

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA - COGNIÇÃO HUMANA

CHARLES COTRENA

WHAT IS ASSERTED WITH EVIDENCE CANNOT BE DISMISSED WITHOUT EVIDENCE:
MODELOS EXPLICATIVOS BASEADOS EM EVIDÊNCIAS PARA A NEUROCOGNIÇÃO NOS
TRANSTORNOS BIPOLARES

Porto Alegre

2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
DOUTORADO EM PSICOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA

*“WHAT IS ASSERTED WITH EVIDENCE CANNOT BE DISMISSED WITHOUT
EVIDENCE: MODELOS EXPLICATIVOS BASEADOS EM EVIDÊNCIAS PARA A
NEUROCOGNIÇÃO NOS TRANSTORNOS BIPOLARES”*

CHARLES COTRENA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Psicologia.

Orientadora: Profa. Dra. Rochele Paz Fonseca

Porto Alegre
Fevereiro, 2019

Ficha Catalográfica

C845w Cotrena, Charles

What is asserted with evidence cannot be dismissed without evidence : modelos explicativos baseados em evidências para a neurocognição nos transtornos bipolares / Charles Cotrena . – 2019.

273 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Psicologia, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Rochele Paz Fonseca.

1. Transtorno bipolar. 2. Função executiva. 3. Reserva cognitiva. 4. Funcionalidade. I. Fonseca, Rochele Paz. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao realizar trabalhos tão extensos, muitas vezes há a necessidade da contribuição de muitas pessoas. Ideias, apoio, críticas construtivas, parcerias, cooperações, uma organização e boa equipe, mesmo muitas vezes que de apenas algumas pessoas, é essencial. Desta forma, de modo a retribuir de maneira singela, escrevo os agradecimentos abaixo.

Primeiramente, gostaria de agradecer às diferentes instituições e pessoas que abriram portas para a realização deste trabalho. Agradeço à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e ao Hospital Psiquiátrico São Pedro que, respectivamente, por meio do Grupo Neuropsicologia Clínica Experimental (GNCE) e Programa de Ensino e Pesquisa em Transtorno de Humor (PROPESTH) ofereceram apoio para a realização do presente trabalho.

Agradeço pela amizade, colaboração, motivação e por todas as orientações prestadas pela Profa. Rochele Paz Fonseca. Foram muitos anos de trabalho juntos desde minha iniciação científica, mestrado e agora doutorado. Muitas conversas, ideias e esforços sempre com intuito de realizar o melhor trabalho dentro do possível.

Agradeço ao Prof. Flávio Milman Shansis por toda a pronta colaboração, amizade, simpatia e constante entusiasmo ao abrir as portas do PROPESTH. Agradeço também a todos os residentes, sempre muito solícitos e dispostos a colaborar.

Agradeço a todos os membros do Grupo Neuropsicologia Clínica e Experimental, pela convivência por todos esses anos que passaram. Em especial, gostaria de agradecer ao aluno de iniciação científica, então colega e hoje mestrando no mesmo pós-graduação, André Ponsoni. Agradeço por todo o carinho, amizade, compreensão e sentimento de equipe durante todo esse tempo que passou.

Gostaria de agradecer, em especial, a minha colega, parceira, amiga e companheira, Laura Damiani Branco. Obrigado por tuas contribuições estruturais e fundamentais. Cada sentença do presente trabalho teve sua revisão, coautoria e autoria. Agradeço por dividir comigo responsabilidades, trabalhos e momentos bons e ruins da vida. Desejo mais para nós.

Agradeço aos colegas da Clínica Moodme, em especial aos queridos professores e hoje colegas, Ângela Leggerini de Figueiredo e José Caetano Dell’Aglia Jr. Ângela e Caetano, agradeço por toda a parceria, carinho, amizade e franqueza. Agradeço às excelentíssimas senhoritas Giselle

Kowaluk Urbanskyj e Thays Fraga Porto por toda sua dedicação e constante carinho. O melhor lugar para se trabalhar! Neste contexto, agradeço a todos os pacientes, os quais poderia nomear aqui se não houvesse impossibilidade ética. Agradeço por seu empenho no combate das próprias condições clínicas e problemas relacionados. Sempre há desnível na balança, ou seja, nesses anos todos sinto que mais aprendi com todos vocês do que pude ensinar.

Ao meu irmão, Cristian, pela árdua tarefa de ser meu irmão. Aos meus pais, Dinara e Paulo, pelo suporte prestado em minha formação, e, principalmente, pelos ensinamentos éticos recebidos. Aos meus avôs queridos Fileto dos Santos Pereira e Antônio Ochoa Cotrena (*in memoriam*).

Agradeço por todo carinho recebido por minhas excêntricas companhias Yuyu, Poe, Cocoa, Polaka (*in memoriam*) e Guga (*in memoriam*); esse que, por último, me deixou há algum tempo e de quem sinto muita falta quase todos os dias, em boa parte do dia e não devido a nenhum outro fator que não saudade.

Ainda, agradeço por terem contribuído indiretamente para minha formação científica e humanística, aos senhores Christopher Hitchens, Antonio Damasio, Charles Darwin, Daniel Dennett, Richard Dawkins, David Buss, Steven Pinker, Aaron Beck, David Hume, Burrhus Skinner, Immanuel Kant, Neil Tyson, Paul Ekman, Michael Gazzaniga, Carl Sagan, Muriel Lezak, Marsha Linehan, Bertrand Russell, Stephen Hawking, Edward O. Wilson, Albert Einstein, Friedrich Nietzsche, Oliver Sacks, Issac Newton, Lawrence Krauss, Elizabeth Loftus, Arthur Schopenhauer, Daniel Kahneman, Albert Ellis entre incontáveis outros.

Meus mais sinceros agradecimentos a todos, entre voluntários e pacientes, que fizeram parte cedendo dados para as amostras de todos os estudos desenvolvidos na presente tese. Espero tentar recompensar a gentileza a partir dos resultados obtidos e implicações futuras.

Agradeço aos demais colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Psicologia (PPGP) pelo aprendizado. Agradeço, também, a toda a equipe da secretaria, em especial Alexandra Ribeiro.

Agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo investimento financeiro concedido.

Por fim, peço desculpas aos muito prováveis faltantes. Eu precisaria de muitas páginas. Muito obrigado.

“We are the representatives of the cosmos; we are an example of what hydrogen atoms can do, given 15 billion years of cosmic evolution.”

Carl Sagan

“What can be asserted without evidence can also be dismissed without evidence.”

Christopher Hitchens

“Cognitive psychology tells us that the unaided human mind is vulnerable to many fallacies and illusions because of its reliance on its memory for vivid anecdotes rather than systematic statistics.

I would argue that nothing gives life more purpose than the realization that every moment of consciousness is a precious and fragile gift.”

Steven Pinker

“Chaos doesn't mean that the system is behaving randomly, it means that it is unpredictable because it has many variables, it is too complex to measure, and even if it could be measured, theoretically the measurement cannot be done accurately and the tiniest inaccuracy would change the end result an enormous amount.”

Michael Gazzaniga

“I should like to say two things: one intellectual, and one moral. The intellectual thing I should want to say to them is this: when you are studying any matter, or considering any philosophy, ask yourself only: what are the facts, and what does the truth to the facts bear out? Never let yourself be diverted, either by what you wish to believe, or by what you think should have beneficent social effects if it were believed. Look only and solely at, what are the facts... The moral thing that I should wish to say to them is very simple. I should say, love is wise, hatred is foolish. In this world, which is getting more and more closely interconnected, we have to learn to tolerate each other, we have to learn to put up with the fact that some people say things that we don't like. We can only live together in that way. If we are to live together and not die together, we must learn a kind of charity and a kind of tolerance which is absolutely vital to the continuation of human life on this planet.”

Bertrand Russell

“The circle is now complete. When I left you, I was but the learner. Now I am the master.”

