grupo controlo e um grupo com Esquizofrenia, relataram que uma história passada de sintomas psicóticos não estava associada a um perfil cognitivo deficitário mais severo nos doentes bipolares eutímicos. Assim, os achados deste estudo não apontam para que a Perturbação Bipolar com sintomas psicóticos apresente um fenótipo neurocognitivo distinto, ao contrário do sugerido por Bora et al. (2010a), que relatavam diferenças de pequena magnitude entre os dois subgrupos nos domínios executivo, mnésico verbal e de memória de trabalho. Estas diferenças poderão ser explicadas pelo facto da referida meta-análise incluir estudos com amostras de doentes bipolares em fase aguda (maníaca ou depressiva) e a avaliação neuropsicológica de doentes bipolares eutímicos reduzir o efeito adicional dos sintomas psicóticos no desempenho neurocognitivo.

O presente estudo revelou, ainda, que o desempenho neuropsicológico dos doentes bipolares eutímicos não era qualitativamente diferente dos doentes com Esquizofrenia. De facto, ambas as populações clínicas apresentaram

diferenças, em relação aos controlos, nas tarefas executivas, de memória verbal e visual, fluência verbal, memória de trabalho, velocidade de processamento e capacidades visuo-espaciais. Ambos os grupos clínicos não se diferenciaram do grupo controlo nas tarefas de atenção sustentada. Porém, parecem existir diferenças quantitativas, com os doentes com Esquizofrenia a apresentarem diferenças significativas em relação aos doentes bipolares eutímicos em algumas tarefas executivas (WCST - categorias; WCST - erros perseverativos; TMT-B). Adicionalmente, as diferenças entre os doentes com Esquizofrenia e os controlos foram sempre de maior magnitude do que na Perturbação Bipolar, com excepção para a cópia da FCR. Assim, os doentes com Esquizofrenia apresentaram desempenhos deficitários, de grande magnitude, em todas as tarefas executivas (abstracção, flexibilidade cognitiva e controlo inibitório), mnésicas verbais e visuais, velocidade de processamento e fluência verbal semântica. As diferenças relativas à fluência verbal fonémica, memória de trabalho e capacidades visuo-espaciais foram de média dimensão.

Estes achados são compatíveis com os resultados das meta-análises que compararam o desempenho neurocognitivo entre doentes com Perturbação Bipolar e com Esquizofrenia (Krabbendam et al., 2005; Stefanopoulou et al., 2009). Relativamente a estudos com um desenho semelhante, apenas foram encontrados três estudos que avaliaram, com uma bateria neuropsicológica compreensiva, vários domínios neurocognitivos em doentes bipolares eutímicos, sujeitos com Esquizofrenia e controlos saudáveis (Altshuler et al., 2004; Brissos et al., 2011; Konstantakopoulos et al., 2011). Outros dois estudos avaliaram, também, amostras de doentes bipolares eutímicos, comparativamente com doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis, mas apenas em algumas tarefas executivas (Szoke et al., 2008; Zalla et al., 2004). Os resultados deste estudo são comparáveis ao de Altshuler et al. (2004), que revelou diferenças significativas nos dois grupos clínicos, em relação aos controlos, na memória verbal, memória visual e funções executivas. Entre doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia, estes últimos apresentavam défices de maior magnitude, mas com diferenças significativas apenas nas tarefas de abstracção e flexibilidade cognitiva e na velocidade de processamento, onde os doentes bipolares eutímicos não se diferenciavam dos controlos. Konstantakopoulos et al.

(2011) relataram resultados semelhantes a este estudo, com os doentes bipolares eutímicos e os doentes com Esquizofrenia a apresentarem perfis de desempenho cognitivo semelhantes do ponto de vista qualitativo, com défices na aprendizagem e memória verbal (medidos pelo *Babcock Story Recall Test* e pelo *Rey Auditory Verbal Learning Test*) e no funcionamento executivo (Teste de Stroop, WCST e TMT-B), mas diferindo quantitativamente quanto à extensão e magnitude dos défices. Os resultados de Zalla et al. (2004) são, em relação ao teste de Stroop, semelhantes a este estudo, com diferenças dos grupos clínicos em relação aos controlos, mas não entre si. No entanto, este estudo não replicou os resultados relativos ao desempenho no WCST e no TMT - A e B, onde apenas os doentes com Esquizofrenia apresentavam diferenças em relação aos controlos. Contudo, num estudo posterior, Szoke et al. (2008), ao compararem doentes com Esquizofrenia, Perturbação Esquizoafectiva, Perturbação Bipolar com e sem sintomas psicóticos e controlos saudáveis, verificaram que os doentes com Esquizofrenia apresentavam mais dificuldades que os doentes com Perturbação Bipolar no WCST - perseverações e no TMT-B, replicando parcialmente os resultados agora apresentados. Na investigação mais recente, Brissos et al. (2011), ao compararem dois grupos de doentes bipolares (com e sem sintomas psicóticos), com doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis, também revelaram a presença de perfis de desempenho deficitário em tarefas executivas, mnésicas verbais, atencionais e de velocidade de processamento em doentes bipolares e com Esquizofrenia, com diferenças entre os grupos clínicos de natureza quantitativa e não qualitativa, na maioria das tarefas.

Os achados deste estudo, e das investigações revistas com desenho semelhante, sugerem que, também no nível de análise neuropsicológica, existem dados que colocam em causa a dicotomia kraepeliana das psicoses, que assenta no postulado de que a Esquizofrenia e a Perturbação Bipolar são entidades clínicas distintas, com etiopatogenia, manifestações sintomáticas, curso e resultado prognóstico que as diferenciam completamente. Nos últimos anos, vários estudos têm reportado dados que sugerem que a vulnerabilidade genética e alguns mecanismos patofisiológicos são partilhados entre ambas as perturbações psiquiátricas. No maior estudo de epidemiologia genética da Esquizofrenia e Perturbação Bipolar realizado até hoje, que incluiu cerca de 2

milhões de famílias identificadas nos registos populacionais e de alta hospitalar suecos, foi revelado um aumento do risco de ambas as perturbações, quer nos familiares em primeiro grau de probandos com Perturbação Bipolar, quer de probandos com Esquizofrenia (Lichtenstein et al., 2009). Além disso, a investigação genética molecular, com recurso a estudos de associação *genome-wide*, demonstraram existir variantes comuns de DNA (SNP) que influenciam o risco das duas perturbações, com identificação de genes, como o ZNF804A e o CACNA1C, que revelaram variações associadas a um aumento do risco de Esquizofrenia e Perturbação Bipolar (Craddock & Owen, 2010). Contudo, o mesmo estudo epidemiológico revelou existirem também factores de risco genético específicos e factores ambientais não partilhados pelas duas perturbações. O mesmo tipo de evidência tem emergido dos estudos de genética molecular, que revelam, por exemplo, que a presença de um tipo raro de variantes genómicas estruturais denominadas *Copy Number Variations* (CPN), em diversas localizações cromossómicas (por ex.: 22q21, 1q21.1, 15q13.3 e 15q11.2) conferem um aumento do risco para o desenvolvimento da Esquizofrenia, mas têm um papel mais modesto no aumento do risco da Perturbação Bipolar (Craddock & Owen, 2010). A investigação na área das neurociências cognitiva e afectiva revela um padrão de descobertas semelhante. Whalley et al. (2012) realizaram, recentemente, uma revisão dos estudos de neuroimagem funcional que comparavam directamente amostras de doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia, com o objectivo de identificarem semelhanças e diferenças na activação de sistemas cerebrais em repouso e durante a realização de tarefas com componentes emocionais, de recompensa e mnésicos (envolvendo preferencialmente as regiões mediais do córtex temporal e regiões límbicas e subcorticais) ou com componentes executivos e linguísticos (com envolvimento primário do córtex pré-frontal). Os autores reportaram uma hiperactivação relativa das regiões temporais mediais, incluindo a amígdala, nos doentes bipolares em relação aos doentes com Esquizofrenia, em paradigmas com tarefas emocionais e mnésicas. Por outro lado, a evidência de diferenças entre as perturbações nas regiões do córtex pré-frontal foram menos consistentes.

Pode, assim, afirmar-se que os achados neste estudo de avaliação neuropsicológica, ao revelarem diferenças quantitativas, mas não qualitativas, no desempenho neurocognitivo em doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia, é compatível com a evidência noutros níveis de análise da patofisiologia destas perturbações, que apontam para a possibilidade de alguns dos processos neurobiológicos envolvidos serem partilhados. Estes achados levaram à criação de propostas de conceptualização da Esquizofrenia e da Perturbação Bipolar, com componentes categoriais e dimensionais, que tentam conciliar as semelhanças e diferenças descritas na literatura entre as duas perturbações (Craddock & Owen, 2010; Demjaha et al., 2009; Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012; Kaymaz & Van Os, 2009; Murray et al., 2004; Van Os & Kapur, 2009).

Apesar destes resultados, para que a avaliação neuropsicológica da Perturbação Bipolar contribua para um avanço na compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na vulnerabilidade e expressão da Perturbação Bipolar e da Esquizofrenia, serão necessários pelo menos dois desenvolvimentos adicionais. O primeiro relaciona-se com a construção e validação de uma bateria neuropsicológica específica para esta população clínica, à semelhança do trabalho realizado com a MCCB do projecto MATRICS na Esquizofrenia (Kern et al., 2008; Nuechterlein et al., 2008). Apesar da proposta da Bateria de Avaliação Neuropsicológica na Perturbação Bipolar (ISBD-BANC) (Yatham et al., 2010), existe ainda trabalho a realizar no que respeita à validação dos instrumentos, com a caracterização psicométrica dos diferentes testes que compõem a bateria e a realização de estudos na população geral para criação de normas. Esta bateria, ao incluir vários dos testes da MCCB, permitirá delinear com maior detalhe as diferenças nos perfis de desempenho entre a Esquizofrenia e a Perturbação Bipolar, nomeadamente no estudo da heterogeneidade de desempenho entre os doentes com diferentes diagnósticos. O outro desenvolvimento é o da aplicação, no estudo da neuropsicologia da Perturbação Bipolar, dos métodos e estratégias de investigação da nova disciplina da Fenómica Cognitiva, que se dedica ao estudo sistematizado dos fenótipos cognitivos, com o objectivo de uma melhor caracterização da sua complexidade, da identificação dos factores genéticos e ambientais que contribuem para a sua expressão e das formas possíveis de

relacionar informação sobre os fenótipos neuropsicológicos com outros repositórios de conhecimento neurobiológico (a nível do genoma, proteoma, sistemas de sinalização celular e redes neurais) e clínico (a nível dos sintomas e síndromas neuropsiquiátricos). Na Fenómica Cognitiva, pretende-se alcançar este objectivo com recurso a dois grupos de estratégias de investigação. A primeira estratégia, consiste na validação de diferentes fenótipos cognitivos, usando abordagens horizontais e verticais. Na abordagem horizontal, a validação de um constructo fenotípico faz-se no mesmo nível de análise, com recurso a abordagens psicométricas, caracterizando a consistência interna, fidedignidade teste-reteste e validade convergente e divergente das medidas cognitivas utilizadas para avaliar cada domínio e aplicando a Teoria de Resposta ao Item (TRI), com o objectivo de criar e melhorar testes que meçam, de forma mais precisa e eficiente, o fenótipo cognitivo. Na abordagem vertical, a validação do fenótipo cognitivo é realizada a múltiplos níveis de análise, através do desenvolvimento de testes de plausibilidade das relações entre as alterações neuropsicológicas e as diferentes alterações neurobiológicas associadas, a diferentes níveis (genómica, proteómica, sistemas celulares, redes neurais). A outra estratégia de investigação visa a criação de plataformas bioinformáticas que permitam agregar e relacionar diversos tipos de informação clínica (sintomática e sindromática), neuroimagiológica e das medidas neuropsicológicas, com o objectivo de suportar a análise exploratória dos dados em várias escalas, a modelação das relações dos endofenótipos cognitivos entre si e com dados de outros níveis de análise e o teste de hipóteses. Estas aplicações permitiriam a criação de um Atlas Fenómico Neuropsiquiátrico, que ajudaria a organizar a informação derivada de estudos interdisciplinares que contribuíssem para a caracterização dos endofenótipos cognitivos e das associações estatísticas entre dados dos diferentes níveis de análise, do genómico ao sindromático (Bilder et al., 2009a; Bilder, 2011; Sabb et al., 2008).

Em relação às associações entre o desempenho cognitivo e o curso da doença nos doentes bipolares eutímicos, este estudo revelou várias correlações entre a duração da doença e o desempenho em diferentes domínios cognitivos. Assim, a cronicidade apresentou uma associação com um pior desempenho em todos os domínios cognitivos que revelaram diferenças entre bipolares e

controles. Foram, também, encontradas associações entre o número de episódios depressivos e défices nas capacidades visuo-espaciais, e, em menor grau, com o funcionamento executivo, memória visual, memória de trabalho e velocidade de processamento. O desempenho na fluência verbal, memória de trabalho, memória verbal, memória visual e velocidade de processamento também se associaram, de forma inversa, com o número de episódios maníacos. Em relação ao domínio executivo, que apresentou as maiores diferenças de desempenho entre a amostra de doentes bipolares eutímicos e a amostra controlo, a duração da doença revelou-se a única variável do curso com função preditiva da disfunção executiva numa análise de regressão multivariada.

