

Desempenho Neuropsicológico de Adolescentes com Transtorno de Humor Bipolar

Neuropsychological Performance in Adolescents with Bipolar Disorder

Roberta Paula Schell Coelho^I

Luis Eduardo Wearick-Silva^I

Saulo Gantes Tractenberg^I

Cristian Zeni^{II}

Silzá Tramontina^{II}

Rodrigo Grassi-Oliveira^I

Resumo

Recentes achados no campo da neuropsicologia apontam para possíveis prejuízos neurocognitivos associados ao Transtorno Bipolar (TB) em crianças e adolescentes. O presente estudo buscou avaliar o funcionamento cognitivo de adolescentes com TB. Participaram dele 23 adolescentes diagnosticados com TB e 20 adolescentes controles. Utilizou-se uma bateria neuropsicológica e clínica para avaliar as múltiplas funções. Os grupos apresentaram desempenho similar nas tarefas neurocognitivas, entretanto, evidenciou-se prejuízos relacionados à memória de trabalho visuo-espacial, planejamento e tomada de decisão. A identificação precoce de prejuízos neurocognitivos pode ser um fator determinante para minimizar o impacto de tais prejuízos no funcionamento global de crianças e adolescentes. Além disso, possibilita maior eficácia das estratégias de intervenção e prevenção de recaídas nestes indivíduos.

Palavras-chave: Neuropsicologia; adolescentes; transtorno bipolar; função executiva; memória.

Abstract

Recent researches in neuropsychology indicate neurocognitive impairments in children and adolescent with Bipolar Disorder (BD). This study aims to assess the cognitive functioning of adolescents diagnosed with BD. In this, 23 adolescents with BD and 20 healthy controls were enrolled. A clinical and neuropsychological battery was used to assess multiple functions and conditions of the participants. Both groups showed similar performance in the neurocognitive tasks, however, there were evidences of impairments related to visual working memory, planning and decision making. The early identification of neurocognitive impairments could be the key for minimize the impact of these deficits in the global functioning of children and adolescents. Besides, early identification increases efficacy of strategies of prevention of relapse in those individuals.

Keywords: Neuropsychology; adolescents; bipolar disorder; executive function; memory.

^IGrupo Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), Brasil

^{II}Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), Brasil

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno heterogêneo no que se refere à etiologia, apresentações clínicas e, também, em relação à resposta aos tratamentos (Brietzke, Mansur, Soczynska, Powell & McIntyre, 2012). Estudos têm demonstrado que ele está associado a altas taxa de suicídio; dificuldades sociais; repetência escolar; agressão; comportamentos de risco, tais como promiscuidade sexual e abuso de substâncias; altas taxas de recorrência e baixas taxas de recuperação (Dickstein et al., 2004; Wilens et al., 2003). Além disso, evidências apontam para a existência de prejuízos neurocognitivos associados ao quadro do transtorno. Martínez-Arán et al. (2004), por exemplo, observou que pacientes com TB, independente do seu quadro clínico (depressivo, maníaco ou eutímico) apresentaram disfunção cognitiva em tarefas de memória verbal e funções

executivas quando comparados a indivíduos controles sem TB. Do mesmo modo, outro estudo mostrou que indivíduos portadores do transtorno apresentam diversos prejuízos cognitivos em diferentes tarefas, entre elas a atenção, fluência verbal, funções executivas e memória (Martínez-Arán et al., 2000; Zubietta, Huguelet, O'Neil & Giordani, 2001).