(Darth Vader in Star Wars: A New Hope, 1977, George Lucas)

RESUMO

Esta tese de doutorado insere-se na intersecção entre a neuropsicologia cognitiva, neuropsicologia clínica e a psicopatologia do transtorno bipolar (TB). Intitula-se “*What is asserted with evidence cannot be dismissed without evidence: Modelos explicativos baseados em evidências para a neurocognição nos transtornos bipolares*”, sendo composta por quatro estudos empíricos que tiveram por objetivo investigar componentes executivos e mnemônicos, e sua relação com variáveis clínicas, sociodemográficas, funcionais e de reserva cognitiva em pacientes com TBI e TBII. O primeiro intitula-se “*Bipolar disorder psychopathology and neuropsychology: a state-of-the-art meta-analysis of executive functions and episodic memory*”, e utilizou métodos de metanálise e metaregressão para analisar os dados de 126 estudos e 14402 participantes, entre sujeitos controle, portadores de TBI e TBII. Portadores de TBI apresentaram desempenho prejudicado comparado a sujeitos controle em todas as funções cognitivas e mnemônicas, com tamanhos de efeito médios a grandes. Portadores de TBII apresentaram pior desempenho do que sujeitos controle com tamanhos de efeito pequenos a médios. Diferenças pequenas, porém significativas, também foram encontradas em todas as funções com exceção do controle inibitório entre portadores de TBI e TBII. Análises de meta-regressão ressaltaram a influência da educação, escores de (hipo)mania e uso de lítio na magnitude das diferenças cognitivas entre sujeitos controle e portadores de TB. No segundo estudo, já publicado, “*The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder*”, foram construídos modelos de regressão linear para estimar o papel preditivo de fatores clínicos e sociodemográficos nas funções executivas. O estudo apontou que a frequência de leitura e escrita, QI e diagnóstico previram 38,1% da variância no controle inibitório. O diagnóstico e QI previram 24,9% da variância na memória de trabalho. A flexibilidade cognitiva apresentou apenas um preditor significativo: a frequência de leitura e escrita, que explicou 7.6% da variância nestes escores. No terceiro estudo empírico, intitulado “*Modelo Preditivo de Funções Executivas por Equação Estrutural no Transtorno Bipolar: o papel da reserva cognitiva e de variáveis clínicas e demográficas para a neurocognição*” foi construído modelo de equação estrutural para prever os seguintes fatores executivos latentes: memória de trabalho, fluência verbal, controle inibitório e flexibilidade cognitiva. As variáveis com maior poder preditivo sobre cada uma das FE foram a idade dos participantes, seu diagnóstico, sintomas depressivos e reserva cognitiva. A reserva cognitiva agiu

como mediadora do impacto de fatores como a idade, diagnóstico, sintomas depressivos e tentativas de suicídio nas FE. Por fim, no quarto estudo, intitulado “*Modelo preditivo de funcionalidade por equação estrutural no transtorno bipolar: contribuições de variáveis clínicas, demográficas, neurocognitivas e de reserva cognitiva*”, foi utilizada abordagem estatística similar ao Estudo 3, porém com o intuito de investigar os preditores e mediadores da funcionalidade de portadores de TBI, TBII e sujeitos controles. Foram identificados dois fatores amplos de funcionalidade, referindo-se aos âmbitos instrumental e interpessoal, respectivamente. Ambos fatores latentes de funcionalidade foram previstos negativamente pelos sintomas depressivos, e positivamente pela reserva cognitiva. A funcionalidade interpessoal sofreu efeito negativo do TBI e histórico de transtornos por uso de substâncias. Já a funcionalidade instrumental foi influenciada negativamente pela presença de um TB. Estes modelos auxiliaram na identificação de preditores, moderadores e mediadores da cognição e funcionalidade no TB, contribuindo para o desenvolvimento de intervenções e métodos de tratamento baseados em evidências além de oferecerem importantes variáveis potencialmente profiláticas a serem empregadas em programas de saúde pública para estas populações.

Palavras-chave: transtorno bipolar; função executiva; reserva cognitiva; funcionalidade.

Área conforme classificação CNPq: 7.07.00.00-1 (Psicologia)

Sub-área conforme classificação CNPq: 7.07.06.00-1 (Psicologia Cognitiva). 7.07.02.00-4 (Psicologia Experimental).

ABSTRACT

This doctoral thesis deals with the intersection of cognitive neuropsychology, clinical psychology and the psychopathology of bipolar disorder (BD). This thesis, titled “*What is asserted with evidence cannot be dismissed without evidence: Modelos explicativos baseados em evidências para a neurocognição nos transtornos bipolares*”, comprises four empirical studies of the association between of executive and mnemonic abilities to clinical, sociodemographic, functional and cognitive reserve variables in BDI and BDII. The first study, “*Bipolar disorder psychopathology and neuropsychology: a state-of-the-art meta-analysis of executive functions and episodic memory*”, involved a meta-analysis and meta-regression of 126 studies with a total of 14402 participants. Results revealed widespread cognitive impairments in BDI, with moderate to large effect sizes. Patients with BDII performed worse than control subjects with small-to-medium effect sizes for executive functions (EF) and memory. Small but significant differences were also identified between BDI and BDII on all cognitive functions except inhibitory control. Moderator analyses highlighted the role of education, (hypo)manic symptoms and lithium use in cognitive impairment in BD. The second empirical study, “*The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder*”, involved linear regression models of working memory, inhibitory control and cognitive flexibility. Stepwise hierarchical regression models revealed that the frequency of reading and writing, IQ and diagnosis predicted 38.1% of the variance in inhibition. Diagnosis and IQ predicted 24.9% of the variance in working memory scores. Cognitive flexibility was predicted by reading and writing only, which accounted for 7.6% of the variance in this construct. The third empirical study, “*Modelo Preditivo de Funções Executivas por Equação Estrutural no Transtorno Bipolar: o papel da reserva cognitiva e de variáveis clínicas e demográficas para a neurocognição*” involved the construction of structural equation models to predict the following latent executive abilities: working memory, verbal fluency, inhibitory control and cognitive flexibility. The most significant predictors of executive performance in these models were age, diagnosis, depressive symptoms and cognitive reserve. The later also mediated the effects of age, diagnosis, depressive symptoms and history of suicide attempts on the EF. Lastly, the fourth study, “*Modelo preditivo de funcionalidade por equação estrutural no transtorno bipolar: contribuições de variáveis clínicas, demográficas, neurocognitivas e de reserva cognitiva*”, involved a similar statistical approach to study 3, but focused on the predictors and mediators of functioning in BDI, BDII and control subjects. Two main facets of functioning were

identified in the study, and referred to as instrumental and interpersonal functioning, respectively. Both were negatively influenced by depressive symptoms, and positively influenced by cognitive reserve. Interpersonal functioning suffered a negative effect of BDI and history of substance use disorders. Instrumental functioning also suffered a negative influence of a diagnosis of BD. These models contributed to the identification of predictors, moderators and mediators of functioning and cognition in BD, contributing to the development of evidence-based treatments and interventions.

Keywords: bipolar disorder; neuropsychological tests; executive function; cognitive reserve; functioning.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	8
APRESENTAÇÃO	11
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 TRANSTORNO BIPOLAR: DIAGNÓSTICO E EPIDEMIOLOGIA	13
1.1.1 Classificação Diagnóstica	13
1.1.2 Epidemiologia.....	16
1.2 NEUROCOGNIÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR	19
1.2.1 Atenção concentrada, dividida, seletiva e sustentada	19
1.2.2 Memória verbal, visuoespacial e procedural	21
1.2.3 Funções Executivas.....	23
1.3 FUNCIONALIDADE NO TRANSTORNO BIPOLAR	26
1.4 FATORES ASSOCIADOS AO PREJUÍZO COGNITIVO E FUNCIONAL	28
1.4.1 Variáveis Clínicas e Farmacológicas	28
1.4.2 Fatores Sociodemográficos.....	31
1.4.3 Reserva Cognitiva.....	33
2 JUSTIFICATIVAS	35
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	36
3.1 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 1	37
3.2 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 2	38
3.3 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 3	38
3.4 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 4	39
4 ESTUDOS.....	53
4.1 ESTUDO 1.....	53
4.2 ESTUDO 2.....	105
4.3 ESTUDO 3	124
4.4 ESTUDO 4.....	192
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	227
ANEXO A	231
ANEXO B	234
ANEXO C	237
ANEXO D	268

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado insere-se na intersecção entre a neuropsicologia cognitiva, neuropsicologia clínica e a psicopatologia do transtorno bipolar (TB). Intitula-se “*What is asserted with evidence cannot be dismissed without evidence: Modelos explicativos baseados em evidências para a neurocognição nos transtornos bipolares*”, sendo composta por quatro estudos empíricos que tiveram por objetivo investigar componentes executivos e mnemônicos, e sua relação com variáveis clínicas, sociodemográficas, funcionais e de reserva cognitiva em pacientes com TBI e TBII. O principal foco dos estudos foi a busca por preditores, mediadores e moderadores do processamento de funções executivas (FE) e mnemônicas nestas populações. Esta pesquisa fez parte do projeto guarda-chuva intitulado “*Interface entre neuropsicologia e psicopatologia: em busca de perfis clínicos de processamento de funções executivas na depressão e no transtorno bipolar*”, avaliado e aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Psicologia sob a responsabilidade da Prof. Dra. Rochele Paz Fonseca e doutorando Charles Cotrena (Ofício número 014/2013), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CAEE nº 23995513.5.0000.5336; parecer nº 482.688 de 06/12/2013), além de também ter sido aprovado pela instituição coparticipante - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Psiquiátrico São Pedro, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Flávio Milman Shansis.