Estes achados são semelhantes aos de outros estudos (Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2002; Deckersbach et al., 2004b; Martínez-Arán et al., 2004a; Thompson et al., 2005) que também identificaram associações entre a cronicidade e um pior desempenho nos domínios executivo, mnésico verbal e visual e na velocidade de processamento. São, também, compatíveis com as conclusões da revisão de Robinson et al. (2006) que enfatizou os efeitos na cognição associados à progressão da Perturbação Bipolar. Contudo, estas observações devem ser interpretadas com prudência, pois baseiam-se em evidência indirecta de estudos transversais, não permitindo inferir sobre a natureza e a direcção causal das relações entre as variáveis. Apenas estudos de desenho longitudinal permitirão tirar conclusões definitivas sobre o papel da progressão da doença na explicação da disfunção neurocognitiva na Perturbação Bipolar. Além disso, a adopção de modelos de estadiamento clínico, à semelhança dos utilizados no estudo da Intervenção Precoce nas Perturbações Psicóticas (McGorry, Nelson, Goldstone, & Yung, 2010; McGorry et al., 2007) pode permitir um melhor enquadramento conceptual dos estudos empíricos que pesquisam associações entre variáveis do curso e desempenhos neurocognitivos. Recentemente, Berk, Hallam, & McGorry, (2007) e Kapczinski et al., (2009) adaptaram o modelo de estadiamento clínico à Perturbação Bipolar, conceptualizando a progressão da doença desde um período de risco, prodrómico, até apresentações mais graves e refractárias ao tratamento, atendendo ao efeito cumulativo dos episódios agudos, abuso de substâncias, stresse e vulnerabilidade hereditária (Vieta, Reinares, & Rosa, 2010). Este

modelo implica uma avaliação longitudinal das variáveis clínicas, assim como das comorbilidades, funcionamento, neurocognição e biomarcadores, nos períodos interepisódicos. Assim, estudos longitudinais com *coortes* de sujeitos com alto risco para a Perturbação Bipolar, acompanhados durante um período de vários anos, com avaliações neuropsicológicas repetidas em diferentes fases do estadiamento clínico, comparando perfis de desempenho entre os que desenvolvem e não desenvolvem a doença, seriam, do ponto de vista metodológico, os mais informativos em relação à discriminação do papel dos factores de vulnerabilidade genética, associados à progressão da doença, iatrogénicos e associados a comorbilidades, na explicação da disfunção neurocognitiva na Perturbação Bipolar.

2. PERFIL DE DESEMPENHO NA TAREFA DE PROCESSAMENTO EMOCIONAL

Os sujeitos com Perturbação Bipolar, em fase eutímica, apresentaram um desempenho inferior aos controlos na tarefa de processamento emocional, em relação à identificação das emoções de medo e repulsa, nas expressões faciais, e na capacidade global de identificação de emoções faciais, medida pelo *score* total de precisão. Tinham, ainda, em relação aos controlos, um enviesamento para identificar erradamente a emoção de cólera nas expressões faciais visualizadas. Estas diferenças não dependiam da presença de sintomatologia subsindrómica, depressiva ou maníforme, e mantinham-se após repetição das comparações, considerando o índice de polimedicação como covariável, sugerindo um efeito não significativo da medicação na explicação das diferenças entre grupos. A dimensão do efeito, relativo às diferenças entre doentes bipolares eutímicos e controlos, foi de grande magnitude na emoção de medo. Os *effect sizes* foram médios para a capacidade de identificação global de emoções nas expressões faciais e pequenos para a identificação da repulsa.

Em relação à capacidade global de identificação de emoções e à identificação do medo, os resultados deste estudo equiparam-se aos achados publicados por Bozikas et al. (2006) e Martino et al. (2011), e são discordantes das investigações realizadas por Harmer et al. (2002), Bora et al. (2005), Vaskinn

et al. (2007) e Shamay-Tsoory et al. (2009), que não encontraram diferenças de desempenho nestes componentes da tarefa. Este estudo revelou uma disfunção na identificação da emoção de repulsa, mas com características contrárias à relatada por Harmer et al. (2002), que descreveu uma maior capacidade de reconhecimento desta emoção nas expressões faciais. Estas diferenças entre os diversos estudos podem estar relacionadas com aspectos metodológicos, uma vez que as tarefas de reconhecimento de emoções nas expressões faciais diferem de estudo para estudo e utilizam diferentes paradigmas para medir o processamento emocional (nomeação *versus* emparelhamento; precisão na identificação *versus* discriminação de emoções). Além disso, muitas das investigações realizadas nesta área fizeram uso de amostras de pequena dimensão, o que aumenta a probabilidade da existência de erros do Tipo II. A este respeito, deve realçar-se que os resultados deste estudo apresentam semelhanças com a investigação de Martino et al. (2011), que tem a amostra de doentes bipolares eutímicos de maior dimensão dos estudos publicados até hoje na literatura.

Este estudo comparou ainda o desempenho de doentes bipolares eutímicos com um grupo de doentes com Esquizofrenia. Na literatura, que seja do nosso conhecimento, apenas duas equipas de investigação compararam directamente, em estudos com amostras de menor dimensão, o desempenho no reconhecimento de emoções faciais de doentes com Perturbação Bipolar, em fase eutímica, com o desempenho de doentes com Esquizofrenia e controlos saudáveis (Addington & Addington, 1998; Vaskinn et al., 2007). Tal como no presente estudo, Addington e Addington (1998) relataram diferenças entre os grupos clínicos e o grupo controlo. No entanto, estes autores referiram que os resultados dos doentes bipolares eutímicos eram intermédios, em relação ao desempenho dos doentes com Esquizofrenia. Pelo contrário, na presente investigação, os doentes bipolares eutímicos apresentaram alterações que sugerem uma disfunção nesta tarefa de processamento emocional da mesma magnitude (ou maior em emoções específicas como na identificação do medo), que os doentes com Esquizofrenia. Estes apresentaram, no entanto, uma maior dificuldade na identificação da emoção de surpresa, sugerindo uma maior extensão das dificuldades nesta tarefa. Os resultados deste estudo não são

concordantes com a investigação de Vaskinn et al. (2007) que não encontrou diferenças entre as amostras clínicas e o grupo controlo.

A natureza das dificuldades dos doentes bipolares eutímicos no desempenho da tarefa de identificação de emoções indicia a existência de uma disfunção nas redes neurais que suportam o processamento das emoções de medo e repulsa, que envolvem estruturas subcorticais como a amígdala e a ínsula, mas também regiões do córtex pré-frontal ventromedial e ventrolateral (Fusar-Poli et al., 2009). Estas regiões cerebrais são componentes importantes das redes cerebrais descritas por Oschner et al. (2008), fazendo parte do substrato neural dos processos inscritos no fluxo de processamento sócio-emocional em sujeitos saudáveis e, que o autor considerou como possivelmente alterados em doenças psiquiátricas como a Esquizofrenia ou a Perturbação Bipolar. De facto, muito recentemente, foram revistos os estudos de neuroimagem funcional com tarefas de processamento emocional em doentes com Perturbação Bipolar (Townsend & Altshuler, 2012) e foi proposto um modelo de consenso da neuroanatomia funcional da Perturbação Bipolar (Strakowski et al., 2012) que coloca a hipótese da existência de uma disrupção neurodesenvolvimental das redes cerebrais que modulam o processamento e regulação emocional, originando uma diminuição da conectividade entre estruturas do sistema límbico, como a amígdala e a ínsula, e regiões do córtex pré-frontal ventrolateral (na modulação de respostas a estímulos emocionais externos) e ventromedial (na regulação de respostas a estímulos emocionais internos). Estas regiões corticais pré-frontais têm, ainda, conexões com o estriado ventral, globus pálido, tálamo e córtex cingulado anterior, formando duas redes neurais cuja disfunção originaria uma perda da homeostasia emocional, resultando em instabilidade do humor e numa menor capacidade de restauração dessa homeostasia, aumentando o risco de novos episódios depressivos, mistos ou maníacos. Os resultados desde estudo são compatíveis com a possibilidade da existência, mesmo durante o estado eutímico, de uma disfunção na rede neural que suporta os processos de controlo emocional externo, que envolve estruturas como a amígdala, o córtex pré-frontal ventrolateral, o estriado ventral, o globus pálido, o tálamo e o córtex cingulado anterior.

Contudo, deve ainda ser considerada a influência do desempenho neurocognitivo nas tarefas de processamento emocional. De facto, a realização da tarefa de identificação e nomeação de emoções em expressões faciais depende também, em parte, da mobilização de recursos atencionais, executivos, mnésicos visuais e verbais e de memória de trabalho. Deste modo, a existência de um perfil de desempenho deficitário nestes domínios cognitivos pode influenciar o resultado nos testes de identificação de emoções. Neste estudo, ao serem analisadas as correlações entre o desempenho nas tarefas neurocognitivas e de processamento emocional, foram encontradas associações de média magnitude entre o *score* de precisão global e a velocidade de processamento, o desempenho executivo, mnésico verbal e visual e as capacidades visuoespaciais. Numa análise de regressão multivariada, o desempenho executivo foi o único factor neurocognitivo preditor do resultado de precisão global de identificação de emoções. Estes dados sugerem que as capacidades executivas explicam parte do desempenho das tarefas de processamento emocional. No entanto, apesar de existirem associações entre as funções executivas, velocidade de processamento, memória verbal e visual e capacidades visuoespaciais e a identificação de emoções específicas (medo e repulsa), estas correlações eram de menor magnitude que as ocorridas com o *score* total, indiciando a existência de disfunção específica no processamento destas emoções, não totalmente explicada pelos défices neurocognitivos.

Além da influência da neurocognição, outros factores podem, também, explicar parte das diferenças no processamento emocional entre doentes bipolares eutímicos e controlos saudáveis. Na análise correlacional, foi encontrada uma associação entre a cronicidade e a capacidade global de identificação de emoções, mas o efeito da progressão da doença neste resultado parece ser mediado pelo desempenho neurocognitivo. Não foram encontradas correlações entre as variáveis de curso e o desempenho, na identificação das emoções de medo e repulsa, pelo que os resultados obtidos não parecem depender principalmente de factores associados ao curso da doença. Apesar das limitações acima apontadas em relação ao efeito da medicação no desempenho nos testes neuropsicológicos, a análise efectuada também não sugere uma influência determinante dos factores iatrogénicos. Assim, uma possibilidade em

aberto é a de que parte das diferenças dependam da disrupção das redes neurais que suportam o processamento emocional, constituindo um traço da Perturbação Bipolar e colocando a hipótese das tarefas de processamento emocional poderem ser putativos endofenótipos da Perturbação Bipolar. A este respeito, deve ser enfatizado o estudo de Surguladze et al. (2010) que, apesar de não encontrarem diferenças no desempenho comportamental, verificaram a existência de diferenças em relação aos controlos no padrão de activação neural, em resposta a estímulos emocionais faciais em doentes bipolares eutímicos e familiares em primeiro grau de doentes bipolares, com hiperactivação cortical pré-frontal medial e subcortical (putamen e amígdala).

No entanto, esta área de investigação neuropsicológica aplicada à Perturbação Bipolar encontra-se, ainda, num estadio inicial, verificando-se uma heterogeneidade metodológica apreciável entre os estudos, no que concerne aos instrumentos utilizados, aos domínios da cognição social estudados e ao controlo dos factores confundentes. Uma das limitações deste estudo, diz respeito ao facto de apenas ter sido avaliado um dos processos da cognição social. Os processos de mentalização, empatia ou regulação dos estados afectivos não foram, portanto, objecto de análise nesta investigação. Assim, o desenvolvimento futuro de uma bateria neuropsicológica de consenso que avalie vários domínios da cognição social, com relevância para a Perturbação Bipolar e para a Esquizofrenia, com tarefas de Processamento e Regulação emocional, de ToM avançada e Empatia e de Tomada de Decisão Afectiva e Propensão para o Risco, com testes como o *Ballon Analogue Risk Task* (Hunt, Hopko, Bare, & Lejuez, 2005) teria uma importância fundamental para o avanço sistematizado do conhecimento nesta área de investigação neuropsicológica aplicada. Além disso, a caracterização do desempenho de sujeitos em alto risco para o desenvolvimento de Perturbação Bipolar, em tarefas que medissem diferentes dimensões do fluxo de processamento sócio-emocional, é claramente uma área de estudo ainda pouco explorada, que permitiria avaliar a potencialidade do uso destes testes como endofenótipos cognitivos da Perturbação Bipolar.

3. RELAÇÕES ENTRE NEUROCOGNIÇÃO, PROCESSAMENTO EMOCIONAL E FUNCIONALIDADE NA PERTURBAÇÃO BIPOLAR

Os resultados deste estudo complementam a investigação anterior acerca da relação entre o desempenho neurocognitivo e o funcionamento psicossocial em doentes com Perturbação Bipolar, em fase eutímica. Vem, ainda, adicionar dados relativos ao papel do processamento emocional no funcionamento destes doentes, área em que a investigação empírica aplicada à Perturbação Bipolar é muito incipiente, não existindo ainda estudos publicados que usem instrumentos multidimensionais de avaliação do desempenho funcional.

Da análise correlacional, é possível obter evidência de associações de vários domínios neurocognitivos com as medidas de funcionamento utilizadas. Contudo, a magnitude das correlações entre o desempenho cognitivo e a funcionalidade nos doentes bipolares eutímicos é maior quando o desempenho funcional é medido com um instrumento multidimensional de hetero-avaliação pelo clínico (FAST), em comparação com a avaliação global do funcionamento (EAASL) e com a medição com um instrumento de auto-avaliação do desempenho funcional (WHODAS-II). Assim, vários domínios neurocognitivos mostraram associações com o *score* total da FAST, nomeadamente o funcionamento executivo, a velocidade de processamento, as capacidades visuo-espaciais, a memória episódica (verbal e visual) e a memória de trabalho. Foi, ainda, possível encontrar correlações, que se mantiveram significativas após ajustamento estatístico, entre o desempenho neuropsicológico em vários domínios (com destaque para o funcionamento executivo e a velocidade de processamento) e as diferentes áreas de funcionamento medidas através da FAST (autonomia, funcionamento laboral, função cognitiva, finanças, relacionamento interpessoal e lazer). Da mesma forma, foram encontradas correlações entre o funcionamento global medido pela EAASL e o desempenho neurocognitivo, nas funções executivas, velocidade de processamento, capacidades visuo-espaciais e memória visual. As correlações encontradas com esta medidas foram da mesma natureza, mas de menor magnitude e extensão, em comparação com a FAST, o que sugere que o *score* total da FAST e a EAASL

medem o mesmo constructo. Apesar disso, a FAST apresenta, além da possibilidade de avaliar múltiplas áreas do funcionamento, uma maior sensibilidade para a influência dos factores neurocognitivos no desempenho funcional.