Apesar de diversos estudos demonstrarem os prejuízos cognitivos que um indivíduo com TB pode apresentar durante a fase adulta, somente alguns deles atentaram para a importância de investigar o seu impacto durante a infância e adolescência em indivíduos acometidos por este transtorno. Em uma revisão, Horn, Roessner e Holtmann (2011) compilaram uma série de pesquisas que visavam investigar os prejuízos cognitivos em indivíduos com menos de 18 anos portadores de TB. Os dados mais

consistentes encontrados dizem respeito a um prejuízo na memória verbal, enquanto outros trabalhos apontaram para prejuízo também na memória de trabalho, porém, a maioria dos dados não converge para uma replicabilidade (Bearden, Hoffman & Cannon, 2001; Doyle et al., 2005; Henin et al., 2007; Pavuluri, O'Connor, Harral, Moss & Sweeney, 2006). Se há de fato prejuízo cognitivo, discute-se a importância da investigação e identificação precoce deles como forma de minimizar o impacto durante as fases do desenvolvimento infantil, especialmente aqueles relacionados ao desempenho acadêmico destes indivíduos (Pavuluri et al., 2006). Por outro lado, ainda que alguns domínios neurocognitivos apresentem funcionamento prejudicado em decorrência do TB, alguns estudos não demonstram diferenças entre grupos clínicos e controles em diversas funções cognitivas (para revisão, Ver Horn et al., 2011). Uma das hipóteses para tais divergências se refere aos diferentes delineamentos observados nestas pesquisas, dificultando a compilação dos resultados e posterior comparação (Joseph, Frazier, Youngstrom & Soares, 2008).

Como no Brasil são raras as pesquisas com crianças e adolescentes diagnosticadas com TB, o objetivo do presente estudo é avaliar o funcionamento cognitivo, especialmente as funções executivas (capacidade de resolução de problemas, planejamento, atenção sustentada, resistência à interferência e flexibilidade cognitiva) e a memória visuo-espacial (capacidade de manter e manipular a informação referente aos objetos e as relações espaciais) de adolescentes portadores de TB em relação a controles saudáveis.

Método

Este é um estudo transversal controlado comparativo entre grupos de adolescentes com TB e um grupo controle sem transtorno psiquiátrico.

Amostra

Participaram desta pesquisa 23 adolescentes com TB selecionados por conveniência em um ambulatório específico para TB na infância e adolescência de um hospital público de Porto Alegre e 20 adolescentes controles sem transtorno psiquiátrico, selecionados por conveniência em uma Unidade Básica de Saúde da mesma região. Todos adolescentes tinham idade entre 10 e 17 anos e eram

de ambos os sexos. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão para o grupo clínico: QI abaixo de 70 e presença de diagnóstico de Transtorno Global do Desenvolvimento, esquizofrenia, dependência ou abuso de substâncias. Já para o grupo controle, os critérios foram: QI abaixo de 70 e presença de transtorno psiquiátrico.

Todos os participantes convidados e seus responsáveis que concordaram em colaborar com este estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A investigação foi aprovada pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Instrumentos Clínicos

Os instrumentos clínicos foram aplicados por psiquiatras da infância e adolescência treinados e experientes na avaliação de TB, em um encontro específico.

Para a investigação de diagnósticos psiquiátricos de crianças e adolescentes foi utilizada a K-SADS-E (*Kiddie – Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Epidemiologic Version*). Esse instrumento se fundamenta nos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR e é indicado para a faixa etária entre 6 e 18 anos (Orvaschel, 1985).

Para a avaliação da impressão global do clínico sobre o impacto da doença, utilizou-se a *Clinical Global Impression* (CGI), uma escala de sete pontos que avalia a gravidade global da doença, sendo os extremos 1 (normal ou ausência de sintomas) e 7 pontos (sintomas extremamente graves ou desempenho completamente comprometido) (Guy & Bonato, 1970). Esta escala foi respondida pelo psiquiatra que acompanhou o participante.

A *Children Global Assessment Scale* (CGAS) foi utilizada para melhor caracterizar o impacto do transtorno sobre o funcionamento/comportamento em diferentes âmbitos da vida do indivíduo (casa, amigos, escola), fornecendo uma graduação em relação aos prejuízos durante as duas semanas anteriores. Os escores da escala abrangem valores de 1 (indicando uma criança gravemente comprometida) a 100, sendo que quanto maior o valor, melhor classificado o funcionamento do participante (Shaffer et al., 1983).