Foram realizados quatro estudos, o primeiro intitulando-se “*Bipolar disorder psychopathology and neuropsychology: a state-of-the-art meta-analysis of executive functions and episodic memory*”. Este foi um estudo de revisão sistemática e metanálise, incluindo portadores de TBI, TBII, e sujeitos controle. Diferenças entre estes participantes em medidas de FE e memória foram caracterizadas e discutidas. Foi realizada, ainda, análise de meta-regressão, com o intuito de identificar fatores clínicos e sociodemográficos associados ao impacto cognitivo do TB. A segunda investigação, intitulada “*The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder*” trata-se de um estudo de regressão, que objetivou identificar preditores do desempenho de indivíduos com TBI e TBII em tarefas avaliativas de flexibilidade cognitiva, controle inibitório e memória de trabalho. A versão final deste estudo, publicada no periódico *Psychiatry Research*, está disponível ao final da tese (ANEXO D). O terceiro estudo intitula-se “*Modelo Preditivo de Funções Executivas por Equação Estrutural no Transtorno Bipolar: o papel*

da reserva cognitiva e de variáveis clínicas e demográficas para a neurocognição”. Nesta investigação, pacientes portadores de TBI, TBII e controles realizaram avaliação clínica e cognitiva, a fim de fornecer dados para elaboração de modelos de equação estrutural referente a cada FE. Estes modelos auxiliaram na identificação de preditores, moderadores e mediadores de cada uma das FE em portadores de TB e sujeitos controle. Por fim, o quarto estudo intitula-se *“Modelo preditivo de funcionalidade por equação estrutural no transtorno bipolar: contribuições de variáveis clínicas, demográficas, neurocognitivas e de reserva cognitiva.”* Nesta investigação, portadores de TBI, TBII e sujeitos controles realizaram avaliação clínica, cognitiva e funcional. Foram elaborados modelos de equação estrutural referentes aos construtos latentes de funcionalidade identificados. Estes modelos auxiliaram na identificação de preditores, moderadores e mediadores da funcionalidade, contribuindo para o desenvolvimento de intervenções baseadas em evidências.

Na tentativa de ilustrar e descrever os procedimentos e estudos realizados, o presente trabalho foi dividido em cinco grandes partes: (1) Introdução, (2) Justificativas, (3) Objetivos e Hipóteses, (4) Estudos Empíricos e (5) Considerações finais.

1 INTRODUÇÃO

Esta seção foi dividida em três partes. Em um primeiro momento, são discutidos o diagnóstico e a epidemiologia do TB, com breve menção às recentes mudanças nestas categorias introduzidas pelo DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Posteriormente, foi discutido o impacto do transtorno nos principais âmbitos da cognição (atenção, memória e funções executivas), na funcionalidade e qualidade de vida. Por fim, foi realizada breve revisão da literatura acerca da influência de fatores clínicos, demográficos e de reserva cognitiva na cognição e funcionalidade no TB.

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR: DIAGNÓSTICO E EPIDEMIOLOGIA

1.1.1 Classificação Diagnóstica

O TB trata-se de uma categoria diagnóstica crônica, é caracterizado por episódios de mania, hipomania e/ou depressão, alternando-se com períodos de eutimia. Embora variações deste quadro tenham sido descritas há muito tempo na literatura, os critérios atualmente considerados para o diagnóstico dos transtornos bipolares sofreram mudanças significativas ao longo da história. A concepção moderna do TB é fruto de décadas de pesquisa e avaliação interdisciplinar, que permitiram o rompimento com a ortodoxia Kraepeliniana rumo a uma compreensão baseada em evidências e teorias robustas, calcadas em estudos empíricos provindos da psiquiatria, psicologia, biologia e áreas afins (Tandon, 2015).

O conceito do TB tem suas raízes em um dos polos da dicotomia introduzida por Kraepelin (1921) que diferenciava a *dementia praecox* (esquizofrenia) das psicoses maníaco-depressivas. No entanto, o surgimento do TB como entidade diagnóstica distinta pode ser traçado pela introdução do *Research Diagnostic Criteria* (RDC) nos anos 1970 (Spitzer, Endicott, & Robins, 1978). Esta iniciativa levou ao desenvolvimento de critérios e algoritmos diagnósticos para mais de 20 transtornos, identificando, ainda, subtipos destas manifestações. Este processo culminou na separação entre o TB e o transtorno depressivo maior (TDM) no DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). Apesar do progresso significativo ocorrido durante e mesmo após o lançamento da terceira edição do DSM, observa-se que sua quarta versão, lançada em 1994, ainda

conta com uma versão da tradicional dicotomia Kraepeliniana, embora caracterizada por novos rótulos: “Transtornos do Humor” e “Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos.” No entanto, após o acúmulo de grande quantidade de evidências referentes à similaridade entre o TB e TDM em termos de suas características clínicas (sintomas depressivos, padrão episódico, histórico familiar comorbidades), a proximidade entre o TB e a esquizofrenia em termos de sintomatologia, marcadores genéticos, e respostas a antipsicóticos, e o *continuum* de prejuízos neurocognitivos entre a esquizofrenia, o TB e o TDM, esta classificação foi finalmente revista no DSM-5 (Tandon, 2015).

Atualmente, o DSM-5 conta com um capítulo distinto, intitulado “Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados,” em que, além dos transtornos bipolares tipos I e II, são descritos os critérios diagnósticos para o transtorno ciclotímico, transtorno bipolar e relacionado induzido por substância/medicamento ou devido a outra condição médica. De forma interessante, a posição dos transtornos bipolares no DSM-5, ficou entre a seção referente ao espectro da esquizofrenia, outros transtornos psicóticos e o capítulo agora dedicado exclusivamente aos transtornos depressivos. De acordo com o próprio manual, estes capítulos foram assim dispostos com a finalidade de realçar o papel dos transtornos bipolares como uma ponte entre estas classes diagnósticas, compreendidas como pontos ao longo de um *continuum* de sintomatologia, história familiar, e vulnerabilidade genética (American Psychiatric Association, 2013).

Os critérios diagnósticos principais para episódios maníacos, hipomaníacos ou depressivos não sofreram modificações no DSM-5 com relação ao DSM-IV-TR. No entanto, foram introduzidos diversos especificadores que poderão auxiliar na classificação e tratamento de pacientes com diferentes apresentações de transtornos bipolares. Estes incluem a presença de “características mistas,” em que são preenchidos todos os critérios para um episódio de humor de certa polaridade, assim como três critérios para o episódio de polaridade oposta; “sintomas ansiosos,” em que são observados no mínimo dois sintomas de ansiedade (p. ex. nervosismo, tensão, inquietude, sensação de perda de controle) durante a maior parte do episódio de humor diagnosticado; “características melancólicas,” referindo-se a perda total de prazer em quase todas as atividades e/ou falta de reatividade a estímulos comumente prazerosos; “características atípicas,” incluindo aumento de peso ou apetite, hipersonia, paralisia “de chumbo,” e/ou sensibilidade a rejeição interpessoal; “características psicóticas,” congruentes ou incongruentes

com o humor; “com catatonia;” “com início no periparto;” e “com padrão sazonal” (American Psychiatric Association, 2013).

Neste contexto, a maior especificidade na caracterização do TB constitui avanço relevante devido às dificuldades clínicas na identificação de sintomas hipomaniacos no contexto da distinção clínica entre um episódio depressivo maior (EDM) no TB (principalmente o TBII) em relação ao episódio também observado em quadros de TDM. Em muitos casos, portadores de TB apresentam diversos episódios depressivos antes da manifestação de um episódio de hipomania/mania, e normalmente um quadro de depressão subclínica e episódios depressivos são mais predominantes ao longo da progressão da doença nesses pacientes (Malhi et al., 2015). Estima-se que ao longo de um período de 10 anos, alterações patológicas de humor podem estar presentes em 43,7% do tempo em pacientes portadores de TBI e em 43,2% em portadores de TBII. Já a ocorrência de episódios depressivos, por sua vez, pode ocorrer em até 69,6% em pacientes portadores de TBI e em 81,2% no TBII no período de uma década (Forte et al., 2015). Ainda, além dos critérios diagnósticos dispostos no DSM-5, alguns estudos verificaram possíveis características clínicas próprias dos episódios depressivos no TBI: traços atípicos (hipersonia, hiperfagia), retardo psicomotor, labilidade do humor e características psicóticas (Mitchell et al., 2008). Ademais, possíveis variáveis clínicas específicas ao TBI e TBII em contraste ao TDM são destacadas, como início mais cedo do primeiro EDM (idade inferior à 15 anos), maior número de episódios de humor, menor duração de um episódio depressivo e histórico familiar de episódio de mania (Dervic et al., 2015; Mitchell, Goodwin, Johnson, & Hirschfeld, 2008).

O diagnóstico episódio maníaco (EM), de acordo com o DSM-5 (APA, 2013), exige um período distinto de humor elevado, expansivo ou irritável, com uma duração mínima de uma semana ou menos, caso a intensidade dos sintomas tenha levado à hospitalização. Ainda, é exigida a presença de no mínimo três dos seguintes sintomas (quatro se o humor apresentado for irritável): ideias de grandiosidade, necessidade reduzida de sono, aumento da fala espontânea ou pressão para falar, fuga de ideias, distraibilidade, aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora e envolvimento excessivo em atividades prazerosas. Cerca de 50% dos casos de mania também apresentam características psicóticas (Goodwin & Sachs, 2012). A hipomania distingue-se da mania por apresentar menor potencial de prejuízo funcional, pela ausência de sintomas psicóticos assim como pela menor duração de tempo exigida para o diagnóstico (APA,

2013). Por fim, os critérios diagnósticos para ocorrência de episódio depressivo em pacientes portadores de TB são os mesmos utilizados para o diagnóstico de um EDM (APA, 2013).