Em relação à auto-avaliação do funcionamento, medido pela WHODAS-II, a análise correlacional revelou menos associações entre os domínios neurocognitivos e o funcionamento, e as correlações apresentavam ainda uma menor magnitude. Este dado revela uma menor relação entre o desempenho neurocognitivo e o funcionamento medido por instrumentos de auto-avaliação, um achado compatível com os resultados da meta-análise realizada por Depp et al. (2012b), que relatou correlações mais baixas entre a neurocognição e o funcionamento medido por este tipo de instrumentos, comparativamente com avaliações do funcionamento global, de múltiplas dimensões avaliadas por pessoal clínico ou com recurso a marcos funcionais (e.g.: ter ou não emprego). Outros autores tinham, também, posto em causa a utilidade destes instrumentos de auto-avaliação do funcionamento psicossocial na Esquizofrenia e Perturbação Bipolar, ao apontarem para a existência de problemas de validade das medidas de auto-resposta nestas populações clínicas e para a possibilidade do enviesamento das respostas causadas pelos sintomas e pela ausência de *insight* (Bowie et al., 2010; Torres & Malhi, 2010). Neste estudo, apenas três domínios da WHODAS-II (compreensão e comunicação, cuidados pessoais e actividades familiares e domésticas) se correlacionaram com as medidas neurocognitivas. Na área dos cuidados pessoais e actividades familiares e domésticas foram encontradas associações com as funções executivas (em ambos os casos) e a memória verbal, velocidade de processamento e capacidades visuo-espaciais (em relação aos cuidados pessoais). Este perfil de associações assemelha-se ao revelado entre o desempenho neurocognitivo e o domínio Autonomia da FAST, cujos itens avaliam desempenhos na mesma área funcional. Contudo, não foram encontradas associações entre os domínios D4 (Relacionamento Interpessoal), D5t (Actividades Profissionais) e D6 (Participação na Sociedade) e o desempenho cognitivo, ao contrário do que ocorreu com domínios similares da FAST (funcionamento laboral, relações interpessoais e lazer).

Os diferentes perfis de correlação entre o desempenho cognitivo e os diferentes instrumentos de avaliação da Funcionalidade utilizados neste estudo, permitem sugerir que, para a avaliação do desempenho funcional de doentes com Perturbação Bipolar e das suas relações com a neurocognição e cognição social, o uso de instrumentos de avaliação multidimensional de hetero-avaliação, como a FAST, apresenta vantagens em relação a instrumentos de avaliação global do funcionamento ou de auto-avaliação.

Apesar da análise correlacional revelar várias associações entre múltiplos domínios neurocognitivos e o funcionamento medido pela FAST, neste estudo, e como é habitual, o desempenho em diferentes testes neuropsicológicos apresentavam, também, várias correlações entre si, sugerindo que as associações entre domínios neurocognitivos e funcionamento não eram independentes. Demonstrou-se, assim, que o desempenho executivo era o único factor neurocognitivo com função preditora independente do desempenho funcional, medido pelo *score* total da FAST. A repetição do mesmo tipo de análise por regressão multivariada, revelou que este domínio cognitivo previa de forma independente os resultados em diferentes áreas do funcionamento, medidas com a FAST, como a autonomia, o funcionamento laboral, o funcionamento cognitivo, as relações interpessoais e a participação em actividades de lazer. Apenas o *score* do domínio relacionado com as finanças não era previsto pelo funcionamento executivo, mas pela velocidade de processamento. Estes dados permitem considerar que, na Perturbação Bipolar, o funcionamento executivo tem um papel central na determinação do desempenho funcional dos doentes, explicando, neste estudo, 40,6 % da variância no funcionamento psicossocial, tal como medido pela FAST.

A magnitude das correlações entre o funcionamento executivo e o desempenho funcional e a proporção de variância explicada pelos resultados neste domínio neuropsicológico, é, no presente estudo, de maior dimensão que a relatada na meta-análise de Depp et al. (2012b). Estes autores reportaram correlações médias de 0.26 para o controlo executivo e de 0.23 para o raciocínio/resolução de problemas, semelhantes às associações dos outros domínios cognitivos. Contudo, a maioria dos instrumentos de hetero-avaliação utilizados nos estudos incluídos na meta-análise avaliava o funcionamento de

uma forma global, existindo apenas dois estudos que utilizaram a FAST como instrumento de medida do funcionamento (Giglio et al., 2010; Martino et al., 2009).

No estudo longitudinal de Martino et al. (2009), o funcionamento executivo e atencional e os sintomas depressivos subsindrómicos, previam os resultados funcionais com a FAST, explicando 28% da variância do desempenho funcional das pessoas com Perturbação Bipolar, um ano após a avaliação neuropsicológica. Giglio et al. (2010) ao estudarem, numa amostra de 81 doentes com Perturbação Bipolar, o efeito da disfunção dos ritmos biológicos e da disfunção executiva (medida pelo WCST) na incapacidade funcional, encontraram correlações de média magnitude entre o WCST e a FAST, apesar de no seu modelo de regressão a disfunção dos ritmos biológicos ser o mais forte preditor do funcionamento nos doentes com Perturbação Bipolar. Estes achados são, assim, compatíveis com a possibilidade de o funcionamento executivo ser um dos factores determinantes do desempenho funcional, tal como revelado no presente estudo.

Este estudo vem, igualmente, aumentar a base de conhecimento relativa às relações entre o processamento emocional e o desempenho funcional em doentes com Perturbação Bipolar, dado existirem apenas dois estudos publicados na literatura nesta área (Lahera et al., 2012; Martino et al., 2011). Do nosso conhecimento, não existe, até ao momento, nenhuma investigação publicada que avalie o funcionamento psicossocial com um instrumento multidimensional específico para a Perturbação Bipolar. Neste estudo, no grupo de doentes bipolares eutímicos, foram encontradas correlações, que se mantiveram significativas após ajustamento estatístico pela regra de Bonferroni, entre o *score* total de precisão na tarefa de identificação de emoções nas expressões faciais e o *score* total da FAST e alguns dos domínios deste instrumento (autonomia, funcionamento cognitivo e relacionamento interpessoal). O facto de um pior desempenho nas tarefas de processamento emocional se associar a maiores dificuldades funcionais sugere uma influência da cognição social, pelo menos em algumas áreas do funcionamento. Contudo, no modelo de regressão linear, o desempenho no processamento emocional não se revelou um factor preditivo independente do desempenho funcional. Este resultado, em conjunto com o facto de o funcionamento executivo explicar uma

proporção significativa da variância do desempenho na tarefa de identificação de emoções, sugere que o processamento emocional não tem um papel adicional ao funcionamento executivo na determinação do desempenho funcional. Estes dados são compatíveis com os achados de Martino et al. (2011). Estes autores relataram que, apesar dos doentes bipolares eutímicos apresentarem desempenhos inferiores nas tarefas de ToM e uma menor capacidade de reconhecimento da expressão facial de medo, a disfunção na cognição social não se revelou um preditor independente do funcionamento psicossocial, pois as medidas de cognição social não adicionaram a proporção de variância do resultado funcional, já explicado pelos défices neurocognitivos.

Apesar do claro papel do desempenho executivo na previsão dos resultados no funcionamento, medido pela FAST, devem ser enfatizados dois factos. Por um lado, o desenho deste estudo é transversal, limitando a sua capacidade de avaliar a natureza causal das relações encontradas. Contudo, dois estudos longitudinais que estudaram as relações entre neurocognição e funcionamento psicossocial apontam para relações semelhantes entre funcionamento executivo e funcionalidade (Bonnín et al., 2010; Martino et al., 2009). Outro aspecto a considerar relaciona-se com o facto de o funcionamento executivo explicar uma proporção significativa do desempenho funcional (40,6%), mas não a sua totalidade. Coloca-se, pois, a questão sobre quais os factores adicionais que determinam a restante variância nesta dimensão funcional. Da análise de regressão realizada, verificou-se que um outro factor clínico, o número de hospitalizações, adicionava ao modelo um maior valor explicativo, mas apenas para 44,5 % da variância. Em relação a outras variáveis clínicas consideradas (sintomatologia subsindrómica, cronicidade, medicação), verificou-se, ainda, que o efeito da duração da doença e da sintomatologia subsindrómica depressiva no funcionamento era mediado pelo desempenho neurocognitivo. Fica, assim, por explicar uma proporção considerável do desempenho funcional, levantando a possibilidade de variáveis contextuais e aspectos subjectivos da pessoa com Perturbação Bipolar desempenharem um papel importante na explicação da funcionalidade nesta população clínica.

Esta questão sugere que a separação conceptual, na classificação da OMS (CIF) e na investigação da funcionalidade na Esquizofrenia, entre capacidade

funcional e desempenho funcional, pode ser relevante no contexto da investigação aplicada à Perturbação Bipolar (Brekke & Nakagami, 2010). Os factores ambientais podem incluir, neste contexto, o suporte familiar, de amigos e de pares, a disponibilidade de oportunidades de emprego, acomodação e convívio social e a presença de facilitadores da recuperação funcional, como intervenções terapêuticas efectivas e uma organização eficiente dos serviços de saúde mental. Estes últimos factores teriam um papel determinante no desempenho social, como factores preditores ou moderadores (Brekke & Nakagami, 2010). Num patamar empírico, apenas dois estudos que atenderam a esta separação das dimensões do funcionamento, foram realizados na Perturbação Bipolar. Mausbach et al., (2010) compararam doentes com Esquizofrenia (n=116), com doentes com Perturbação Bipolar (n=89), relativamente ao desempenho neuropsicológico e à capacidade funcional, avaliada pela *Performance-Based Skills Assessment (UPSA)* (Patterson, Goldman, McKibbin, Hughs, & Jeste, 2001). Os resultados da avaliação foram relacionados com marcos funcionais, tais como autonomia residencial e emprego, e com dados fornecidos por informadores acerca do desempenho nos domínios social, residencial e vocacional. Verificou-se que os sujeitos com Perturbação Bipolar apresentavam menos défices que os doentes com Esquizofrenia na UPSA, e tinham, em geral, melhores resultados nas actividades de vida real, sendo avaliados pelos informadores como apresentando menor comprometimento nos três domínios funcionais. Apesar disto, as correlações entre os *scores* na UPSA e as avaliações pelos informadores, acerca do funcionamento diário, foram estatisticamente significativas e muito semelhantes nas duas amostras. Para além disso, os *scores* na UPSA foram um bom preditor da independência residencial em ambos os grupos. No segundo estudo (Bowie et al., 2010), uma versão mais ampla da mesma amostra de sujeitos foi utilizada para desenvolver modelos confirmatórios das relações entre sintomas afectivos e psicóticos, défices cognitivos, *scores* na UPSA e resultados funcionais. No modelo que predizia as actividades na vida real avaliadas por informadores, verificou-se que os *scores* na UPSA eram o único e melhor preditor das actividades de vida diária em ambas as amostras. Para além disto, os sintomas clínicos estavam, em ambos os grupos, negativamente relacionados com os resultados funcionais, sendo que

a amotivação e a mania prediziam um pior funcionamento na Perturbação Bipolar, e a amotivação e a depressão eram os melhores preditores de um nível funcional mais baixo na Esquizofrenia. A variância total no que respeita aos resultados na vida real era 53% na Esquizofrenia e 39% na Perturbação Bipolar, sugerindo que a capacidade funcional e os sintomas clínicos contribuem separadamente para a variância nos resultados funcionais em ambos os grupos de doentes.

No presente estudo não foi utilizado nenhum instrumento de medida que avaliasse a dimensão da capacidade funcional, à semelhança da UPSA, pelo que não é possível analisar o papel mediador desta dimensão na relação entre a neurocognição e o desempenho funcional. Apesar desta limitação, este estudo avaliou a validade de outra diferenciação na literatura sobre as dimensões do funcionamento. Ao avaliar os preditores de um marco funcional - o estatuto ocupacional - é possível retirar deste estudo algumas sugestões relativas aos factores que determinam, além do desempenho funcional, o resultado funcional. Da análise de regressão logística realizada, o modelo com maior poder explicativo do estatuto ocupacional incluía diferentes variáveis independentes com papel preditivo, clínicas e neurocognitivas. A sintomatologia subsindrómica depressiva, a existência de um passado de abuso/dependência de substâncias e o desempenho neurocognitivo na velocidade psicomotora foram as variáveis predictoras deste marco funcional, apontando para um perfil diferente de associação de variáveis clínicas e neurocognitivas com o desempenho funcional e com o resultado funcional. O aumento do poder explicativo do modelo de regressão logística, ao adicionar a variável do desempenho funcional no domínio profissional (FAST – *score* no domínio profissional) indicia uma relação proximal entre estas duas dimensões do funcionamento. É, ainda, possível verificar que o funcionamento executivo, o domínio neurocognitivo mais intensamente associado ao desempenho funcional, não teve um papel significativo na previsão do estatuto ocupacional, em contraponto com as conclusões da meta-análise de Depp et al. (2012). Estes autores reportaram correlações maiores entre o desempenho neurocognitivo e o funcionamento, quando medido por marcos funcionais, em comparação com medidas de desempenho funcional de hetero-avaliação. Os resultados obtidos permitem considerar que, apesar de serem

dimensões relacionadas, o desempenho funcional e os resultados funcionais dependem, também na Perturbação Bipolar, de diferentes factores clínicos e neurocognitivos e, provavelmente, são influenciados por diferentes factores pessoais e ambientais.