Para a avaliação da presença e gravidade dos sintomas depressivos foi utilizado a *Children Depressive Rating Scale Revised* (CDRS-R) (Poznanski, Freeman & Mokros, 1985). Os sintomas de mania foram avaliados por meio da *Young Mania Rating Scale*

(YMRS), escala que verifica a gravidade dos sintomas maníacos na última semana e é preenchida pelo clínico após observação e entrevista clínica (Young, Biggs, Ziegler & Meyer, 1978).

Instrumentos Neuropsicológicos

Os instrumentos neuropsicológicos foram aplicadas por psicólogo treinado e experiente na avaliação referida e em um segundo encontro.

Para avaliar o potencial estimado de inteligência foram aplicados dois subtestes da Escala de Inteligência Weschsler (WISC-III), vocabulário e cubos (Wechsler, 1991).

O *Continuous Performance Test II – Version V* (Conners, 2004), tarefa viso-motora (computadorizada) que requer a discriminação entre a letra 'x' e as demais, foi utilizado para avaliar a atenção seletiva. Os escores de omissão, comissão de erros, tempo de reação e perseveração também foram utilizados para mensurar a distração, tempo de reação e impulsividade frente à tarefa (Homack & Riccio, 2006).

O *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) foi utilizado para avaliar a flexibilidade cognitiva para a resolução de problemas. Nesta tarefa, os participantes são solicitados a fazer associações entre uma carta estímulo com outra dentre quatro cartas-referência. O princípio da relação não estava explícito, e os participantes deveriam abstrair e determinar qual o princípio utilizado de acordo com um *feedback* ("certo" ou "errado") dado para a tentativa anterior (Cunha et al., 2005; Psychological Assessment Resources, 2003).

Para avaliar a atenção visual, a flexibilidade cognitiva e o controle inibitório foram utilizados o *Trail Making Test* (TMT) parte A e B (Chan, Shum, Touloupoulou & Chen, 2008). A primeira requer o desenho de linhas conectando uma série de números dispostos em círculos e ao acaso, envolvendo processo de verificação visual simples. Já na Parte B, a pessoa deve ligar números e letras dentro de círculos em sequências alternadas (número-letra, letra-número), em ordem crescente. O critério de correção utilizado foi o tempo (em segundos), sendo que quanto maior o tempo necessário para concluir cada parte, pior o desempenho do sujeito (Tombaugh, 2004; Lezak, 1995).

A Janela Digital pertencente à *Wide Range Achievement Memory and Language – WRAML II*

(Sheslow & Adams, 1990) foi utilizada para avaliar a memória visuo-espacial. Essa tarefa consiste em mostrar ao examinando um painel com orifícios numerados, mas cuja numeração fica visível apenas para o examinador, que mostra ao examinando uma sequência através desses orifícios pedindo que ele memorize visualmente e, logo após, a repita. A tarefa possui 28 sequências, iniciando com 2 elementos e gradativamente aumentando até 9 elementos, e era interrompida após o examinando errar três sequências consecutivas.

Análise Estatística

Os dados foram organizados em um banco de dados e analisados por meio do programa SPSS for Windows 19.0. A distribuição das variáveis foi descrita como mediana e interquartil, já que os dados se mostraram não-paramétricos. Todas as análises foram realizadas pelo teste Mann-Whitney U. Em todas elas foram adotados os valores de α como 0,05 e de β como 0,20.

Resultados

Os grupos se mostraram homogêneos quanto à idade, sexo, QI, escolaridade, etnia e nível socioeconômico (Tabela 1).

Com relação às médias de escores obtidas nas escalas de funcionamentos global e sintomas de humor, observa-se que os adolescentes com TB apresentam funcionamento global prejudicado em comparação aos controles saudáveis. Além disso, houve diferenças significativas nos escores referentes aos sintomas maníacos e depressivos (Tabela 1).