O TBI é diagnosticado pela ocorrência de no mínimo um EM e, frequentemente, pelo menos um EDM que normalmente precede o episódio de mania (Malhi et al., 2015). Já o TBII é caracterizado pela ocorrência de um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio hipomaniaco. O transtorno ciclotímico é caracterizado pela persistência de sintomas hipomaniacos e depressivos clinicamente significativos, que não satisfazem critérios para episódios de humor, pela maior parte de um período de no mínimo dois anos. Pacientes com alterações significativas de humor decorrentes do efeito direto de uma substância, ou de outras condições médicas gerais, devem receber o diagnóstico de TB e Transtorno Bipolar Relacionado Induzido por Substância/Medicamento ou Devido a uma condição médica, respectivamente. De forma interessante, o DSM-5 acrescenta a categoria denominada “Outro Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Especificado”, referindo-se a apresentações em que os sintomas causem prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, mas não preencham os critérios para demais quadros na categoria (APA, 2013).

1.1.2 Epidemiologia

De acordo com o *Global Burden of Disease Study* (2013), a prevalência global do TB é de 0.7%, com frequência ligeiramente maior entre mulheres (Ferrari et al., 2016). Em uma recente metanálise composta por 67,373 pacientes portadores de TB totalizando a inclusão de 44 países, Moreira e colaboradores (2017) observaram taxa de 1,01% de prevalência global do TB ao longo de três décadas. A prevalência do transtorno inicia na população a partir dos 10 anos de idade, atingindo um pico por volta dos 20 anos, e reduzindo progressivamente ao longo do envelhecimento. De forma interessante, esta distribuição se assemelha mais ao padrão observado na esquizofrenia do que qualquer outro transtorno mental (p. ex. TDM, distímia, transtornos de ansiedade), tanto em termos de sua prevalência geral quanto na idade de início (Ferrari et al., 2016).

De acordo com recente metanálise, a prevalência observada do TBI no último ano e ao longo da vida, esteve entre 0.71% e 1.06%, respectivamente (Clemente et al., 2015). Estes dados são ligeiramente inferiores aqueles reportados pela *2012-2013 National Epidemiologic Survey on*

Alcohol and Related Conditions – III, em que a prevalência no último ano e ao longo da vida do TBI foi de 1.5% e 2.1%, respectivamente, sem diferenças entre homens e mulheres (Blanco et al., 2016). O mesmo estudo apontou que a prevalência do quadro é maior em indivíduos mais velhos, que apresentaram menor renda e níveis educacionais. A idade média de início identificada foi de 22.3 anos, sendo ligeiramente mais baixa para mulheres (21.5 anos) do que homens (23 anos). O TBI está significativamente associado a comorbidades como o transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático e os transtornos da personalidade *borderline* e esquizotípica.

A epidemiologia do TBII, por outro lado, tem sido investigada por um número reduzido de estudos. Estimativas populacionais da prevalência do quadro variam de 0,3% (APA, 2013) a 1,1% (Merikangas, Jin, He, 2011), embora alguns estudos prospectivos de adolescentes apontem taxas mais elevadas, de 3 a 4% (Angst et al., 2005). Clemente et al. (2015) em recente estudo de metanálise reportaram taxas de prevalência global no último ano e ao longo da vida de 0,50% e 1,57%, respectivamente, para o transtorno. Na América do Sul, o estudo de Merikangas e colaboradores (2011) encontrou uma prevalência de TBII no último ano de 0,3%. No entanto, devido a dificuldades no diagnóstico do TBII e na diferenciação entre este quadro e outros transtornos, como o TDM, suspeita-se que estas estimativas possam subestimar a prevalência real do quadro. Assim, são necessários estudos adicionais para complementar estes achados e confirmar as estimativas da literatura atual.

Os transtornos bipolares apresentam frequente comorbidade com quadros relacionados ao uso de substâncias. Alguns estudos estimam que a prevalência de transtornos por uso de álcool e *cannabis* pode alcançar de chegar a 42 e 17%, respectivamente, em amostras mistas de pacientes com TBI e tipo II, não havendo diferenças significativas na prevalência de transtornos por uso de substâncias entre os dois diagnósticos (Hunt, Malhi, Cleary, Lai, & Sitharthan, 2016). Em populações com TB, homens apresentam maior risco do que mulheres para o desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias. Por fim, aponta-se que a presença de comorbidades entre o TB e os quadros por uso de substâncias estão associados a menor idade de início e maior número de hospitalizações (Hunt et al., 2016).

Embora a prevalência do TB seja relativamente baixa comparada a outros quadros, o prejuízo funcional associado a um episódio maníaco pode ser tão grave que o impacto global do TB – avaliado em função da prevalência e impacto da doença ou transtorno – se equivale ao

impacto calculado para quadros muito mais prevalentes, como a doença de Alzheimer (Ferrari et al., 2016). Além do prejuízo funcional associado aos episódios de humor, aponta-se que mesmo pacientes eutímicos podem apresentar grande variabilidade em seus níveis de funcionalidade e qualidade de vida (Cotrena, Branco, Kochhann, Shansis, & Fonseca, 2016a). Enquanto alguns pacientes podem reportar níveis funcionais equivalentes aos de sujeitos controle, muitos demonstram dificuldades graves, especialmente no que tange à realização de atividades domésticas e laborais (Shippee et al., 2011).

Além do conhecido impacto funcional do transtorno em si, observado mesmo em pacientes eutímicos e/ou em tratamento, há possibilidade de agravamento do quadro clínico e funcional devido ao tempo excessivo até o recebimento do diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento correto. Até 60% dos pacientes com TBI e sintomas psicóticos são erroneamente diagnosticados em seu primeiro contato médico (Altamura et al., 2015). Em estudo de 15,334 casos de TB, Medici e colaboradores (2015) estimaram uma média de 7,9 anos entre o primeiro diagnóstico errôneo recebido por pacientes na amostra e o diagnóstico final de TB. O tempo de doença não-diagnosticada está associado ao maior número de hospitalizações, episódios maníacos e depressivos, e menores escores na *Global Assessment of Functioning* (Altamura et al., 2015).

Por fim, aponta-se a associação entre suicídio e a presença de diagnósticos do espectro bipolar. O TB é o quadro psicopatológico com maior incidência de mortes por suicídio, responsáveis por até 9% da mortalidade em amostras com estes transtornos (Medici, Videbech, Gustafsson, & Munk-Jørgensen, 2015; Tondo, Pompili, Forte, & Baldessarini, 2016). De acordo com a literatura, o risco de suicídio é de 20 a 30 vezes maior entre pacientes portadores de TB do que na população geral (Pompili et al., 2013). Estudos recentes demonstram a presença de histórico de tentativas de suicídio em uma a cada quatro pessoas portadoras de TBI, um em cada cinco pacientes com TBII e um em cada dez sujeitos com sintomas subsindrômicos do transtorno (Merikangas et al., 2011). Mesmo na ausência de suicídio, o diagnóstico de TB pode exercer impacto importante sobre a expectativa de vida, levando a uma redução de 13,6 anos na expectativa de vida de homens e de 12,1 anos na expectativa de vida de mulheres com este transtorno (Laursen, 2011).

De acordo com a *International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide*, as seguintes variáveis estão associadas com o histórico de tentativas de suicídio no TB: sexo

feminino, menor idade de início, polaridade do primeiro episódio de humor (depressivo), polaridade do episódio de humor mais recente (depressivo), comorbidade com transtorno de ansiedade, comorbidade com qualquer transtorno por uso de substância, transtorno por uso de álcool, qualquer uso de substância ilícita, comorbidade com transtornos da personalidade do *cluster B*/transtorno da personalidade *borderline*, e familiar de primeiro-grau com histórico de suicídio (Schaffer et al., 2015).

1.2 NEUROCOGNIÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR

1.2.1 Atenção concentrada, dividida, seletiva e sustentada

O TB está associado a prejuízos atencionais significativos, observáveis a partir do primeiro episódio de humor. De acordo com Bora & Pantelis (2015), a atenção sustentada está entre os domínios cognitivos mais gravemente prejudicados após o primeiro episódio de humor, com um tamanho de efeito de até 0,80 comparado a amostras de sujeitos controle. Ademais, déficits neste construto e a ativação de redes neurais específicas durante uma tarefa de atenção sustentada foram observados em pacientes portadores de TB e indivíduos sob risco de desenvolver o transtorno mas não em indivíduos controles, configurando-se como um potencial endofenótipo para o TB (Pagliaccio et al., 2017). As áreas cerebrais cuja hipofunção mostrou-se associada a prejuízos atencionais neste estudo incluíram os giros frontais inferior e médio, o pré-cúneo, o córtex cingulado, o caudado e o giro pós-central. Estes resultados vão ao encontro de alterações na conectividade da *default mode network* e *attention networks* observadas tanto durante episódios maníacos, quanto durante episódios depressivos (Brady Jr. et al., 2017; Gong et al., 2019; Lv et al., 2016).