Do ponto de vista clínico, a importância do estudo das relações entre neurocognição, cognição social e funcionamento está associada à possibilidade de desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas psicológicas, que ao terem um efeito benéfico no desempenho neurocognitivo e na cognição social, possam melhorar a capacidade funcional das pessoas com Perturbação Bipolar, facilitando a sua recuperação funcional. Assim, é possível que alguns doentes com Perturbação Bipolar, que mantêm uma incapacidade funcional significativa mesmo após remissão sindrômica, possam beneficiar de intervenções que conjuguem componentes de remediação neurocognitiva e de cognição social, psicoeducativos e reabilitativos. Partindo do trabalho já realizado na Esquizofrenia, nomeadamente dos achados de McGurk, Mueser, DeRosa, & Wolfe (2009), que verificaram que os efeitos da remediação cognitiva no funcionamento psicossocial eram significativamente mais fortes em estudos em que também era incluída reabilitação psiquiátrica, um grupo de investigação na Perturbação Bipolar (Martinez-Arán et al., 2011) propôs o termo *Remediação Funcional* para denominar o conjunto de intervenções que têm como objectivo restabelecer o funcionamento psicossocial em pessoas com doença mental grave, com recurso a técnicas neurocognitivas ecológicas, enfatizando a utilidade prática destas intervenções na vida diária. Assim, a remediação funcional inclui como alvo de intervenção não apenas os aspectos cognitivos mas também o funcionamento. Integra, ainda, psicoeducação acerca dos défices cognitivos e do seu impacto, ao mesmo tempo que fornece estratégias práticas, adaptadas aos contextos pessoais, para lidar com as alterações em diferentes domínios neurocognitivos, nomeadamente atenção, memória e funcionamento executivo. A família é envolvida no processo, no sentido de facilitar a prática das estratégias e funcionarem com fonte de reforço. A eficácia desta intervenção está actualmente a ser avaliada no *Barcelona Bipolar Disorder Programme* (Martinez-Arán et al., 2011), através de um ensaio controlado randomizado, constituindo uma promissora abordagem facilitadora da recuperação funcional dos doentes com

Perturbação Bipolar que mantenham défices neurocognitivos e incapacidade funcional, mesmo durante o estado de eutímia.

Por último, deve referir-se que a investigação das relações entre a neurocognição, cognição social e funcionamento, na Esquizofrenia e na Perturbação Bipolar, têm como base o conceito de Recuperação Funcional, tal como é geralmente conceptualizado pelos clínicos e investigadores, excluindo um conjunto de aspectos subjectivos, geralmente associados ao conceito emergente de Recuperação Pessoal (Slade, 2009; Davidson et al., 2009; Andresen et al., 2011), com origem na literatura criada a partir das experiências subjectivas das pessoas com Doença Mental Grave, narradas na primeira pessoa. Este conceito de recuperação pessoal é baseado em modelos que caracterizam a recuperação não como um conjunto de resultados objectivos mas como uma jornada pessoal, em que se salientam processos como a conexão a outros, a esperança e optimismo no futuro, a construção de uma identidade positiva apesar da doença mental, a valorização de uma vida com significado e o *empowerment* (Leamy, Bird, LeBoutillier, Williams, & Slade, 2011). Estas duas linhas de investigação têm evoluído em paralelo, e a investigação empírica sobre as interacções entre os constructos de recuperação funcional e recuperação pessoal é praticamente inexistente na Perturbação Bipolar e na Esquizofrenia. Apesar disto, se aceitarmos que estes aspectos subjectivos são centrais na recuperação (Onken, Craig, Ridgway, Ralph, & Cook, 2007), então necessitaremos de um programa de investigação que os integre do ponto de vista científico (Silverstein & Bellack, 2008).

Assim, Brekke e Nakagami (2010) oferecem duas possíveis abordagens conceptuais no estudo dos mecanismos de recuperação na Perturbação Mental Grave que incluem a neurocognição, cognição social, para além dos resultados funcionais e dos aspectos subjectivos da recuperação.

O primeiro modelo afirma que os aspectos subjectivos da recuperação, tais como *empowerment*, esperança, estigma internalizado, autonomia e a construção de uma identidade pessoal positiva são variáveis intervenientes (mediadoras ou moderadoras) entre neurocognição, cognição social, capacidade funcional e resultados funcionais. Este modelo, para além de propor que neurocognição, cognição social e capacidade funcional apresentem uma relação

causal entre si, podendo ter um impacto directo e indirecto nos aspectos subjectivos e no resultado funcional, sugere ainda que os aspectos subjectivos possam mediar ou moderar esta cadeia. Por exemplo, a esperança pode ser um mediador crítico destas relações de tal modo que as mudanças no resultado funcional podem ser melhor explicadas pelo impacto da neurocognição, cognição social e capacidade funcional na esperança. Os níveis de esperança podem moderar estas relações de tal forma que melhorias no resultado funcional podem ser contingentes à presença de um certo nível de esperança. Qualquer das variáveis subjectivas, ou um constructo subjectivo que consista num número de variáveis subjectivas, poderá integrar-se da mesma forma neste modelo conceptual.

Outra abordagem consiste num modelo onde neurocognição, cognição social e capacidade funcional tenham efeitos directos e indirectos, simultaneamente nos resultados funcionais e nos aspectos subjectivos da recuperação. Um aspecto importante deste modelo consiste na influência recíproca que os dois aspectos da recuperação exercem entre si – os aspectos subjectivos afectam o resultado funcional e *vice versa*. Este modelo concebe a possibilidade de que haja um constructo de recuperação que inclua, em simultâneo, os domínios funcional e subjectivo.

Abre-se, assim, a possibilidade de uma linha de investigação em torno dos diferentes conceitos de recuperação e de como torná-lo um constructo científico que represente de forma integrada as perspectivas dos agentes que intervêm na organização dos serviços de saúde mental (doentes, familiares, clínicos, administradores, decisores políticos, etc.). Isto irá, igualmente, facilitar o desenvolvimento de modelos de recuperação que incluam factores neurocognitivos, cognição social, factores ambientais e aspectos subjectivos, de forma a que seja possível melhorar as intervenções terapêuticas e as medidas de apoio à recuperação de pessoas com Perturbações Mentais Graves, como a Esquizofrenia e a Perturbação Bipolar.

4. LIMITAÇÕES E CONTRIBUTOS DO ESTUDO

Este estudo apresenta várias limitações, que devem ser tidas em conta na valorização do significado e impacto dos resultados:

- 1) Apesar de ter sido utilizada uma bateria de avaliação neuropsicológica abrangente que inclui todos os domínios neurocognitivos citados na literatura nesta área de investigação, a medida de Atenção Sustentada utilizada (Barragem dos 3 sinais) é diferente dos testes mais utilizados nos estudos anteriores, baseados no CPT.
- 2) O desenho do estudo foi construído com o objectivo principal de avaliar o desempenho neuropsicológico dos doentes bipolares eutímicos, tendo-se, assim, procedido ao emparelhamento da amostra de sujeitos com Perturbação Bipolar com uma amostra controlo e uma amostra de doentes com Esquizofrenia, em relação ao sexo, idade, escolaridade e QI pré-mórbido. No entanto, se for tida em conta a investigação anterior na Esquizofrenia, que tem demonstrado défices também neste domínio, pode considerar-se que o emparelhamento do QI pré-mórbido introduz um viés de selecção na amostra de doentes com Esquizofrenia, com potencial efeito nas diferenças de desempenho neurocognitivo entre doentes com Perturbação Bipolar e Esquizofrenia.
- 3) Foi apenas utilizada uma tarefa de processamento emocional, não tendo sido avaliada de uma forma abrangente todos os domínios da cognição social potencialmente relevantes na avaliação neuropsicológica de pessoas com Perturbação Bipolar. A construção de uma bateria de avaliação da cognição social com estas características será um dos objectivos de futuros estudos nesta área.
- 4) O desenho transversal do estudo, a não inclusão de um grupo de alto risco para a Perturbação Bipolar e o tipo de tratamento estatístico para controlar os efeitos da medicação, não permitem tirar conclusões acerca da proporção de variância dos défices neurocognitivos e do processamento emocional que são explicados por factores de vulnerabilidade, associados à progressão da doença e por factores

iatrogénicos. Contudo, os resultados sugerem um efeito significativo de variáveis ligadas ao curso da doença e uma menor importância dos factores iatrogénicos.

- 5) A dimensão da amostra, a não inclusão de uma medida de capacidade funcional, e a não consideração dos factores ambientais e dos aspectos subjectivos, impedem o estabelecimento de uma rede de relações mais completa entre a neurocognição, cognição social, funcionamento e recuperação, nas suas múltiplas dimensões. A adição de medidas que permitem avaliar todos os constructos relevantes e a adopção de um desenho longitudinal serão modificações importantes a realizar em estudos futuros.

Apesar das limitações, este estudo contribui com dados relevantes à investigação nesta área, tendo em conta a escassez de estudos que comparam directamente uma amostra de doentes bipolares eutímicos, com uma amostra de doentes com Esquizofrenia e um grupo controlo, avaliando de uma forma compreensiva todos os domínios neurocognitivos relevantes e o processamento emocional, relacionando estas medidas com o funcionamento, avaliado através de diferentes instrumentos que captam diversas dimensões deste constructo. Em relação à investigação do processamento emocional, não foram encontrados na literatura estudos com amostras de maior dimensão, que comparem directamente os três grupos acima citados, nem que relacionem este processo da cognição social com medidas multidimensionais do desempenho funcional e com um marco funcional.

Em relação à avaliação do perfil de desempenho neuropsicológico, este estudo revelou que os doentes bipolares eutímicos apresentavam uma disfunção neurocognitiva generalizada, com défices de maior magnitude nos domínios das funções executivas, memória verbal e memória visual, qualitativamente similar aos doentes com Esquizofrenia, apesar das diferenças em relação ao desempenho cognitivo dos controlos saudáveis ser quantitativamente de menor dimensão.

A disfunção no reconhecimento emocional foi semelhante aos doentes com Esquizofrenia, em relação à capacidade global de identificação de emoções,

mas os doentes bipolares eutímicos apresentaram uma disfunção de maior magnitude na emoção de medo, além de apresentarem uma diminuição da capacidade de identificação da repulsa e um enviesamento para falsas identificações da emoção de cólera.

Os resultados da avaliação neurocognitiva e do processamento emocional são compatíveis com a possibilidade de disfunção dos substratos neurais dos processos executivos, mnésicos e de processamento emocional, envolvendo redes neurais que incluem diferentes regiões do córtex pré-frontal (ventromedial, ventrolateral, cingulado anterior e dorsolateral), do córtex temporo-medial e de estruturas subcorticais relacionadas, como a amígdala e a ínsula. Estas regiões têm sido frequentemente citadas na investigação neuroimagiológica aplicada a esta população clínica e foram incluídas num recente modelo de consenso da neuroanatomia funcional da Perturbação Bipolar (Strakowski et al., 2012).

Do estudo das relações entre a neurocognição, o processamento emocional e o funcionamento foi possível extrair um conjunto de achados significativos. Por um lado, os resultados obtidos com os diferentes instrumentos utilizados sugerem que a distinção entre diferentes dimensões do funcionamento, conceptualizada na investigação na Esquizofrenia, pode ser também útil na Perturbação Bipolar e que os instrumentos multidimensionais de hetero-avaliação, como a FAST, apresentam vantagens em relação a instrumentos globais do funcionamento e de auto-avaliação. Os resultados do estudo também permitem considerar que o desempenho executivo tem um papel central, não só como factor preditivo do desempenho funcional e do processamento emocional, mas também como mediador da relação entre factores clínicos, como a cronicidade, e o funcionamento. Outro dado relevante é o da existência de diferentes variáveis clínicas e neurocognitivas com um papel preditivo em diferentes dimensões do funcionamento, validando a diferenciação entre desempenho funcional e resultado funcional na Perturbação Bipolar.

A avaliação neuropsicológica da Perturbação Bipolar tem, assim, dois grandes domínios de aplicação, designadamente de investigação e clínico. Por um lado, tem um papel fundamental na caracterização dos fenótipos cognitivos desta perturbação, contribuindo com a criação de conhecimento que pode ser

utilizado para o estabelecimento de pontes entre diferentes níveis de análise neurobiológica, desde a investigação genética à neuroimagiológica, tal como conceptualizado pela disciplina emergente da Fenómica Cognitiva (Bilder et al., 2009b). Uma outra aplicação, mais pragmática, envolve a caracterização, no contexto clínico, do perfil de desempenho neurocognitivo e de cognição social de doentes com Perturbação Bipolar, que apesar de atingirem a remissão sintomática, apresentam ainda incapacidade funcional significativa. A avaliação neuropsicológica e funcional destes doentes seria essencial para a construção de planos de intervenção psicossocial que incluíssem um componente de remediação funcional, com o objectivo de facilitarem a sua recuperação.