No que diz respeito ao desempenho cognitivo nas tarefas neuropsicológicas se verifica que ambos os grupos obtiveram desempenhos similares na maioria das tarefas. Entretanto, os adolescentes com TB alcançaram escores superiores ao grupo controle no número de acertos do subteste vocabulário do WISC-III, o qual é uma medida de inteligência. Apesar disso, no que se refere aos acertos nas tarefas de memória visuo-espacial (janelas digitais) e flexibilidade cognitiva (WCST – *Failure to Maintain Set* FMS), o grupo com TB apresentou desempenho significativamente inferior em comparação aos controles saudáveis (Tabela 2).

Tabela 1. *Dados demográficos e clínicos*

	Bipolares (n=23)	Controles (n=20)	Estatística	GL	Valor p
Idade em anos (DP)	13,30 (1,98)	13,70 (2,38)	U=208,00	–	0,58
Sexo (% feminino)	43,47	70	$\chi^2=3,05$	1	0,08
Etnia (% caucasianos)	82,60	85	$\chi^2=0,90$	2	0,63
Escolaridade em anos (DP)	6,0 (1,8)	6,8 (2,4)	$t=1,27$	41	0,21
TDAH (%)	13 (61,9)	0 (0)	$\chi^2=18,12$	1	0,00
QI (DP)	100,80 (10,7)	91,71 (14,8)	U=224,5	–	0,89
CGI M (DP)	4,45 (1,18)	1,0 (0)	$t=-13,03$	40	0,00
CGAS M (DP)	46,52 (12,85)	90,70 (3,77)	$t=14,77$	39	0,00
YMRS M (DP)	19,78 (14,45)	0 (0)	$t=-6,12$	41	0,00
CDRS M (DP)	43,00 (16,27)	17,60 (0,94)	$t=-6,95$	41	0,00

GL: grau de liberdade, $p < 0,05$; DP: desvio padrão; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; QI: quociente de inteligência; CGI: *Clinical Global Impression*; CGAS: *Children Global Assessment Scale*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*; CDRS: *Children Depressive Rating Scale*; U: Teste de Mann-Whitney; χ^2 : qui-quadrado; t : teste t de Student

Tabela 2. *Comparação das medianas nas Tarefas Neuropsicológicas entre grupos*

	Bipolares Mediana (mín–máx)	Controles Mediana (mín–máx)	Estatística	Valor p
QI estimado	100,80 (80–112)	91,71 (82–130)	U=143,00	0,97
WISC-III – Vocabulário	29,40 (15–41)	24,00 (15–36)	U=85,00	0,04
WISC-III – Cubos	40,00 (24–64)	46 (27–69)	U=113,00	0,28
TMT-A (seg)	30,8 (12–55)	28,00 (13–41)	U=126,00	0,55
TMT-B (seg)	47,50 (21–135)	43,50 (24–79)	U=121,50	0,43
Janelas digitais	12,71 (7–18)	14,60 (11–21)	U=82,50	0,03
WCST – Acertos	92,00 (47–106)	87 (46–105)	U=132,50	0,69
WCST – Perseveração	23,00 (9–69)	25,5 (12–48)	U=111,50	0,26
WCST – Erros perseverativos	21,00 (9–56)	21,66 (11–44)	U=129,00	0,60
WCST – Erros não-perseverativos	17,25 (11–52)	21,00 (10–56)	U=133,00	0,72
WCST – Categorias	4,33 (2–7)	4,66 (1–9)	U=128,00	0,57
WCST – FMS	2,28 (0–7)	1,18 (0–5)	U=81,50	0,02
WCST – <i>Trials</i> para 1ª categoria	13,71 (11–35)	15,66 (10–36)	U=132,50	0,68
CPT – Omissões	4,08 (0–15,74)	2,79 (0,31–12,69)	U=106,00	0,18
CPT – Comissões	1,13 (19,44–80)	48,61 (13,89–86,11)	U=121,50	0,43
CPT – Tempo de reação (ms)	436,37 (347,31–648,26)	408,43 (293,04–514,23)	U=109,00	0,22
CPT – Perseveração	5,4 (0–32)	1,71 (0–7)	U=93,50	0,07