Prejuízos na atenção seletiva têm sido apontados em amostras com TB, tanto durante a eutímia, quando em períodos de mania e depressão (Camelo et al., 2016). De acordo com Bora et al. (2009), estes prejuízos estão entre os candidatos mais promissores para um endofenótipo cognitivo do TB. Ainda, de acordo com alguns estudos, a atenção seletiva pode apresentar padrões ligeiramente distintos entre o TBI e TBII, tendo potencial contribuição para a diferenciação entre estes transtornos (Cotrena, Branco, Shansis, & Fonseca, 2016).

Pacientes portadores de TB também apresentam prejuízos na atenção dividida, embora estimativas do tamanho de efeito variem entre 0,26 e 0,82 dependendo da amostra e método de avaliação (Tsitsipa & Fountoulakis, 2015). Em relação aos déficits neste componente durante alterações patológicas do humor ou não, Volkert e colaboradores (2015) verificaram através de um estudo longitudinal prejuízos similares de atenção sustentada durante um EDM ou episódio de hipomania/mania, e melhora do desempenho após a remissão dos sintomas. Em estudos que avaliaram os subgrupos clínicos TBI e TBII se observou prejuízos destes pacientes em relação a sujeitos controle, ao passo que não houve diferença de desempenho entre os grupos clínicos (Cotrena et al., 2016),

De acordo com recente estudo (Gallagher et al., 2015), o TB está associado a níveis especialmente altos de variabilidade intra-individual no desempenho atencional. Estas variações poderão agir como confundidores, especialmente em avaliações transversais, pois sugerem que o desempenho observado em dado momento não necessariamente corresponde ao desempenho que poderia ser apresentado pelo paciente em outras avaliações. Esta heterogeneidade pode ser responsável pela ausência de consenso na literatura acerca da influência de diferentes fatores clínicos e sociodemográficos no desempenho atencional. Observa-se, por exemplo, que enquanto alguns estudos apontam piora do desempenho atencional durante episódios depressivos (Păunescu & Micluția, 2015; Volkert et al., 2015), outros sugerem ausência de relação entre o desempenho atencional e a sintomatologia depressiva (Tsitsipa & Fountoulakis, 2015). Ainda, algumas investigações não reportam qualquer prejuízo atencional em amostras com TB, seja em períodos de eutimia ou episódios de humor (Xu et al., 2012).

Aponta-se que esta variabilidade é observada mesmo em amostras homogêneas em termos diagnósticos, ou seja, com um mesmo subtipo de TB e perfis similares de comorbidades. Por esta razão, a variabilidade intra-diagnóstica vem sendo cada vez mais investigada na literatura (Burdick et al., 2014; Martino et al., 2018; Miskoviak et al., 2018). De acordo com alguns estudos, subgrupos de pacientes com TB divididos conforme seus níveis de funcionalidade e qualidade de vida poderão apresentar níveis distintos de prejuízos atencionais (Cotrena, Branco, Kochhann, et al., 2016; Roux et al., 2017). Assim, mais uma vez, faz-se necessária uma caracterização mais pormenorizada de amostras com TB, uma vez que a variabilidade intra-diagnóstica no desempenho atencional poderá enviesar resultados com base na composição específica da amostra de cada

estudo, que poderá ou não apresentar prejuízos atencionais dependendo de suas características distintas.

1.2.2 Memória verbal, visuoespacial e procedural

Prejuízos mnemônicos têm sido amplamente documentados em amostras de pacientes portadores de TB. Dentre os subtipos de memória mais frequentemente investigados destaca-se a memória verbal ou declarativa. Devido a variabilidade metodológica nos estudos deste construto, estimativas de tamanho de efeito variam de 0,73 a 0,82 para a memória imediata e de 0,71 a 0,85 para a memória tardia (Tsitsipa & Fountoulakis, 2015). Prejuízos no aprendizado e evocação de conteúdos verbais podem ser observados desde o primeiro episódio do TB, apresentando tamanho de efeito moderado comparado a sujeitos controle ($d = 0,50$) (Bora & Pantelis, 2015; Trisha Chakrabarty, Kozicky, Torres, Lam, & Yatham, 2015; Martino, Samamé, Ibañez, & Strejilevich, 2015; Szmulewicz et al., 2018). Ao encontro destas observações, estudos de neuroimagem tem constatado a presença de reduções no hipocampo de portadores de TB em estágios avançados do quadro, associando estas alterações a prejuízos em tarefas de memória episódica (Cao et al., 2016). Em portadores de TBI, especificamente, prejuízos na memória verbal também tem apresentado correlação com níveis de mielina intracortical (Sehmbi et al., 2018), achado que ilustra o potencial neurodegenerativo do transtorno ainda não compreendido.

De acordo com estudos comparativos de pacientes portadores de TB durante a ocorrência de EDM e em posterior período de eutimia, prejuízos na memória e aprendizagem verbal podem apresentar intensidade grave durante o episódio de humor, mas apresentam melhora após remissão dos sintomas (Păunescu & Micluția, 2015). Fatores como alto número de hospitalizações e episódios maníacos prévios também têm se mostrado associados a prejuízos mnemônicos mais graves (Cao et al., 2016). No entanto, ainda não há consenso sobre a trajetória longitudinal de prejuízos mnemônicos em portadores de TB. Enquanto alguns estudos apontam melhora na memória verbal e visual neste grupo clínico (Bora & Özerdem, 2017), outros indicam ausência de mudanças nestes domínios ao longo do tempo (Samamé, Martino, & Strejilevich, 2014).

Investigações que realizaram comparações entre amostras de pacientes portadores de TBI e tipo II apontam prejuízos mais graves em tarefas de memória verbal em pacientes TBI, com tamanho de efeito de 0,13 a 0,17 (Bourne et al., 2015). Esta diferença não aparenta ser mais bem

explicada por efeitos de tratamento farmacológico, variáveis sociodemográficas e características clínicas. Desta forma, embora tanto o TBI quanto o TBII estejam associados a prejuízos na memória verbal, estas alterações são quantitativamente distintas entre os transtornos: assim como diversos outros componentes cognitivos, apresentam maior prejuízo no TBI do que no TBII.

Alterações na memória visual também tem sido investigadas em pacientes portadores de TB. De acordo com recente metanálise, o tamanho de efeito para a memória não-verbal imediata e tardia em pacientes com TB comparados a sujeitos controle foi de 0,73 e 0,62, respectivamente (Tsitsipa & Fountoulakis, 2015). Tais prejuízos, evidenciados mesmo a partir do primeiro episódio do transtorno, demonstram intensidade comparável a apresentada por pacientes após primeiro episódio de esquizofrenia (Bora & Pantelis, 2015). De acordo com alguns estudos, prejuízos na memória visual persistem durante a eutímia, tanto no TBI quanto no TBII, agindo como potencial *trait-marker* dos transtornos bipolares (Xu et al., 2012; Roux et al., 2017).

Estudos acerca da memória procedural e não-verbal no TB são ainda incipientes, entretanto há prejuízos identificados por algumas investigações. Em estudo de Chrobak e colaboradores (2015), evidências de prejuízos na memória e aprendizado motor foram observadas em pacientes com TB quando comparados a sujeitos controles (Chrobak et al., 2015). Em estudo de Oertel-Knochel et al. (2014), foi utilizada tarefa com estímulos abstratos para avaliar a memória episódica não-verbal em pacientes portadores de TB. De acordo com os autores, foram encontrados prejuízos na memória episódica destes pacientes, associados a níveis reduzidos de ativação em áreas frontais e parietais. De forma interessante, padrões alterados de ativação foram observados especialmente na etapa de codificação, achados que vão ao encontro de investigações acerca da memória verbal no TB. Em estudo conduzido em 2014 com tarefa de lista de palavras, Van Rheenen & Rossel apontam que os prejuízos mnemônicos apresentados por pacientes portadores de TB deveram-se predominantemente em dificuldades na codificação, e não na aprendizagem de informações. Estes achados levantam hipóteses importantes acerca dos múltiplos prejuízos mnemônicos apresentados observados no TB, constituindo uma área promissora para futuros estudos.

Infelizmente, demais subtipos de memória tem sido apenas superficialmente investigados no TB. Tal panorama deve-se ao uso predominante de instrumentos como o *California Verbal Learning Test*, tarefas de *span* de dígitos, a Figura Complexa de Rey e tarefas de cópia da *Wechsler*

Memory Scale (Tsitsipa & Fountoulakis, 2015). Estas tarefas fornecem apenas índices de memória e aprendizagem verbal, memória visual, e memória de trabalho, de modo que estudos existentes frequentemente limitam-se a estes construtos em sua avaliação mnemônica.