Referências

- Addington, J., & Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 32(3), 171-181.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, 35-43.
- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., Mazzola-Pomietto, P., et al. (2011). Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 70(4), 357-365. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.018
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 231-239.
- Adolphs, R. (2009). The social brain: Neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
- Adolphs, R. (2010). Conceptual challenges and directions for social neuroscience. *Neuron*, 65(6), 752-767. doi:10.1016/j.neuron.2010.03.006
- Ali, S.O., Denicoff, K.D., & Altshuler, L.L. (2000). A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 13, 20-28.
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(7), 267-278.
- Almeida, J. R. C., Versace, A., Hassel, S., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2010). Elevated amygdala activity to sad facial expressions: A state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 414-421. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.027
- Altshuler, L. L., Bearden, C. E., Green, M. F., van Gorp, W., & Mintz, J. (2008). A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Research*, 157(1-3), 289-293. doi:10.1016/j.psychres.2007.01.001
- Altshuler, L., Tekell, J., Biswas, K., Kilbourne, A. M., Evans, D., Tang, D., & Bauer, M. S. (2007). Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. *Psychiatric Services (Washington, DC)*, 58(11), 1441-1447. doi:10.1176/appi.ps.58.11.1441
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56(8), 560-569. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.002
- Amador, X. F., Flaum, M., Andreasen, N. C., Strauss, D. H., Yale, S. A., Clark, S. C., & Gorman, J. M. (1994). Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51(10), 826-836.
- Amaral, J.R. (1967). *O Teste da Barragem de Toulouse e Piéron. Elementos de aferição para a população portuguesa*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revision)*. Washington, DC: Autor.
- Ananth, J., Ghadirian, A.M., & Engelsmann, F. (1987). Lithium and memory: A review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 32(4), 312-316.
- Andresen, R., Oades, L.G. & Caputi, P. (2011). *Psychological recovery: Beyond mental illness*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
- Angst, J., Gamma, A., Neuenschwander, M., Ajdacic-Gross, V., Eich, D., Rossler, W., & Merikangas, K.R. (2005). Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: A twenty year prospective study. *Epidemiologia Psichiatria Sociale*, 14(2), 68-76.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771-785. doi:10.1017/S0033291707001675
- Atre-Vaidya, N., Taylor, M. A., Seidenberg, M., Reed, R., Perrine, A., & Glick-Oberwise, F. (1998). Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 11(3), 120-126.
- Ávila, C. C., Cabello, M., Cieza, A., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2010). Functioning and disability in bipolar disorders: A systematic review of literature using the ICF as a reference. *Bipolar Disorders*, 12(5), 473-482. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00833.x

- Baddeley, A.D., & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (vol.8; pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Vieta, E., et al. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(8), 1426–1438. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
- Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Martínez-Arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-Pinto, A., Vieta, E., et al. (2010). Neurocognition in bipolar disorders - a closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*, *626*(1), 87–96. doi:10.1016/j.ejphar.2009.10.018
- Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Leal-Cercós, C., Vieta, E., & Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychotherapy Psychosomatics*, *74*, 113-119.
- Baron-Cohen, S. (2000). *Theory of mind and autism: A fifteen year review*. Oxford University Press.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind?” *Cognition*, *21*, 37-46.
- Baron-Cohen, S., O’Riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *29*(5), 407–418.
- Bauer, M., Alda, M., Priller, J., & Young, L. T. (2003). Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry, Suppl.* *3*, S250-254.
- Bauer, M. S., Kirk, G. F., Gavin, C., & Williford, W. O. (2001). Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: A high-intensity follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *65*(3), 231–241. doi:10.1016/S0165-0327(00)00247-0
- Bauer, M., & Pfennig, A. (2005). Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, *46 Suppl 4*, 8–13.
- Bazin, N., Brunet-Gouet, E., Bourdet, C., Kayser, N., Falissard, B., Hardy-Baylé, M.-C., & Passerieux, C. (2009). Quantitative assessment of attribution of intentions to others in schizophrenia using an ecological video-based task: A comparison with manic and depressed patients. *Psychiatry Research*, *167*(1-2), 28–35. doi:10.1016/j.psychres.2007.12.010
- Bearden, C.E., Hoffman, K.O., & Cannon, T.D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: A critical review. *Bipolar Disorders*, *3*, 106-150.
- Bearden, C.E., Glahn, D.C., Caetano, S., Olvera, R.L., Fonseca, M., Najt, P., Hunter, K., et al. (2007a). Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *9*, Suppl 1, 145-159.
- Bearden, C.E., Thompson, P.M., Dalwani, M., Hayashi, K.M., Lee, A.D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M. et al. (2007b). Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *62*, 7-16.
- Bechara, A., Damásio, A. R., Damásio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7–15.
- Bellack, A.S., Green, M.F., Cook, J.A., Fenton, W., Harvey, P.D., Heaton, R.K., Laughren et al. (2007). Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illness: A white paper based on an NIMH-sponsored workshop. *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 805–822.
- Benton, A.L. (1974). *Revised Visual Retention Test* (4th ed.). New York: Psychological Corporation.
- Berk, M., Hallam, K. T., & McGorry, P. D. (2007). The potential utility of a staging model as a course specifier: A bipolar disorder perspective. *Journal of Affective Disorders*, *100*(1-3), 279–281. doi:10.1016/j.jad.2007.03.007
- Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2012). The neural basis of empathy. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 1–23. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150536
- Bilder, M.B., Poldrack, R.A., Parker, D.S., Reise, S.P., Jentsch, J.D., Cannon, T., London, E., et al. (2009a). Cognitive phenomics. In S.J. Wood, N.B. Allen, & C. Pantelis (Eds.). *The neuropsychology of mental illness* (pp. 271-282). New York: Cambridge University Press.
- Bilder, R. M., Sabb, F. W., Parker, D. S., Kalar, D., Chu, W. W., Fox, J., Freimer, N. B., et al. (2009b). Cognitive ontologies for neuropsychiatric phenomics research. *Cognitive Neuropsychiatry*, *14*(4-5), 419–450. doi:10.1080/13546800902787180
- Bonnín, C., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A., Franco, C., Murru, A., et al. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *121*(1-2), 156–160.

- doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bora, E., Gonul, A.S., Alkan, M., Akdeniz, F., Eryavuz, A., Vahip, S., & Ogut, M. (2007). The effects of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 9(5), 468-477.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 112(2), 110-116. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x
- Bora, E., Yucel, M., Fornito, A., Berk, M., & Pantelis, C. (2008). Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: Are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118, 172-187.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009a). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009b). Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109(1-3), 1-9. doi:10.1016/j.schres.2008.12.020
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009c). Theory of mind impairment: A distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 120(4), 253-264. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01414.x
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010a). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 1-9. doi:10.1016/j.jad.2010.02.117
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010b). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 36-42.
- Bowie, C. R., Depp, C., Mcgrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., Luke, J., et al. (2010). Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: A comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1116-1124. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101406
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., & Harvey, P.D. (2006). Determinants of real-world functioning performance in schizophrenia: Correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 163, 418-425.
- Bozikas, V., Andreou, C., Giannakou, M., Tonia, T., Anezoulaki, D., Karavatos, A., Fokas, K., & Kosmidis, M.H. (2005). Deficits in sustained attention in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 78(2-3), 225-233.
- Bozikas, V., Tonia, T., Fokas, K., Karavatos, A., & Kosmidis, M.H. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 91(1), 53-56.
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanzá-Martínez, V., & Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: A comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(4), 353-361.
- Brekke, J. (2003). Functional outcome assessment in schizophrenia (invited presentation to NIMH-sponsored conference Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). *Bethesda*, 14-15.
- Brekke, J. (2007). The relationship between cognitive and environmental determinants of the functional dimensions in schizophrenia. Invited presentation to NIMH-sponsored conference, Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS-CT). *Bethesda*, 21-22
- Brekke, J.S., Hoe, M., Long, J., & Green M.F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1247-1256.
- Brekke, J.S., Kay, D.D., Kee, K.S., & Green, M.F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80, 213-225.
- Brekke, J.S., & Nakagami, E. (2010). The relevance of neurocognition and social cognition for outcome and recovery in schizophrenia. In V. Roder, A. Medalia (Eds.). *Neurocognition and social cognition in schizophrenia patients. Basic concepts and treatment* (pp. 23-36). Switzerland: Reinhardt Druck, Basel.
- Brooks, J.O., & Hoblyn, J.C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20, 199-214.
- Brüne, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 21-42. doi:10.1093/schbul/sbi002
- Brüne, M., & Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind - evolution, ontogeny, brain mechanisms and

- psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(4), 437–455. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.08.001
- Buffett-Jerrott, S.E., & Stewart, S.H. (2002). Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Current Pharmaceutical Design*, 8, 45-58.
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 122(6), 499–506. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x
- Cacilhas, A. A. (2008). Mensuração de Funcionalidade em Pacientes Bipolares: Avaliação das propriedades psicométricas da FAST (Functional Assessment Short Test) - versão em Português. Tese de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre.
- Calder, A.J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., & Young, A.W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1077-1078.
- Cattaneo, L., & Rizzolatti, G. (2009). The mirror neuron system. *Archives of neurology*, 66(5), 557–560. doi:10.1001/archneurol.2009.41
- Cavaco, S., Pinto, C., Gonçalves, A., Gomes, F., Pereira, A., & Malaquias, C. (2008). Trail Making Test: Dados normativos dos 21 aos 65 anos. *Psicologica*, 49, 222-238.
- Cavanagh, J. T. O., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. R. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: An association with mania. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 320–326.
- Chandler, R. A., Wakeley, J., Goodwin, G. M., & Rogers, R. D. (2009). Altered risk-aversion and risk-seeking behavior in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 66(9), 840–846. doi:10.1016/j.biopsych.2009.05.011
- Chen, G., Rajkowska, G., Du, F., Seraji-Bozorgzad, N., Manji, H.K. (2000). Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *Journal of Neurochemistry*, 75(4), 1729-1734.
- Chen, P.-S., Peng, G.-S., Li, G., Yang, S., Wu, X., Wang, C.-C., Wilson, B., et al. (2006). Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Molecular Psychiatry*, 11(12), 1116–1125. doi:10.1038/sj.mp.4001893
- Chisholm, D., van Ommeren, M., Ayuso-Mateos, J. L., & Saxena, S. (2005). Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 187, 559–567. doi:10.1192/bjp.187.6.559
- Clark, L., & Goodwin, G.M. (2004). State and trait related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 254, 61-68.
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 313–319.
- Clark, L., Kempton, M.J., Scarnà, A., Grasby, P.M., & Goodwin, G.M. (2005). Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 57, 183-187.
- Coffman, J.A., Bornstein, R.A., Olson, S.C., Schwarzkopf, S.B., & Nasrallah, H.A. (1990). Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 27, 1188-1196.
- Cohen, S. B., Wheelwright, S., & Hill, J. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42 (2), 241-251. doi:10.1111/1469-7610.00715
- Colom, F. (2012). Social cognition and its potential role in bipolar disorder roughening: an editorial comment to Samamé C., Matino D.J., Strejilevich S. “Social cognition in euthymic bipolar disorder: Systematic review and meta-analytic approach”. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 125(4), 264–265. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01833.x
- Combs, D., Penn, D., & Wicher, M. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): A new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(2), 128-143. doi:10.1080/13546800600787854
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to Theory of Mind. *Neuron*, 58(3), 306–324. doi:10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Corcoran, R. (1996). Exploring “theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 26(3), 521-530.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17(1), 5–13. doi:10.1016/0920-9964(95)00024-G

- Corrigan, P., & Green, M. F. (1993a). Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: The role of abstraction. *The American Journal of Psychiatry*, *150*(4), 589-594.
- Corrigan, P., & Green, M.F. (1993b). The Situational Feature Recognition Test: A measure of schema comprehension for schizophrenia. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *3*(1), 29-35.
- Corrigan, P., Wallace, C., & Green, M.F. (1992). Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *8*(2), 129-135.
- Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., & Klerman G.L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *The American Journal of Psychiatry*, *150*(5), 720-727.
- Couture, S.M., Penn, D.L., & Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, S44-S63.
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *The British Journal of Psychiatry*, *196*(2), 92-95. doi:10.1192/bjp.bp.109.073429
- Craig, A. D. B. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1), 59-70. doi:10.1038/nrn2555
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2002). Fear conditioning in humans. *Neuron*, *33*(4), 653-663. doi:10.1016/S0896-6273(02)00588-3
- Cusi, A., Macqueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2010). Altered self-report of empathic responding in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *178*(2), 354-358. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.009
- Daban, C., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Comes, M., et al. (2006). Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: Preliminary results. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(2), 178-181. doi:10.1097/01.jcp.0000204332.64390.f3
- Davidson, L., Tondora, J., Lawless, M.S., O'Connell, M.J., & Rowe, M. (2009). *A practical guide to Recovery-Oriented Practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Decety, J., & Grèzes, J. (2006). The power of simulation: Imagining one's own and other's behavior. *Brain Research*, *1079*(1), 4-14. doi:10.1016/j.brainres.2005.12.115
- Deckersbach, T., McMurrich, S., Ogutha, J., Savage, C. R., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004a). Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: The role of encoding strategies. *Psychological Medicine*, *34*(5), 823-832. doi:10.1017/S0033291703001685
- Deckersbach, T., Savage, C. R., Reilly-Harrington, N., Clark, L., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004b). Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: The role of memory strategies. *Bipolar Disorders*, *6*(3), 233-244. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00118.x
- Deegan, P.E. (1996). Recovery as a journey of the heart. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *19*, 91-97.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1987). *The California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation.
- Depp, C. A., Mausbach, B. T., Bowie, C., Wolyniec, P., Thornquist, M. H., Luke, J. R., Mcgrath, J. A., et al. (2012a). Determinants of occupational and residential functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *136*(3), 812-818. doi:10.1016/j.jad.2011.09.035
- Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012b). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *14*(3), 217-226. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x
- Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Wolyniec, P. S., Thornquist, M. H., Luke, J. R., et al. (2010). Social competence and observer-rated social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*(8), 843-850. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00880.x
- Depp, C. A., Moore, D. J., Sitzler, D., Palmer, B. W., Eyler, L. T., Roesch, S., Lebowitz, B. D., et al. (2007). Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *Journal of Affective Disorders*, *101*(1-3), 201-209. doi:10.1016/j.jad.2006.11.022
- Dias, V. V., Brissos, S., & Carita, A. I. (2008a). Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, *117*(1), 28-34. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01110.x
- Dias, V. V., Brissos, S., Frey, B. N., & Kapczynski, F. (2008b). Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *110*(1-2), 75-83. doi:10.1016/j.jad.2008.01.010
- Dickerson, F. B., Boronow, J. J., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Cole, S., & Yolken, R. H. (2004). Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar

- disorder. *Psychiatric Services*, 55(1), 54–58.
- Dickerson, F.B., Sommerville, J., Origoni, A.E., Ringel, N.B., & Parente, F. (2001). Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: Do they differ in their cognitive and social functioning? *Psychiatry Research*, 10, 21-27.
- Dickinson, D., Ramsey, M.E., & Gold, J.M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.
- Dittmann, S., Seemüller, F., Schwarz, M. J., Kleindienst, N., Stampfer, R., Zach, J., Born, C., et al. (2007). Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: Preliminary results. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 63–70. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00412.x
- Dixon, T., Kravariti, E., Frith, C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2004). Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychological Medicine*, 34(5), 811–821. doi:10.1017/S0033291703001570
- Donaldson, S., Goldstein, L. H., Landau, S., Raymont, V., & Frangou, S. (2003). The Maudsley Bipolar Disorder Project: The effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(1), 86–93.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., et al. (2006). Introducing MASC: A movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623–636. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
- Ekman, P., & Friesen, W.V. (1976). *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- El-Badri, S.M., Ashton, C.H., Moore, P.B., Marsh, V.R., & Ferrier, I.N. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 3, 79-87.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J., & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry* 33, 766-771.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. doi:10.1016/j.tics.2010.11.004
- Fan, Y., Duncan, N. W., De Greck, M., & Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 903–911. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.009
- Fehr, E., & Camerer, C. (2007). Social neuroeconomics: The neural circuitry of social preferences. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(10), 419–427.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 246–251.
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-D.-G., Penn, D. L., Van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Figuera, R. S., Razzouk, D., & McCrone, P. E. (2010). Economics of bipolar disorder. In L.N. Yatham and M. Maj (Eds.). *Bipolar disorder: Clinical and neurobiological foundations* (pp. 90-95). London, UK: John Wiley and Sons.
- Fleck, D. E., Shear, P., & Strakowski, S. M. (2009). Manic distractibility and processing efficiency in bipolar disorder. In S. J. Wood, N. B. Allen, & C. Panetelis (Ed.), *The neuropsychology of mental illness* (pp. 365-377). Cambridge: Cambridge University Press.
- Forcada, I., Papachristou, E., Mur, M., Christodoulou, T., Jogia, J., Reichenberg, A., Vieta, E., et al. (2011). The impact of general intellectual ability and white matter volume on the functional outcome of patients with Bipolar Disorder and their relatives. *Journal of Affective Disorders*, 130(3), 413–420. doi:10.1016/j.jad.2010.10.048
- Fountoulakis, K.N., Vieta, E., Bouras, C., Notaridis, G., Giannakopoulos, P., Kaprinis, G., & Akiskal, H. (2008). A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: Neuroprotective or neurotoxic? *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 269-287.
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulic, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005a). The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58(11), 859–864. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.056
- Frangou, S., Haldane, M., Roddy, D., & Kumari, V. (2005b). Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder.

- Biological Psychiatry*, 58(10), 838-839.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F. et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(6), 418-432.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of “theory of mind.” *Trends in Cognitive Sciences*, 7(2), 77–83. doi:10.1016/S1364-6613(02)00025-6
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 396–403. doi:10.1016/j.tics.2004.07.002
- Galvez, J. F., Thommi, S., & Ghaemi, S. N. (2011). Positive aspects of mental illness: A review in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 128(3), 185–190. doi:10.1016/j.jad.2010.03.017
- Ghaemi, S. N., & Rosenquist, K. J. (2004). Is insight in mania state-dependent?: A meta-analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(11), 771–775.
- Giglio, L. M., Magalhães, P. V. S., Kapczinski, N. S., Walz, J. C., & Kapczinski, F. (2010). Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 44(4), 220–223. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.08.003
- Gildengers, A. G., Butters, M. A., Chisholm, D., Rogers, J. C., Holm, M. B., Bhalla, R. K., Seligman, K., et al. (2007). Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(2), 174–179. doi:10.1097/JGP.0b013e31802dd367
- Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L., & Hammen, C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 152(11), 1635-1640.
- Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., Dassori, A., et al. (2010). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 168–177. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.184
- Glahn, D.C., Barrett, J., Bearden, C.E., Mintz, J., Green, M.F., Serap Monkul, E., Najt, P., Soares, J.C., & Velligan, D.I. (2006b). Dissociable mechanisms for memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36, 1085-1095.
- Glahn, D.C., Bearden, C.E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C.L., Soares, J.C., & Velligan, D.I. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 910-916.
- Glahn, D.C., Bearden, C.E., Cakir, S., Barrett, J.A., Najt, P., Serap-Monkul, E., Maples, N., Velligan, D.I., & Soares, J.C. (2006a). Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: Effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disorders*, 8, 117-123.
- Glahn, D.C., Bearden, C.E., Niendam, T.A., & Escamilla, M.A. (2004). The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 6, 171-182.
- Goes, F.S., Sanders, L.L., & Potash, J.B. (2008). The genetics of psychotic bipolar disorder. *Current Psychiatry Report*, 10(2), 178-189.
- Goldberg, J.F. (2008). Adverse Cognitive Effects of Psychotropic Medications. In J.F. Goldberg, & K.E. Burdick (Eds.). *Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for clinicians* (pp.137-158). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Goldberg, J.F., & Burdick, K.E. (2001). Cognitive side effects of anticonvulsants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, Suppl 14, 27-33.
- Goldberg, J.F., & Burdick, K.E. (2008). *Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Grossman, L. S. (1995). Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *The American Journal of Psychiatry*, 152(3), 379-384.
- Golden, C.J. (1978). *Stroop Colour and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, IL: Stoelting.
- Golden, C.J. (2005). *Stroop. Test de Cores y Palabras. Manual.*(4ª ed.). Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The neural bases of emotion regulation: Reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological Psychiatry*, 63(6), 177-186.
- Goldman, A., & de Vignemont, F. (2009). Is social cognition embodied? *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 154-159.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (1990). *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.

- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (2007). *Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Goswami, U., Sharma, A., Khastagir, U., Ferrier, I.N., Young, A.H., Gallagher, P., Thompson, J.M., & Moore, P.B. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, *188*, 366-373.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636-645.
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(2), 56-67. doi:10.1016/j.tics.2010.12.004
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67 Suppl. 9*, 3-8.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the 'right stuff?' *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 119-136.
- Green, M.F., Kern, R.S., & Heaton, R.K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implication for MATRICS. *Schizophrenia Research*, *72*, 41-51.
- Green M.F., Melissa J, Cahill, C. M., & Malhi, G. S. (2007). The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *103*(1-3), 29-42. doi:10.1016/j.jad.2007.01.024
- Green, M.F., Nuechterlein, K., Kern, R., Baade, L., Fenton, W., Gold, J., Keefe, R., et al. (2008b). Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 221-228. doi:doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010089
- Green, M.F., Penn, D., Bentall, R., & Carpenter, W. (2008a). Social cognition in schizophrenia: An NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1211-1220.
- Grosbras, M.-H., Beaton, S., & Eickhoff, S. B. (2012). Brain regions involved in human movement perception: A quantitative voxel-based meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *33*(2), 431-454. doi:10.1002/hbm.21222
- Gross, J. J., & Thompson, R. A. (2011). *Handbook of emotion regulation*. New York: Guilford Press.
- Gualtieri, C. T., & Johnson, L. G. (2006). Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Medscape General Medicine*, *8*(3), 46.
- Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *23*, 56-62 doi:10.1136/jnnp.23.1.56
- Happé, F. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *24*(2), 129-154.
- Harmer, C. J., Grayson, L., & Goodwin, G. M. (2002). Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biological Psychiatry*, *51*(4), 298-304.
- Harrington, L., & Siebert, R. (2005). Theory of mind in schizophrenia: A critical review. *Cognitive Neuropsychiatry*, *10*, 249-286.
- Harrow, M., Goldberg, J. F., Grossman, L. S., & Meltzer, H. Y. (1990). Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, *47*(7), 665-671.
- Hartley, C. A., & Phelps, E. A. (2010). Changing fear: The neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 136-146. doi:10.1038/npp.2009.121
- Harvey, P.D. (2009). Functional recovery in schizophrenia: Raising the bar for outcomes in people with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*, 299.
- Harvey, P.D., Velligan, D.I., & Bellack, A.S. (2007) Performance-based measures of functional skills: Usefulness in clinical treatment studies. *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 1138-1148.
- Harvey, P. D., Wingo, A. P., Burdick, K. E., & Baldessarini, R. J. (2010). Cognition and disability in bipolar disorder: Lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disorders*, *12*(4), 364-375. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00831.x
- Hasler, G., Drevets, W., Gould, T., Gottesman, I., & Manji, H. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, *60*(2), 93-105.
- Hassel, S., Almeida, J. R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C. D., Fissell, K., Kupfer, D. J., et al. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: No associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorders*, *10*(8), 916-927. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00641.x
- Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test, Revised and Expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Hein, G., & Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: The empathic brain and its modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 153–158. doi:10.1016/j.conb.2008.07.012
- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426–445.
- Holmes, M.K., Bearden, C.E., Barguil, M., Fonseca, M., Serap Monkul, E., Nery, F.G., Soares, J.C. et al. (2009). Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: Importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disorders*, 11, 33–40.
- Honig, A., Arts, B., Ponds, R., & Riedel, W. (1999). Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: A qualitative analysis and implications for daily practice. *International Clinical Psychopharmacology*, 14, 167–171.
- Hooker, C., & Park, S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 112, 41–50.
- Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Wynn, J. K., Lee, J., Castelli, F., & Green, M. F. (2009). Disturbances in the spontaneous attribution of social meaning in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 39(4), 635–643. doi:10.1017/S0033291708003838
- Hunt, M. K., Hopko, D. R., Bare, R., Lejuez, C. W. & Robinson, E.V. (2005). Construct validity of the balloon analog risk task (BART): Associations with psychopathy and impulsivity. *Assessment*, 12(4), 416–428.
- Huxley, N., & Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 183–196. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x
- Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 653–670. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163604
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 3(3), e79. doi:10.1371/journal.pbio.0030079
- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., & Kanba, S. (2004). Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *Journal of Affective Disorders*, 82(3), 403–409. doi:10.1016/j.jad.2004.04.004
- Jabben, N., Arts, B., & Van Os, J. (2010). Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of functioning across the psychosis continuum: Studies in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(6), 764–774.
- Jaeger, J., Berns, S. M., & Czobor, P. (2003). The multidimensional scale of independent functioning: A new instrument for measuring functional disability in psychiatric populations. *Schizophrenia Bulletin*, 29(1), 153–168.
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., & Czobor, P. (2007). Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 93–102. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00427.x
- Jamison, K.R. (2000). Suicide and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 47–51.
- Jamrozinski, K., Gruber, O., Kemmer, C., Falkai, P., & Scherk, H. (2009). Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 119(5), 365–374. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01320.x
- Jiang, H. K. (1999). A prospective one-year follow-up study of patients with bipolar affective disorder. *Chinese Medical Journal*, 62(8), 477–486.
- Johnston, P., Enticott, P., Mayes, A., & Hoy, K. (2010). Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: Evidence of a double dissociation? *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 680–687.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., et al. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(3), 261–269.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., Coryell, W., et al. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: A prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 62(12), 1322–1330. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1322
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., et al. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530–537.
- Kalisch, R. (2009). The functional neuroanatomy of reappraisal: Time matters. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(8), 1215–1226.

- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., & Berk, M. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(7), 957–966. doi:10.1586/ern.09.31
- Kaymaz, N., & Van Os, J. (2009). Murray et al. (2004) revisited: Is bipolar disorder identical to schizophrenia without developmental impairment? *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 120(4), 249–252. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01472.x
- Kebede, D., Alem, A., Shibire, T., Deyassa, N., Negash, A., Beyero, T., Medhin, G., et al. (2006). Symptomatic and functional outcome of bipolar disorder in Butajira, Ethiopia. *Journal of Affective Disorders*, 90(2-3), 239–249. doi:10.1016/j.jad.2005.11.009
- Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., & Brekke, J.S. (2003). Is emotional processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 29, 487–497.
- Keck, P. E., & McElroy, S. L. (1998). 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *American Journal of Psychiatry*, 155(5), 646–652.
- Keck, P.E. Jr., McElroy, S.L., Havens, J.R., Altshuler, L., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T. et al. (2003). Psychosis in bipolar disorder: Phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Comprehensive Psychiatry*, 44, 263-269.
- Kern, R., Nuechterlein, K., Green, M., Baade, L., Fenton, W., Gold, J., Keefe, R., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-norming and standardization. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 214–220. doi:doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010043
- Kerr, N., Dunbar, R. I. M., & Bentall, R. P. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 73(3), 253–259.
- Kerr, S. (1993). Emotion perception in schizophrenia: Specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *Journal of Abnormal Psychology*, 102(2),312-318. doi: 10.1037/0021-843X.102.2.312
- Kiesepää, T., Tuulio-Henriksson, A., Haukka, J., Van Erp, T., Glahn, D., Cannon, T. D., Partonen, T., et al. (2005). Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychological Medicine*, 35(2), 205–215.
- Kim, E., Jung, Y.-C., Ku, J., Kim, J.-J., Lee, H., Kim, S. Y., Kim, S. I., et al. (2009). Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(8), 1409–1416. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.07.019
- Kim, J., Doop, M.L., Blake, R., & Park, S. (2005). Impaired visual recognition of biological motion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 77, 299–307.
- Kinderman, P. & Bentall R.P. (1996). A new measure of causal locus: The internal, personal and situational attributions questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 20(2), 261-264.
- Kishida, K. T., King-Casas, B., & Montague, P. R. (2010). Neuroeconomic approaches to mental disorders. *Neuron*, 67(4), 543–554. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.021
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical–subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 42(2), 998–1031. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.059
- Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, Myers B, Manevitz A, Parides M. (1993). Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13(4), 268-275.
- Kongs, S.K., Thompson, L.L., Iverson, G.L., & Heaton, R.K. (2000). *Wisconsin Card Sorting Test – 64 Card Version*. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Konstantakopoulos, G., Ioannidi, N., Patrikelis, P., Soumani, A., Oulis, P., Sakkas, D., Papadimitriou, G. N., et al. (2011). Neurocognitive function in clinically stable patients with schizophrenia or bipolar disorder and normal controls. *Psychiatry*, 22(3), 195–206.
- Krabbendam, L., Arts, B., Van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 137–149. doi:10.1016/j.schres.2005.08.004
- Krabbendam, L., Honig, A., Weisman, J., Vuurman, E.F.P.M., Hofman, P.A.M., Derix, M.M.A., Nolen, W.A. et al. (2000). Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 274-280.
- Kraepelin, E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. Edinburgh: E&S Livingstone.
- Kravariti, E., Schulze, K., Kane, F., Kalidindi, S., Bramon, E., Walshe, M., Marshall, N. et al. (2009). Stroop-test interference in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 285-286.
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9), 691–702. doi:10.1038/nrn1747
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal

- cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341–372. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.006
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551–562. doi:10.1037/a0016277
- Kurtz, M.M., Moberg, P.J., Gur, R.C., & Gur, R.E. (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 11, 197–210.
- Laes, J. R., & Sponheim, S. R. (2006). Does cognition predict community function only in schizophrenia?: A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophrenia Research*, 84(1), 121–131. doi:10.1016/j.schres.2005.11.023
- Lahera, G., García-Ramos, P., & Ruiz-Murugarren, S. (2011). *Social cognition in bipolar disorder*. New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., & Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder: Is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Research*, 161(3), 309–317. doi:10.1016/j.psychres.2007.08.009
- Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herrería, E., Montes, J. M., & Fernández-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(2), 135–141. doi:10.1097/NMD.0b013e3182438eae
- Lamm, C., Batson, C. D., & Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: Effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(1), 42–58. doi:10.1162/jocn.2007.19.1.42
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, 54(3), 2492–2502. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.014
- Langdon, R., Michie, P. T., Ward, P. B., McConaghy, N., Catts, S. V., & Coltheart, M. (1997). Defective self and/or other mentalising in schizophrenia: A cognitive neuropsychological approach. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2(3), 167–193. doi:10.1080/135468097396324
- Laroche, I., Hodgins, S., & Toupin, J. (1995). Correlation between symptoms and social adjustment in patients suffering from schizophrenia or major affective disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 40(1), 27–34.
- Leamy, M., Bird, V., Le Boutillier, C., Williams, J., & Slade, M. (2011). Conceptual framework for personal recovery in mental health: Systematic review and narrative synthesis. *The British Journal of Psychiatry*, 199(6), 445–452. doi:10.1192/bjp.bp.110.083733
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 155–184. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Lembke, A., & Ketter, T. A. (2002). Impaired recognition of facial emotion in mania. *The American Journal of Psychiatry*, 159(2), 302–304.
- Levy, B., Medina, A. M., Hintz, K., & Weiss, R. D. (2011). Ecologically valid support for the link between cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 185(3), 353–357. doi:10.1016/j.psychres.2010.06.010
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234–239. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
- Lieberman, J.A., Drake, R.E., Sederer, L.L., Belger, A., Keefe, R., Perkins, D., & Stroup, S. (2008). Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatric Services*, 59, 487–496.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: A review of core processes. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 259–289. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085654
- Lieberman, M. D., & Eisenberger, N. I. (2009). Neuroscience. Pains and pleasures of social life. *Science*, 323(5916), 890–891. doi:10.1126/science.1170008
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., & Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1219–1236. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.12.012
- Loring, D.W., Marino, S., & Meador, K.J. (2007). Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychology Review*, 17, 413–25.
- Lou, H. C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J. P., Nowak, M., Kjaer, T. W., Sackeim, H. A., et al. (2004). Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6827–6832. doi:10.1073/pnas.0400049101
- Lysaker, P.H., Lancaster, R.S., Nees, M.A., & Davis, L.W. (2004). Attributional style and symptoms as predictors of social function in schizophrenia. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 41, 225–232.
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Galway, T.M., & Joffe, R.T. (2001). Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 31(7), 1269–1277.
- MacQueen, G. M., Young, L. T., & Joffe, R. T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 103(3), 163–170. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00059.x
- MacQueen, G. M., Young, L. T., Robb, J. C., Marriott, M., Cooke, R. G., & Joffe, R. T. (2000). Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 101(5), 374–381. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.101005374.x
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007a). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 114–125. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x
- Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Sachdev, P. S., Ivanovski, B., Shnier, R., & Ketter, T. (2007b). Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 9(4), 345–357. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00485.x
- Malhi, G., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., & Coulston, C. (2008). A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 10(8), 943–956.
- Malloy-Diniz, L.F., Neves, F.S., Abrantes, S.S., Fuentes, D., & Corrêa, H. (2009). Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 112(1-3), 231–236.
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: An update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334–342. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Marôco, J. (2011). *Análise estatística com o SPSS Statistics*. (5ª ed.). Pêro Pinheiro.
- Marques-Teixeira, J. (2005). *Manual de avaliação da disfunção cognitiva na esquizofrenia*. Linda-a-Velha: Vale & Vale Editores, Lda.
- Marques-Teixeira, J. (2011). O Sistema Cognitivo. *Demência e outros défices cognitivos nos cuidados de saúde primários*. Linda-a-Velha: WKA, Lda.
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 37–42. doi:10.1016/j.jad.2008.10.023
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Fassi, G., Marengo, E., & Igoa, A. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, 189(3), 379–384. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.033
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E.D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), 149–56.
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Torralva, T., & Manes, F. (2010). Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychological Medicine*, 1–9. doi:10.1017/S0033291710001832
- Martínez-Arán, A. (2011). Functional remediation for bipolar disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 7(1), 112–116. doi:10.2174/1745017901107010112
- Martínez-Arán, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J. et al. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 233–239.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., et al. (2004a). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6(3), 224–232. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A. et al. (2004b). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 262–270.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S. et al. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive

- factors. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 103-113.
- Mausbach, B. T., Harvey, P. D., Pulver, A. E., Depp, C. A., Wolyniec, P. S., Thornquist, M. H., Luke, J. R., et al. (2010). Relationship of the Brief UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA-B) to multiple indicators of functioning in people with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(1), 45–55. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00787.x
- Mayer, J., Salovey, P., & Caruso, D. (2001). Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion*, 1 (3), 232-242.
- Mayer, J., Salovey, P., & Caruso, D. (2003). Measuring emotional intelligence with the MSCEIT V2.0. *Emotion*, 3, 97-105.
- McDonald, S., Flanagan, S., Martin, I., & Saunders, C. (2004). The ecological validity of TASIT: A test of social perception. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14(3), 285–302. doi:10.1080/09602010343000237
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S. & Yung, A. R. (2010). Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55(8), 486-497.
- McGorry, P. D., Purcell, R., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C. & Jackson, H. J. (2007). Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *The Medical Journal of Australia*, Suppl. 7, S40-S42.
- McGurk, S.R., & Mueser, K.T. (2004). Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: A review and heuristic model. *Schizophrenia Research*, 70, 147–173.
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., DeRosa, T. J., & Wolfe, R. (2009). Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: A randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 319-335.
- McKibbin, C.L., Brekke, J.S., Siresa, D., Jeste, D.V., & Patterson, T.L. (2004). Direct assessment of functional abilities: Relevance to persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 53–67.
- McKinnon, M. C., Cusi, A. M., & Macqueen, G. M. (2010). Impaired theory of mind performance in patients with recurrent bipolar disorder: Moderating effect of cognitive load. *Psychiatry Research*, 177(1-2), 261–262. doi:10.1016/j.psychres.2010.02.004
- McKirby, J., Sussmann, J. E. D., Hall, J., Lawrie, S. M., Johnstone, E. C., & McIntosh, A. M. (2009). Set shifting and reversal learning in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Psychological Medicine*, 39(8), 1289–1293. doi:10.1017/S0033291708004935
- McRae, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D. E., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2010). The neural bases of distraction and reappraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(2), 248–262. doi:10.1162/jocn.2009.21243
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 543–552. doi:10.1001/archpsyc.64.5.543
- Merikangas, K. R., & Peters, T. L. (2010). Update on the epidemiology of bipolar disorder. In L.N. Yatham and M. Maj (Eds.). *Bipolar disorder: Clinical and neurobiological foundations* (pp. 52-61). London, UK: John Wiley and Sons.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 264–269. doi:10.1016/j.jad.2009.08.017
- Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., & Manji, H. K. (2000). Lithium-induced increase in human brain grey matter. *The Lancet*, 356(9237), 1241-1242.
- Moore, G.J., Cortese, B.M., Glitz, D.A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J.A., Uhde, T.W., Drevets, W.C., & Manji, H.K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 699-705.
- Morice, R. (1990). Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *British Journal of Psychiatry*, 157, 50-54.
- Morris, J. S., Öhman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393(6684), 467–470. doi:10.1038/30976
- Mula, M., Trimble, M.R., Thompson, P., Sander, J.W. (2003). Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 60(7), 1104-1107.
- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2007). Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: Executive function as a core deficit. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(07), 1078–1086. doi:10.4088/JCP.v68n0715

- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2008). Neuropsychological profile in bipolar disorder: A preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 118(5), 373–381. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01245.x
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta E. (2008). Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: A 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 712-719.
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., & McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 71(2-3), 405–416. doi:10.1016/j.schres.2004.03.002
- Nelson, H. E., & Willison, J. (1991). *National Adult Reading Test (NART): Test manual* (2nd ed.). London: NFER-Windsor.
- Nolen, W. A. (2004). Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: Results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *The American Journal of Psychiatry*, 161(8), 1447–1454. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1447
- Nuechterlein, K., Green, M., Kern, R., Baade, L., Barch, D., Cohen, J., Essock, S., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. doi:doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- Ochsner, K. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 95, 242-249.
- Ochsner, K. N. (2008). The social-emotional processing stream: Five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biological Psychiatry*, 64(1), 48–61. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.024
- Ochsner, K., Beer, J., Robertson, E., Cooper, J., Gabrieli, J., Kihlstrom, J., & D'Esposito, M. (2005). The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *Neuroimage*, 28(4), 797–814.
- Olincy, A., & Martin, L. (2005). Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 43-49.
- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7 Suppl 5, 43–52. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00254.x
- Olsson, A., & Ochsner, K. N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(2), 65–71. doi:10.1016/j.tics.2007.11.010
- Onken, S.J., Craig, C.M., Ridgway, P., Ralph, R.O., & Cook, J.A. (2007). An analysis of the definitions and elements of recovery: A review of the literature. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 31, 9-22.
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complex: Contribution a l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.
- Pachet, A. K., & Wisniewski, A. M. (2003). The effects of lithium on cognition: An updated review. *Psychopharmacology*, 170(3), 225-234.
- Park, S. (1997). Association of an oculomotor delayed response task and the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenic patients. *International Journal of Psychophysiology*, 27(2), 147-151.
- Paterniti, S., Dufouil, C., & Alperovitch, A. (2002). Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: The epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 285-293.
- Patterson, T. L., Goldman, S., McKibbin, C. L., Hughs, T., & Jeste, D. V. (2001). UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 235–245.
- Pearlson, G.D., Wong, D.F., Tune, L.E., Ross, C.A., Chase, G.A., Links, J.M., Dannals, R.F. et al. (1995). In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 471-477.
- Pelphrey, K. A., Morris, J. P., & McCarthy, G. (2004). Grasping the intentions of others: The perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(10), 1706–1716. doi:10.1162/0898929042947900
- Roberts, D. L. & Penn, D. (2009). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Research*, 166(2-3), 141-147.
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: An overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 408–411. doi:10.1093/schbul/sbn014
- Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., DelBello, M. P., Bowden, C. L., et al. (2004). Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder

- (STEP-BD). *Biological Psychiatry*, 55(9), 875–881. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.022
- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Miklowitz, D. J., Hay, A., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., & Sachs, G. S. (2010). Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: Results from the STEP-BD study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3), 296–303. doi:10.4088/JCP.09m05514yel
- Peterson, C., Semmel, A., Baeyer, C., Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Seligman, M. E. P. (1982). The Attributional Style Questionnaire. *Cognitive Therapy and Research*, 6(3), 287–299. doi:10.1007/BF01173577
- Phan, K. L., Wager, T. D., & Taylor, S. F. (2004). Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS spectrums*, 9(4), 258–266.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331–348. doi:10.1006/nimg.2002.1087
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54(5), 504–514. doi:10.1016/S0006-3223(03)00168-9
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 833–857. doi:10.1038/mp.2008.65
- Pinkham, A.E., Hopfinger, J.B., Pelphrey, K.A., Pivenc, J., & Penn, D.L. (2008). Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 99, 164–175.
- Pizzagalli, D.A., Goetz, E., Ostacher, M., Iosifescu, D.V., & Perlis, R.H. (2008). Euthymic patients with bipolar disorder show decreased reward learning in a probabilistic reward task. *Biological Psychiatry*, 64(2), 162–168.
- Pope, M., Dudley, R., & Scott, J. (2007). Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 38–44.
- Potash, J.B. (2006). Carving chaos: Genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harvard Review of Psychiatry*, 14, 47–63.
- Potash, J.B., Willour, V.L., Chiu, Y.F., Simpson, S.G., MacKinnon, D.F., Pearlson, G.D., DePaulo, J.R. Jr et al. (2001). The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1258–1264.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind. *Behavioral and Brain Sciences*, 1, 515–526.
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2007). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56–72.
- Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, 72, 209–226.
- Rankin, K. P., Kramer, J. H., & Miller, B. L. (2005). Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(1), 28–36.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., et al. (2002). A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159(12), 2027–2035.
- Reinares, M., Martínez-Arán, A., Colom, F., Benabarre, A., Salamero, M., & Vieta, E. (2000). Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 28, 231–238
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276.
- Rey, A. (1964a). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286–340.
- Rey, A. (1964b). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rey, A. (1988). *Teste de Cópia de Figuras Complexas: Manual*. Lisboa: CEGOC-TEA, Lda.
- Rizzolatti, G., & Fabbri-Destro, M. (2008). The mirror system and its role in social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 179–184. doi:10.1016/j.conb.2008.08.001
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Sahakian, B.J., McInness, L., & Rabbit, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 5, 266–281.
- Robinson, L. J., & Ferrier, I. N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A

- systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8(2), 103–116. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x
- Robinson, J.L., Monkul, E.S., Tordesillas-Gutiérrez, D., Franklin, C., Bearden, C.E., Fox, P.T., & Glahn, D.C. (2008). Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: Evidence for prefrontal hyperactivation. *Psychiatry Research*, 164, 106–113. doi:10.1016/j.psychres.2007.12.004
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 105–115. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016
- Rocca, C. C. de A., Heuvel, E. V. D., Caetano, S. C., & Lafer, B. (2009). Facial emotion recognition in bipolar disorder: A critical review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(2), 171–180.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M. et al. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3, 5.
- Rosenthal, R., Hall, J., DiMatteo, M., & Rogers, P. (1979). *Sensitivity to nonverbal communication: The PONS test*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome, Jr. E.D., & Beck, L.H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 20, 343-350.
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 30(5), 1025–1036.
- Sabatelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., Beck, S., et al. (2011). Emotional perception: Meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*, 54(3), 2524–2533. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.011
- Sabb, F. W., Bearden, C. E., Glahn, D. C., Parker, D. S., Freimer, N., & Bilder, R. M. (2008). A collaborative knowledge base for cognitive phenomics. *Molecular Psychiatry*, 13(4), 350–360. doi:10.1038/sj.mp.4002124
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 125(4), 266–280. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01808.x
- Sassi, R.B., Nicoletti, M., Brambilla, P., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., Keshavan, M.S. et al. (2002). Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neuroscience Letters*, 329(2), 243-245.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: A critical opinion. *Bipolar Disorders*, 7, 216-235.
- Savitz, J., Van Der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. (2009). Neuropsychological status of bipolar I disorder: Impact of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 243–251. doi:10.1192/bjp.bp.108.052001
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporoparietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19(4), 1835–1842.
- Saxe, R., Moran, J. M., Scholz, J., & Gabrieli, J. (2006). Overlapping and non-overlapping brain regions for theory of mind and self reflection in individual subjects. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(3), 229–234. doi:10.1093/scan/nsl034
- Schenkel, L. S., Marlow-O'Connor, M., Moss, M., Sweeney, J. A., & Pavuluri, M. N. (2008). Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 38(6), 791–800. doi:10.1017/S0033291707002541
- Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: Reversal of fear in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 28(45), 11517–11525. doi:10.1523/JNEUROSCI.2265-08.2008
- Schloesser, R. J., Huang, J., Klein, P. S., & Manji, H. K. (2008). Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 110–133. doi:10.1038/sj.npp.1301575
- Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 139–147. doi:10.1016/j.conb.2004.03.017
- Schürhoff F, Szöke A, Méary A, Bellivier F, Rouillon F, Pauls D, Leboyer M. (2003). Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1313-1319.
- Selva, G., Salazar, J., Balanzá-Martínez, V., Martínez-Arán, A., Rubio, C., Daban, C., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R. (2007). Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *Journal of Psychiatric Research*, 41, 265-272.

- Senju, A., & Johnson, M. (2009). The eye contact effect: mechanisms and development. *Trends in Cognitive Sciences, 13*(3), 127-134.
- Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., Olmez, S., Tugcu, H., Oncu, B., & Atbasoglu, E.C. (2007). Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disorders, 9* Suppl, 1, 36-44.
- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K.H., Green, M.F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 163*, 448-454.
- Seymour, B., Singer, T., & Dolan, R. (2007). The neurobiology of punishment. *Nature Reviews Neuroscience, 8*(4), 300-311. doi:10.1038/nrn2119
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences, 298*, 199-209.
- Shamay-Tsoory, S., Harari, H., Szepsenwol, O., & Levkovitz, Y. (2009). Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 21*(1), 59-67. doi:10.1176/appi.neuropsych.21.1.59
- Silverstein, S. M., & Bellack, A. S. (2008). A scientific agenda for the concept of recovery as it applies to schizophrenia. *Clinical Psychology Review, 28*(7), 1108-1124. doi:10.1016/j.cpr.2008.03.004
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Jonsdottir, H., et al. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin, 37*(1), 73-83. doi:10.1093/schbul/sbp034
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Ueland, T., Romm, K. L., Hellvin, T., Melle, I., et al. (2010). Psychosocial function in schizophrenia and bipolar disorder: Relationship to neurocognition and clinical symptoms. *Journal of the International Neuropsychological Society, 16*(5), 771-783. doi:10.1017/S1355617710000573
- Singer, T. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science, 303*(5661), 1157-1162. doi:10.1126/science.1093535
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences, 13*(8), 334-340. doi:10.1016/j.tics.2009.05.001
- Singer, T., & Frith, C. (2005). The painful side of empathy. *Nature Neuroscience, 8*(7), 845-846. doi:10.1038/nn0705-845
- Slade, M. (2009). *Personal recovery and mental illness: A guide for mental health professionals*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Smith, D.J., Muir, W.J., & Blackwood, D.H.R. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders, 8*, 40-46.
- Spree, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry, 191*, 5-13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry, 60*(4), 329-336.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry, 21*(4), 336-356. doi:10.1080/09540260902962149
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Althuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., DelBello, M. P., et al. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disorders, 14*(4), 313-325. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*, 643-661.
- Surguladze, S. A., Marshall, N., Schulze, K., Hall, M.-H., Walshe, M., Bramon, E., Phillips, M. L., et al. (2010). Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Neuroimage, 53*(1), 58-64. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.069
- Szoke, A., Meary, A., Trandafir, A., Bellivier, F., Roy, I., Schurhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder. *European Psychiatry, 23*(1), 20-25. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.10.006
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martinez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salazar-Fraile,

- J., Selva-Vera, G., Rubio, C., et al. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders, 109*(3), 286–299. doi:10.1016/j.jad.2007.12.234
- Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry, 186*, 32–40. doi:10.1192/bjp.186.1.32
- Tohen, M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry, 157*(2), 220–228. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.220
- Tohen, M. (2003). The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of recovery and first recurrence. *The American Journal of Psychiatry, 160*(12), 2099–2107. doi:10.1176/appi.ajp.160.12.2099
- Tohen, M., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., Zarate, C. A., & Vagge, L. M. (1998). The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: A review. *Harvard review of Psychiatry, 6*(3), 133-141.
- Tohen, M., Waternaux, C. M., & Tsuang, M. T. (1990). Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of General Psychiatry, 47*(12), 1106–1111.
- Tonnelli, H.A. (2009). Processamento cognitivo “Teoria da Mente” no Transtorno Bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 31*(4), 369-374.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Bonnin, C. del M., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A.R. et al. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 73*(7), e899-905.
- Torres, I.J., DeFreitas, C.M., DeFreitas, V.G., Bond, D.J., Kunz, M., Honer, W.G., Lam, R.W. et al. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological Medicine, 41*(5), 971-982.
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum, 434*, 17–26. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x
- Torres, I.J., DeFreitas, C.M., & Yatham, L.N. (2008). Cognition and functional outcome in bipolar disorder. In J.F. Goldberg & K.E. Burdick (Eds.). *Cognitive dysfunction in bipolar disorder. A guide for clinicians* (pp. 217-234). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Torres, I. J. & Malhi, G. S. (2010). Neurocognition in bipolar disorder. In L.N. Yatham and M. Maj (Eds.) *Bipolar disorder: Clinical and neurobiological foundations* (pp. 69-82). London, UK: John Wiley and Sons.
- Townsend, J., & Altshuler, L. L. (2012). Emotion processing and regulation in bipolar disorder: A review. *Bipolar Disorders, 14*(4), 326–339. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01021.x
- Tsaltas, E., Kontis, D., Boulougouris, V., & Papadimitriou, G. N. (2009). Lithium and cognitive enhancement: Leave it or take it? *Psychopharmacology, 202*(1-3), 457–476. doi:10.1007/s00213-008-1311-8
- Tsuang, M.T., Woolson, R., & Fleming, J.A. (1979). Long-term outcome of major psychoses: I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Archives of General Psychiatry, 36*, 1295-1301.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Archives of General Psychiatry, 55*(1), 41–46.
- Van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet, 374*(9690), 635–645. doi:10.1016/S0140-6736(09)60995-8
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping, 30*(3), 829–858. doi:10.1002/hbm.20547
- Varga, M., Magnusson, A., Flekkøy, K., Rønneberg, U., & Opjordsmoen, S. (2006). Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *Journal of Affective Disorders, 91*(1), 1–9. doi:10.1016/j.jad.2005.09.002
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birkenæs, A. B., Engh, J. A., Jónsdóttir, H., et al. (2007). The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum, 116*(4), 263–270. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00991.x
- Vaskinn, A., Sundet, K., Simonsen, C., Hellvin, T., Melle, I., & Andreassen, O. A. (2011). Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology, 25*(4), 499–510. doi:10.1037/a0022677

- Vauth, R., Rusch, N., Wirtz, M., & Corrigan, P.W. (2004). Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research, 128*, 155–165.
- Venn, H. R., Gray, J. M., Montagne, B., Murray, L. K., Michael Burt, D., Frigerio, E., Perrett, D. I., et al. (2004). Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 6*(4), 286–293. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00121.x
- Vieira-Dias, V., Balanzá-Martínez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., & Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: A critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum, in press* doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x
- Vieta, E., Cieza, A., Stucki, G., Chatterji, S., Nieto, M., Sánchez-Moreno, J., Jaeger, J. et al. (2007). Developing core sets for persons with bipolar disorder based on the International Classification of Functioning, disability and Health. *Bipolar Disorders, 9*, 16-24.
- Vieta, E., Reinares, M., & Rosa, A. R. (2010). Staging bipolar disorder. *Neurotoxicity Research, 19*(2), 279-285. doi:10.1007/s12640-010-9197-8
- Völlm, B. A., Taylor, A. N. W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J. F. W., et al. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage, 29*(1), 90–98. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.022
- Vorhold, V. (2008). The neuronal substrate of risky choice: An insight into the contributions of neuroimaging to the understanding of theories on decision making under risk. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1128*, 41–52. doi:10.1196/annals.1399.006
- Wechsler, D. (1945). A standardised memory scale for clinical use. *Journal of Psychology, 19*, 87-95.
- Wechsler, D. (1955). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R) Manual*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale – Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale – Third Edition*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008b). *Escala de Memória de Wechsler – III (WMS-III) Manual*. Lisboa: Cegoc.
- Wechsler, D. (2009b). *Wechsler Memory Scale – Fourth Edition*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale – III (WAIS-III) Manual*. New York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008a). *Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos – III (WAIS-III) Manual*. Lisboa: Cegoc.
- Wechsler, D. (2009a). *Wechsler Adult Intelligence Scale – IV (WAIS-IV) Manual*. New York: Psychological Corporation.
- Weiss, R.D., Ostacher, M.J., Otto, M.W., Calabrese, J.R., Fossey, M., Wisniewski, S.R., Bowden, C.L., et al. (2005). Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *Journal of Clinical Psychiatry, 66*(6), 730-735.
- Wessa, M., & Linke, J. (2009). Emotional processing in bipolar disorder: Behavioural and neuroimaging findings. *International Review of Psychiatry, 21*(4), 357–367. doi:10.1080/09540260902962156
- Whalley, H. C., Pappmeyer, M., Sprooten, E., Lawrie, S. M., Sussmann, J. E., & McIntosh, A. M. (2012). Review of functional magnetic resonance imaging studies comparing bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders, 14*(4), 411–431. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01016.x
- Wingo, A. P., Baldessarini, R. J., Holtzheimer, P. E., & Harvey, P. D. (2010). Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders, 12*(3), 319–326. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x
- Wolf, F., Brüne, M., & Assion, H.-J. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 12*(6), 657–666.
- World Health Organization. (2000). *WHODAS-II. Training manual: A guide to administration*.
- Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., Burdick, K. E., et al. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders, 12*(4), 351–363. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x
- Yechiam, E., Hayden, E. P., Bodkins, M., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2008). Decision making in bipolar disorder: A cognitive modeling approach. *Psychiatry Research, 161*(2), 142–152. doi:10.1016/j.psychres.2007.07.001

- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., & Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, *133*, 429-435.
- Yucel, K., McKinnon, M.C., Taylor, V.H., Macdonald, K., Alda, M., Young, L.T., & MacQueen, G.M. (2007). Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*, *195*, 357-367.
- Zalla, T., Joyce, C., Szoke, A., Schurhoff, F., Pillon, B., Komano, O., Perez-Diaz, F., et al. (2004). Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, *121*(3), 207–217.
- Zarate, C. A., Jr, Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000). Functional Impairment and Cognition in Bipolar Disorder. *Psychiatric Quarterly*, *71*(4), 309–329. doi:10.1023/A:1004632206684
- Zubieta, J.K., Huguelet, P., O'Neil, R.L., & Giordani, B.J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, *102*(1), 9-20.



**Avaliação Neuropsicológica na Perturbação Bipolar:
Neurocognição, Cognição Social e Funcionamento em Doentes Bipolares Eutímicos.**