QI: quociente de inteligência; WISC-III: Escala de Inteligência de Wechsler; TMT: *Trail Making Test*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; FMS: Falha em manter o *set*; CPT: *Continuous Performance Test II – V.5*; U: Teste de Mann-Whitney

Discussão

O presente estudo se propôs a avaliar o funcionamento cognitivo em uma amostra de adolescentes diagnosticados com TB e a compará-lo a um grupo de adolescentes saudáveis. Tendo em vista que os prejuízos neurocognitivos decorrentes de um transtorno na infância e adolescência ainda não

estão bem estabelecidos na literatura, nossos achados visam colaborar com o desenvolvimento científico de estudos no campo da neuropsicologia, sobretudo com adolescentes com TB, possibilitando a identificação precoce dos prejuízos gerados e, desta forma, propondo intervenções a fim de minimizar os danos.

Apesar de ambos os grupos obterem desempenho similar nas tarefas neuropsicológicas, observam-se

possíveis déficits relacionados à memória visuo-espacial. Tais dados se assemelham aos de estudos anteriores que também demonstraram prejuízos nesta modalidade cognitiva (Olvera, Semrud-Clikeman, Pliszka & O'Donnell, 2005). Todavia, nossos dados contrastam com os de Doyle et al. (2005), que avaliaram 57 jovens com TB e 46 controles saudáveis e demonstraram prejuízos relacionados, como atenção, memória de trabalho e velocidade de processamento (Doyle et al., 2005). No que se refere aos resultados relacionados às funções executivas, o grupo com TB apresentou déficits ligados à flexibilidade cognitiva. Concomitante com estes achados, diversos estudos consolidam a existência de déficits relacionados às funções executivas em crianças e adolescentes com TB (Dickstein et al., 2007; Dickstein et al., 2004; Henin et al., 2007). Apesar das evidências apontarem para um funcionamento prejudicado nestes indivíduos nos domínios executivos (Borkowska & Rybakowski, 2001), há evidências que não indicam para tais prejuízos, corroborando os achados do presente estudo. Por exemplo: em um estudo longitudinal, com *follow-up* de três anos, avaliaram-se diferentes domínios cognitivos, incluindo funções executivas, percepção visual, atenção e memória, em um grupo de 26 jovens com TB e 14 controles, em 2 momentos (*baseline* e após 3 anos de seguimento). Os resultados indicaram que o processo de desenvolvimento cognitivo dos indivíduos com TB se apresentou similar aos indivíduos sem TB, observando-se apenas prejuízos significativos relacionados à atenção, memória e percepção visual, e não no que se refere aos domínios executivos (Pavuluri, West, Hill, Jindal & Sweeney, 2009).

O fato de os adolescentes com TB apresentarem resultado superior no subteste Vocabulário é intrigante, pois há evidências da literatura apontando para prejuízos no QI de pacientes com o transtorno (Doyle et al., 2005; McCarthy et al., 2005). Entretanto, um recente estudo apontou associação entre um elevado desempenho escolar e maior risco para desenvolver o TB (MacCabe et al., 2010), assim como resultados elevados em subtestes de matemática apontam para a mesma associação (Tiihonen et al., 2005). Zammit et al. (2004) complementam com seu trabalho que o QI reduzido não caracteriza maior risco para o desenvolvimento do TB. Nesse sentido, é importante ressaltar que no maior estudo longitudinal já publicado sobre a relação deste tipo de transtorno e a inteligência, com mais de um milhão

de participantes, encontrou-se relação em forma de U invertido: são os extremos de baixa e alta inteligência, particularmente alta inteligência verbal, que conferem risco para TB (Gale et al., 2013).