Além do uso de baterias restritivas de avaliação mnemônica, apontam-se outras limitações da literatura que dificultam a caracterização de prejuízos nestas habilidades em portadores de TB. Uma destas limitações refere-se ao uso de métodos totalizadores como escores ponderados ou média aritmética para combinar medidas de aprendizado, memória de curto e longo-prazo provindas de uma mesma tarefa. Esta abordagem é frequentemente observada no uso de instrumentos como o *California Verbal Learning Test* (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987). Outra limitação metodológica comum consiste no uso de apenas parte das variáveis provindas de um dado instrumento. Tomando novamente o *California Verbal Learning Test* como exemplo, aponta-se que esta ferramenta é capaz de fornecer diversos índices de desempenho, que permitem a avaliação individualizada de diferentes aspectos da memória verbal. Estes incluem medidas de evocação com e sem pistas, a curto e longo prazo (Delis et al., 1987). No entanto, é comum a prática da extração e *report* de apenas algumas destas variáveis, o que impede a realização de uma análise mais abrangente sobre os processos mnemônicos em portadores de TB. As limitações apontadas impedem o estudo individualizado das diferentes variáveis avaliadas por medidas de memória. Torna-se, portanto, ainda mais difícil a caracterização do funcionamento cognitivo em quadros como o TBI e TBII, uma vez que as distinções entre quadros podem apresentar sutileza e serem obscurecidas pelo uso de medidas totalizadoras ou incompletas. Faz-se necessária, portanto, a condução de estudos adicionais que investiguem não apenas a memória verbal e não verbal de indivíduos portadores de TB, mas que permitam a avaliação de diferentes aspectos destes construtos.

1.2.3 Funções Executivas

Os prejuízos em funções executivas (FE) em quadros de TB são frequentes (Solé et al., 2017; Robinson et al., 2006), e podem ocasionar impacto funcional significativo (Miskowiak et al., 2018; Sanchez-Moreno et al., 2018)). De acordo com recente meta-análise conduzida por Bora e Pantelis (2015), pacientes com um único episódio de humor já evidenciam prejuízos em diversas tarefas de FE quando comparados a sujeitos saudáveis. As diferenças de maior magnitude foram

observadas na memória de trabalho verbal, avaliada pelo *Digit-Span Backwards* ($d = 0.49$), na parte B do *Trail Making Test* ($d = 0.57$), e no *Stroop Color-Word Test* ($d = 0.47$). Foram reportadas, ainda, diferenças significativas entre grupos em tarefas de fluência verbal fonêmica ($d = 0.30$) e semântica ($d = 0.39$), perseverações no *Wisconsin Card Sorting Test* ($d = 0.33$), e na memória de trabalho não-verbal ($d = 0.38$).

Embora a intensidade destes prejuízos possa diminuir após a remissão de episódios de humor (Xu et al., 2012), alterações executivas frequentemente persistem em pacientes eutímicos. Em pacientes com TBI, a prevalência de disfunção executiva durante a eutímia pode chegar a até 53% (Cheung et al., 2013). Estima-se que 1/3 à metade dos indivíduos com TB em eutímia não apresentam déficits cognitivos ou apresentam déficits mínimos; 1/3 apresentam prejuízos em ao menos um componente cognitivo; ao passo que um pouco menos de 1/3 dos indivíduos portadores de TB apresentam déficits cognitivos generalizados (Miskowiak et al., 2018). Nestes pacientes, prejuízos significativos têm sido observados em instrumentos como o *Trail Making Test* ($d = -0.33$), no número de categorias ($d = -0.78$) e erros perseverativos ($d = -1.74$) do *Wisconsin Card Sorting Test*, no teste *Stroop* ($d = -3.58$), e em tarefas de fluência verbal fonêmica ($d = -1.75$) e semântica ($d = -3.40$) (Juselius, Kiesepa, Kaprio, Lonnqvist, & Tuulio-Henriksson, 2009). Estes achados estão de acordo com aqueles encontrados por outros estudos na literatura (Roux et al., 2017; Bora et al., 2009; Kurtz & Gerraty, 2009; Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré, & Vieta, 2008; Robinson & Nicol Ferrier, 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007).

Prejuízos executivos também têm sido identificados em diferentes episódios do TB. Pacientes avaliados durante episódios depressivos, de mania e hipomania podem apresentar declínio nas FE de forma proporcional ao número de episódios de humor sofridos (Demmo et al., 2016; Sánchez-Morla et al., 2018; Paradiso, Lamberty, Garvin & Robinson, 1997). De forma mais específica, pacientes com depressão bipolar também mostram desempenho prejudicado nas FE avaliadas pelo *Digital Symbol Substitution Test* e *Trail Making Test* (Vieta et al., 2012).

Estudos comparativos de amostras com TBI e TBII apresentam resultados heterogêneos, embora de modo geral, apontem maior prevalência destes prejuízos no TBI do que no TBII. Xu e colaboradores (2012), por exemplo, identificaram prejuízos executivos durante um EDM em pacientes com ambos quadros, embora pacientes com TBI tenham apresentado escores significativamente inferiores do que aqueles com TBII nas FE avaliadas através da fluência verbal,

Modified Card Sorting Task, *Trail Making Test-B* e Torre de Hanoi. Neste estudo, prejuízos executivos não foram identificados após remissão de sintomas, achado discrepante de grande parte da literatura atual. Em estudo de Sparding e colaboradores (2015), por exemplo, foram observados prejuízos similares em pacientes eutímicos com TBI e TBII em tarefas como o *Trail Making Test*, o teste *Stroop* e tarefas de fluência verbal. Observou-se, no entanto, diferença significativa entre os dois quadros clínicos em seu desempenho no subteste Códigos do WAIS-III e no teste das Torres, nos quais pacientes com TBII obtiveram escore superior aos indivíduos com TBI.

As alterações executivas observadas em testes neuropsicológicos vão ao encontro dos resultados de estudos de neuroimagem em portadores de TB. Alterações significativas na ativação de redes de controle cognitivo tem sido identificadas em regiões como o córtex pré-frontal esquerdo, a ínsula, o córtex pré-frontal ventrolateral e o sulco intraparietal direito (McTeague et al., 2017). De forma similar, melhora nas FE após intervenção de estimulação cognitiva em portadores de TB tem se mostrado associada ao aumento da circulação sanguínea no giro frontal inferior esquerdo (Venza et al., 2016). Associações entre o funcionamento executivo, a espessura do córtex frontal medial e do giro pré-central tem sido identificadas tanto no TBI quanto no TBII, embora o padrão destas associações apresente diferenças entre as categorias diagnósticas (Abé et al., 2018). Em suma, as alterações funcionais e estruturais mais frequentes encontradas em portadores de TB acometem regiões cerebrais associadas ao controle cognitivo e FE (Perry, Roberts, Mitchell, & Breakspear, 2018). No entanto, assim como observado em estudos neuropsicológicos, há grande variabilidade entre os métodos e resultados reportados, dificultando a formulação de conclusões específicas sobre o impacto neurofuncional e do TB.

A fim de efetuar melhoramentos na investigação da heterogeneidade de achados quanto a disfunção executiva no TB, alguns estudos vêm investindo em uma abordagem distinta, em que são investigados não apenas as diferenças entre o desempenho observado no TB e em indivíduos controles, mas as diferenças intra-diagnósticas em amostras de pacientes portadores de TB. Estes estudos, de modo geral, apontam para existência de no mínimo 3 perfis executivos distintos no TB, sendo estes um perfil com cognição predominantemente preservada (*“high-functioning”*), um perfil com prejuízos graves e generalizados, e um ou dois perfis intermediários, com prejuízos moderados em diferentes FE (Cotrena et al., 2017; Roux et al., 2017; Martino, Marengo, Igoa, & Strejilevich, 2018; Bora et al., 2016; Burdick et al., 2014). Este padrão, já apontado por múltiplos estudos em amostras mistas de pacientes portadores de TBI e tipo II, já foi replicado também em

amostra composta exclusivamente de pacientes com TBII (Solé et al., 2016). As diferenças cognitivas entre perfis têm sido atribuídas a diversas variáveis individuais, clínicas e sociodemográficas, e não há consenso quanto a razão para esta distribuição. No entanto, com o crescente interesse na investigação de variabilidade cognitiva intra-diagnóstica, espera-se que avanços significativos nesta área sejam feitos no futuro próximo.

1.3 FUNCIONALIDADE NO TRANSTORNO BIPOLAR

O TB está associado a altas taxas de prejuízo funcional, sendo classificado como a quinta maior causa de *disease burden* dentre as doenças mentais (Ferrari et al., 2016). Mesmo em períodos de eutímia, a funcionalidade de portadores de TB pode mostrar-se inferior ao esperado, assemelhando-se ao perfil observado em indivíduos com esquizofrenia (Esan et al., 2017). Este prejuízo funcional tem levado a uma maior preocupação com estes desfechos em intervenções psicológicas e farmacológicas direcionadas a este quadro (Bonnín et al., 2016; Zyto, Jabben, Schulte, Regeer, & Kupka, 2016). No entanto, ao contrário da recuperação sintomática, a recuperação funcional tem se mostrado um desafio para os tratamentos atualmente disponíveis para o TB (Gitlin & Miklowitz, 2017).

O impacto funcional do TB tem se mostrado especialmente preocupante uma vez que o quadro afeta uma alta proporção de indivíduos economicamente ativos. Assim, para além dos custos a sociedade em termos de acompanhamento farmacológico e hospitalar (Broder et al., 2019), o TB influencia o desempenho ocupacional de portadores do quadro. Em estudo realizado em Portugal, por exemplo, o TB foi a terceira doença com maior impacto em termos de dias não-trabalhados, levando a uma perda média de 5,3 dias por mês por empregado (Cardoso et al., 2017). Além de interferir com o desempenho ocupacional daqueles pacientes que ainda estão aptos a integrar o mercado de trabalho, o TB pode levar a incapacidade laboral de portadores do quadro. Taxas de desemprego em amostras de portadores de TB vão de 6 até 37% (Martino et al., 2017; Tondo, Vázquez, Pinna, Vaccotto, & Baldessarini, 2018), resultando em altos níveis de dependência em fontes de renda como seguro-desemprego (Grande et al., 2013).

A funcionalidade é um construto multidimensional, o que torna o seu estudo no âmbito do TB ainda mais complexo. O conceito de funcionalidade abarca aspectos psicológicos, sociais e ocupacionais, cada um com características distintas e referente a um aspecto particular da

funcionalidade (Goldman, Skodol, & Lave, 1992). Cada um destes aspectos, por sua vez, pode apresentar padrões distintos de associação com sintomas psiquiátricos (Hernández-Orduña et al., 2017; McKnight, Monfort, Kashdan, Blalock, & Calton, 2016) e aspectos cognitivos (Cotrena et al., 2016). A necessidade de fornecer uma avaliação mais específica da funcionalidade foi uma das maiores justificativas para a substituição da AGF pelo WHODAS 2.0 no DSM-5 (Gold, 2014). Instrumentos como o WHODAS 2.0 (Guilera et al., 2015) estão entre os mais utilizados hoje em dia para a avaliação funcional em populações psiquiátricas, e possuem subescalas distintas referentes a áreas como a cognição, mobilidade, relações interpessoais e atividades ocupacionais.

A introdução de ferramentas multidimensionais na avaliação da funcionalidade constitui um passo importante na literatura, mas ainda não é uma prática altamente disseminada no estudo do TB. Observa-se ainda o uso de instrumentos unidimensionais como a AGF (Bonnín et al., 2018; Martino et al., 2017), assim como as pontuações totais em escalas de funcionalidade, mesmo quando estas seriam capazes de fornecer pontuações por subescala (Ospina et al., 2018). Estas práticas impedem uma avaliação pormenorizada da funcionalidade no TB, de modo que os âmbitos mais prejudicados – e possivelmente mais indicados como alvo de intervenções – não podem ser identificados.

Desta forma, embora a funcionalidade venha sendo cada vez mais estudada na literatura, há necessidade de que o construto seja investigado de maneira mais pormenorizada através de ferramentas multidimensionais. A análise de aspectos distintos da funcionalidade poderá auxiliar na hierarquização de prioridades para o desenvolvimento de intervenções. Ainda, esta abordagem permitirá a identificação de fatores clínicos, cognitivos e sociodemográficos associados a diferentes âmbitos da funcionalidade, dados relevantes para elaboração de métodos de intervenção com maior potencial de eficácia.

1.4 FATORES ASSOCIADOS AO PREJUÍZO COGNITIVO E FUNCIONAL

1.4.1 Variáveis Clínicas e Farmacológicas

Para além do foco em estudos descritivos do impacto cognitivo e funcional do TB, a literatura vem investindo na identificação de preditores destas variáveis. Dentre os fatores mais estudados neste contexto, destacam-se aspectos clínicos do transtorno, tais como a sua cronicidade (Romero et al., 2016; Nguyen, Kovacevic, Dev, & Liu, 2017; Mora *et al.*, 2012, Frangou et al., 2005, Bora *et al.*, 2009), idade de início (Miguélez-Pan, Pousa, Cobo, & Duño, 2014; Mora, Portella, Forcada, Vieta, & Mur, 2012; Nguyen et al., 2017; Swaroopachary, Kalasapati, Ivaturi, & Reddy, 2018), histórico de sintomas psicóticos (Bowie et al., 2018; Dell’Osso et al., 2017; Oertel-Knöchel et al., 2015) e número de episódios de humor (Sánchez-Morla et al., 2018; Torres et al., 2014;). Entretanto, os achados obtidos pela literatura permanecem heterogêneos (Demmo et al., 2016).

A duração da doença e o número de episódios recorrentes, especialmente de mania, têm mostrado correlações negativas tanto com a cognição quanto com a funcionalidade. O número de episódios de humor está associado a maiores prejuízos em componentes de flexibilidade cognitiva e controle inibitório (Bhatia, Sidana, Das, & Bajaj, 2018; Cheung et al., 2013; Martino, Igoa, Marengo, Scápola, & Strejilevich, 2018), assim como pior funcionamento psicossocial e desempenho laboral (Martino et al., 2017). Comparações entre pacientes com histórico de episódio maníaco único e indivíduos com episódios de humor recorrentes também indicam que, embora ambos os grupos demonstrem pior desempenho executivo quando comparados a controles, aqueles com episódios recorrentes demonstram pior flexibilidade cognitiva, planejamento e controle inibitório quanto a pacientes com episódio único (Elshahawi et al., 2011). A duração da doença, de maneira semelhante, também apresenta evidência de associação com melhor capacidade funcional em indivíduos portadores de TB (O’Donnell, Deldin, Grogan-Kaylor, et al., 2017).

Sintomas residuais de hipomania e depressão também apresentam associações robustas com a presença de prejuízos executivos (Bhatia et al., 2018; Cotrena, Branco, Kochhann, Shansis, & Fonseca, 2016b; Roux, Raust, Cannavo, Aubin, Aouizerate, Azorin, Bellivier, Belzeaux, et al., 2017; Toyoshima et al., 2019) e funcionais (O’Donnell, Deldin, Grogan-Kaylor, et al., 2017; Strassnig et al., 2018). Por fim, o número de hospitalizações mostra-se inversamente associado a

habilidades como a fluência verbal (Krukow et al., 2019) e ao desempenho cognitivo geral de pacientes portadores do transtorno (Hajbi et al., 2017).

No entanto, permanece incipiente na literatura, consenso quanto a associação entre o prejuízo funcional e cognitivo no TB e algumas variáveis clínicas, como a presença de sintomas psicóticos. No âmbito da cognição, a compreensão tradicional acerca de um maior impacto cognitivo em indivíduos com histórico de sintomas psicóticos (Aminoff et al., 2012; Glahn et al., 2006), vem sendo questionada por investigações recentes. Estudos realizados ao longo dos últimos anos sugerem que, em muitos casos, as diferenças entre portadores de TB com e sem histórico de sintomas psicóticos são mínimas ou inexistentes (Bora, 2018; Ceylan et al., 2017; Toyoshima et al., 2019). O mesmo ocorre com o número de episódios de humor, apontado por muitos dos estudos supracitados como um fator relevante para o prejuízo cognitivo. Algumas investigações, incluindo alguns estudos longitudinais, não identificam associações entre o número de episódios de humor e o desempenho cognitivo (Demmo et al., 2017; Oliveira, Kapczinski, Comey, & Trentini, 2011; Yang et al., 2018). De maneira similar, não há consenso acerca da interação entre a presença de sintomas psicóticos e o impacto funcional no TB. Ao passo que estudos sugerem que o histórico de sintomas psicóticos está associado a piores desfechos laborais e psicossociais (Dell’Osso et al., 2017), outros apontam ausência de diferenças entre os níveis de funcionalidade destes grupos de pacientes (Bowie et al., 2018). A heterogeneidade entre estes achados pode ser atribuída aos métodos empregados por diferentes estudos, que em sua maioria utilizam apenas avaliações breves da cognição e funcionalidade. No caso das FE, isto torna-se especialmente problemático dada a multidimensionalidade do construto: achados obtidos com base em apenas um instrumento nem sempre poderão ser generalizados ao restante destes componentes cognitivos.