Uma das limitações presentes nos estudos de neuropsicologia e TB diz respeito à identificação do tempo decorrido desde o diagnóstico, uma vez que este pode ser um fator interferente no impacto dos prejuízos, pois os indivíduos que apresentam o transtorno de forma precoce podem registrar impacto maior em suas funções neurocognitivas. Outra questão que deve ser levada em consideração é a diferença de gênero, tendo em vista que evidências apontam para uma possível interferência desta variável, principalmente em tarefas de memória (Carrus et al., 2010). Porém, nosso tamanho amostral não nos permitiu testar esta hipótese. Por fim, a investigação do uso de medicação pelos adolescentes deve ser levada em conta em estudos futuros, fornecendo melhor controle sobre a influência deles na realização das tarefas. O fato dos autores não controlarem possíveis diferenças entre estados de humor nas crianças avaliadas também é uma das limitações desta pesquisa. Entretanto, sabe-se que o estabelecimento de estados específicos de humor durante a infância pode ser difuso, em diversos casos apresentando-se de forma atípica (Leibenluft, 2011). Além disso, os dados devem ser interpretados com cuidado, e ser levada em consideração a alta taxa de comorbidade com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) nas crianças com TB. A presença do TDAH poderia explicar os resultados neurocognitivos, tendo em vista que ele resulta em prejuízos cognitivos nestes indivíduos (Seidman, 2006).

Os achados citados evidenciam a importância do diagnóstico precoce do TB e do acompanhamento adequado, tendo em vista que indivíduos com o transtorno seguem apresentando diversos prejuízos neurocognitivos na vida adulta (Pavuluri et al., 2009). Assim, reforça-se a hipótese da neuroprogressão associada ao transtorno, já que se observam déficits em diversas habilidades cognitivas em adultos jovens (Smith, Muir & Blackwood, 2006), bem como em adultos de meia idade e idosos (Depp et al., 2007). Contudo, estudos longitudinais que acompanhem crianças com TB ao longo do desenvolvimento devem ser realizados a fim de obter evidências para hipótese da neuroprogressão do transtorno em populações desta faixa etária. Por fim, a abordagem deste estudo enaltece a necessidade da identificação precoce e intervenção no curso do TB com o intuito de minimizar os possíveis impactos destes prejuízos ao longo da vida.

Referências

- Bearden, C. E., Hoffman, K. M., & Cannon, T. D. (2001). The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: A critical review. *Bipolar Disord*, 3(3), 106-150.
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord*, 3(2), 88-94.
- Brietzke, E., Mansur, R. B., Soczynska, J., Powell, A. M., & McIntyre, R. S. (2012). A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(1), 1-8.
- Carrus, D., Christodoulou, T., Hadjulis, M., Haldane, M., Galea, A., Koukopoulos, A., Kumari, V., & Frangou, S. (2010). Gender differences in immediate memory in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 40(8), 1349-1355.
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201-216.
- Conners, C. K. (2004). *Conners' Continuous Performance Test II (CPT II V. 5) – Profile Report*. Toronto: MHS.
- Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., & Prieb, R. G. (2005). Wisconsin de classificação de cartas – WCST. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Depp, C. A., Moore, D. J., Sitzer, D., Palmer, B. W., Eyler, L. T., Roesch, S., Lebowitz, B. D., & Jeste, D. V. (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.
- Dickstein, D. P., Nelson, E. E., McClure, E. B., Grimley, M. E., Knopf, L., Brotman, M. A., Rich, B. A., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2007). Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(3), 341-355.
- Dickstein, D. P., Treland, J. E., Snow, J., McClure, E. B., Mehta, M. S., Towbin, K. E., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2004). Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 55(1), 32-39.
- Doyle, A. E., Wilens, T. E., Kwon, A., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Fried, R., Swezey, A., Snyder, L., & Biederman, J. (2005). Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 58(7), 540-548.
- Gale, C. R., Batty, G. D., McIntosh, A. M., Porteous, D. J., Deary, I. J., & Rasmussen, F. (2013). Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol Psychiatry*, 18(2), 190-194.
- National Institute of Mental Health & Clinical Global Impressions [CGI]. (1970). In W. Guy, & R. R. Bonato (Eds.), *Manual for the ECDEU Assessment Battery*. Chevy Chase: National Institute of Mental Health.
- Henin, A., Mick, E., Biederman, J., Fried, R., Wozniak, J., Faraone, S. V., Harrington, K., Davis, S., & Doyle, A. E. (2007). Can bipolar disorder-specific neuropsychological impairments in children be identified? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(2), 210-220.
- Homack, S., & Riccio, C. A. (2006). Conners' Continuous Performance Test (2nd ed.; CCPT-II). *Journal of Attention Disorders*, 9(3), 556-558.
- Horn, K., Roessner, V., & Holtmann, M. (2011). Neurocognitive performance in children and adolescents with bipolar disorder: A review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(9), 433-450.
- Joseph, M. F., Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., & Soares, J. C. (2008). A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 595-605.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Leibenluft, E. (2011). Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 129-142.
- MacCabe, J. H., Lambe, M. P., Cnattingius, S., Sham, P. C., David, A. S., Reichenberg, A., Murray, R. M., & Hultman, C. M. (2010). Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 196(2), 109-115.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C., & Salamero, M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(1), 2-18.

- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikikola, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161*(2), 262-270.
- McCarthy, J., Krasneski, K., Schwartz, I., Mercado, V., Daisy, N., Tobing, L., et al. (2005). Sustained attention, visual processing speed, and IQ in children and adolescents with Schizophrenia Spectrum disorder and Psychosis Not Otherwise Specified. *Perceptual and Motor Skills*, *100*(3 Pt 2), 1097-1106.
- Olvera, R. L., Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S. R., & O'Donnell, L. (2005). Neuropsychological deficits in adolescents with conduct disorder and comorbid bipolar disorder: A pilot study. *Bipolar Disord*, *7*(1), 57-67.
- Orvaschel, H. (1985). Psychiatric interviews suitable for use in research children and adolescents. *Psychopharmacology Bulletin*, *21*(4), 737-745.
- Pavuluri, M. N., O'Connor, M. M., Harral, E. M., Moss, M., & Sweeney, J. A. (2006). Impact of neurocognitive function on academic difficulties in pediatric bipolar disorder: A clinical translation. *Biological Psychiatry*, *60*(9), 951-956.
- Pavuluri, M. N., West, A., Hill, S. K., Jindal, K., & Sweeney, J. A. (2009). Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *48*(3), 299-307.
- Poznanski, E. O., Freeman, L. N., & Mokros, H. B. (1985). Childrens depression rating scale – revised (September 1984). *Psychopharmacology Bulletin*, *21*(4), 979-989.
- Psychological Assessment Resources. (2003). Computerised Wisconsin Card Sort Task Version 4 (WCST). Psychological Assessment Resources.
- Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*, *26*(4), 466-485.
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, *40*(11), 1228-1231.
- Sheslow D., & Adams, W. (1990). Wide Range Assesment of Memory and Learning, Wilmington, Del: Wide Range.
- Smith, D. J., Muir, W. J., & Blackwood, D. H. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disord*, *8*(1), 40-46.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Henriksson, M., Cannon, M., Kieseppä, T., Laaksonen, I., Sinivuo, J., & Lönngvist, J. (2005). Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: Results from a cohort study of male conscripts. *American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1904-1910.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(2), 203-214.
- Wechsler, D. (1991). *Wechsler intelligence scale for children*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Forkner, P., Ditterline, J., Morris, M., Moore, H., Galdo, M., Spencer, T. J., & Wozniak, J. (2003). Patterns of comorbidity and dysfunction in clinically referred preschool and school-age children with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *13*(4), 495-505.
- 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.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A. S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., & Lewis, G. (2004). A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry*, *61*(4), 354-360.
- 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.

Endereço para correspondência:

Rodrigo Grassi-Oliveira
 Av. Ipiranga, 6.681 – Prédio 11 – Sala 936
 CEP 90619-900 – Porto Alegre/RS
 E-mail: rodrigo.grassi@pucrs.br

Recebido em 28/02/2013

Revisto em 17/03/2013

Aceito em 11/04/2013