No contexto do tratamento farmacológicos disponíveis para os transtornos bipolares, estudos foram realizados acerca das possíveis associações entre o uso de medicamentos e a cognição, com destaque para as FE (Kamilla W. Miskowiak, Carvalho, Vieta, & Kessing, 2016; Lee et al., 2015). Cankorur e colaboradores (2017), ao comparar pacientes em monoterapia com antipsicóticos de segunda geração, carbonato de lítio e ácido valpróico, apontaram similaridade entre o perfil cognitivo de todos os grupos estudados, com exceção dos escores de memória de trabalho. Nesta habilidade cognitiva, houve performance superior de pacientes tratados com lítio quando comparados a indivíduos tratados com antipsicóticos. Estudos de neuroimagem também apontam efeitos neuroprotetivos do lítio, que parece atenuar diferenças no desempenho cognitivo

entre portadores de TB e sujeitos controle (Abramovic et al., 2018). No entanto, apesar do número crescente de estudos acerca do papel neuroprotetivo do lítio, não há evidência definitiva acerca do impacto cognitivo deste fármaco. Ao contrário dos estudos anteriormente citados, algumas investigações têm evidenciado correlações inversas entre uso de lítio e QI (Vreeker et al., 2017). Já Tournikoti e colaboradores (2017), identificaram influência positiva do ácido valpróico para a memória verbal, e ausência de associações entre o uso de antipsicóticos e a memória ou flexibilidade cognitiva de portadores de TB. De maneira similar, não foi identificada associação entre o uso de antipsicóticos e o QI em estudo de Vreeker et al. (2017). A variabilidade nos resultados dos estudos descritos deve-se, em grande parte, à variabilidade metodológica entre eles. Enquanto alguns estudos sequer descrevem os tratamentos farmacológicos realizados pelos participantes (Russo et al., 2017), outros fornecem informações inconsistentes, dificultando inclusive a comparação entre estudos e a realização de metanálises (Samamé, Szmulewicz, Valerio, Martino, & Strejilevich, 2017). São necessários estudos adicionais com descrições mais claras e específicas acerca dos tratamentos realizados pelos participantes, de modo a identificar associações mais claras entre a cognição e o uso de fármacos em portadores de TB (Dickinson, Becerra, & Coombes, 2017).

Dadas as complicações éticas associadas a avaliação de pacientes não-medicados, há um número limitado de estudos envolvendo a avaliação neuropsicológica desta população. No entanto, mesmo entre estes estudos há heterogeneidade nos resultados. Em amostra mista de portadores de TBI e II, estudo recente não identificou diferenças entre estes indivíduos e participantes controles em medidas de FE (Yang et al., 2018). Já outros estudos identificam prejuízos significativos em portadores de TB não-medicados, tanto durante ocorrência de episódio depressivo, quanto em período de eutimia (Lai et al., 2018). Alterações neurofuncionais e estruturais também tem sido identificadas em indivíduos portadores de TB na ausência de tratamento farmacológico (Niu et al., 2017; Wang et al., 2018). Dentre portadores de TBII sem tratamento farmacológico, alguns estudos apontam prejuízos moderados a graves em funções como a velocidade psicomotora, memória de trabalho, memória visual, alternância atencional e fluência verbal (Liu et al., 2019). Ao mesmo tempo, outras investigações reportam ausência de prejuízos cognitivos em amostras similares (Mak et al., 2018).

No âmbito da funcionalidade, há pouca informação na literatura acerca do impacto funcional de diferentes fármacos utilizados no tratamento empregados para o TB. O uso de

anticonvulsivantes tem se mostrado negativamente associado a qualidade de vida (Nunes et al., 2018), assim como a ausência de tratamento farmacológico (Calabrese et al., 2018; Johnson et al., 2017). Por outro lado, fármacos mais recentes como a lurasidona e o aripiprazol tem se mostrado eficazes na redução do impacto funcional do TB (Calabrese et al., 2018; Johnson et al., 2017). Há evidência, ainda, de associações significativas entre adesão ao tratamento medicamentoso e a funcionalidade (Wesley, Manjula, & Thirthalli, 2018). Dada a escassez de estudos neste âmbito, faz-se necessária a investigação do impacto funcional de diferentes tratamentos, aderindo às recomendações anteriormente citadas acerca da padronização da forma como o uso de fármacos é descrito e controlado metodologicamente pelos estudos (Dickinson et al., 2017).

1.4.2 Fatores Sociodemográficos

O impacto de fatores sociodemográficos na cognição em portadores de TB tem apresentado número crescente de estudos. Parte explicativa do interesse atual é alicerçada em evidências prévias quanto aos fatores idade e escolaridade formal e sua contribuição significativa para a variabilidade do desempenho cognitivo mesmo em indivíduos saudáveis (Cotrena, Branco, Cardoso, Wong, & Fonseca, 2016). No entanto, no âmbito de estudos que investiguem variáveis referentes à funcionalidade, a presença de variáveis sociodemográficas é recente.

Neste contexto, a literatura parece apontar para uma ausência de efeitos de sexo na cognição no TB (Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011). No entanto, aspectos como a escolaridade e idade parecem estar significativamente associados ao desempenho cognitivo (I.G. et al., 2018; Martino, Marengo, et al., 2018; Seelye et al., 2019). De acordo com Mann-Wrobel et al. (2011) o tamanho de efeito de diferenças no desempenho cognitivo entre portadores de TB e participantes controles diminui proporcionalmente ao nível educacional dos indivíduos estudados. Ainda, estudos de subperfis cognitivos no TB, revelam que os grupos com maiores níveis de prejuízo cognitivo demonstram nível educacional inferior aos agrupamentos de indivíduos com cognição preservada (Bora et al., 2016; Cotrena et al., 2017; Roux et al., 2017).

No entanto, a direcionalidade da relação entre a educação e o prejuízo cognitivo não tem sido suficientemente investigada. Embora a educação seja frequentemente utilizada como medida de reserva cognitiva (Hinrichs et al., 2017; Grande et al., 2016; Solé et al., 2016), e interpretada como fator protetivo para impacto cognitivo do TB, reduções no nível educacional também podem

ser a consequência de prejuízos cognitivos pré-existentes. Como apontado por Mann-Wrobel et al. (2011), o nível educacional elevado pode estar associado a um início mais tardio da doença. A duração do transtorno, por sua vez, seria responsável pela dimensão do impacto cognitivo do observado. Por outro lado, sujeitos com níveis educacionais baixos apresentam potencial para início precoce do transtorno, interrompendo seus estudos em razão de hospitalizações, sintomas clínicos ou prejuízo cognitivo. Desta forma, o nível educacional pode vir a ser tanto uma causa quanto uma consequência do impacto cognitivo do TB. Estudos adicionais, envolvendo metodologias longitudinais e controle estatístico de variáveis mediadoras, são necessários para especificar com maior precisão a natureza da relação entre a educação e cognição no TB.

No que tange ao impacto da idade na cognição, investigações de subperfis cognitivos no TB apontam diferenças significativas na idade de pacientes com diferentes níveis de prejuízo. Agrupamentos de pacientes com maior prejuízo neurocognitivo demonstram idade mais avançada do que subgrupos de pacientes com cognição preservada (Bora et al., 2016; Cotrena, Branco, Ponsoni, Shansis, & Fonseca, 2017). Ainda, estudos longitudinais de indivíduos portadores do transtorno, sugerem que pacientes mais velhos demonstram pior desempenho cognitivo quando comparados a indivíduos saudáveis (Schouws, Comijs, Dols, Beekman, & Stek, 2016). A progressão do prejuízo cognitivo com a idade, no entanto, é uma área de certa controvérsia na literatura. Enquanto alguns estudos descrevem o TB como quadro neuroprogressivo, associado a maior probabilidade de incidência de quadros demenciais (Diniz et al., 2017; Seelye et al., 2019; Berk et al., 2011; Wu et al., 2013), outros sugerem ausência de declínio cognitivo acentuado em pacientes com TB (Bora & Özerdem, 2017; Samamé et al., 2014). Desta forma, são necessários estudos adicionais a fim de melhor compreender a relação entre a idade e o TB ao longo do envelhecimento mediado pela ocorrência do transtorno em sua complexidade clínica.

No que tange à funcionalidade, a literatura ainda é incipiente, de modo que não há conclusões claras acerca da associação entre fatores sociodemográficos e o impacto funcional do TB. Enquanto alguns estudos sugerem que fatores como a idade e sexo não possuem influência sobre a funcionalidade no TB (Lee et al., 2018; Murru et al., 2018), outros apontam efeitos significativos associados a ambos fatores (Sanchez-Moreno et al., 2018). Desta forma, não é possível realizar afirmações acerca das relações entre estas variáveis de maneira conclusiva até o presente momento.

Conclui-se que, embora variáveis sociodemográficas sejam frequentemente controladas estatisticamente ou pareadas entre grupos clínicos e controles em estudos de portadores de TB (Bourne et al., 2013; Volkert et al., 2015), poucos estudos avaliam estes fatores como variáveis de interesse/desfecho. Assim, sua potencial influência mediadora no impacto cognitivo e funcional no TB permanece carente de maiores esclarecimentos. Tais estudos fazem-se especialmente necessários dada a relação entre variáveis demográficas, como a idade e educação, e fatores clínicos como a duração da doença e número de episódios. Ainda, há potencial campo no contexto de intervenções para os transtornos bipolares no que tange aos fatores sociodemográficos modificáveis com intuito de combate aos prejuízos funcionais e foco protetivo para a cognição.

1.4.3 Reserva Cognitiva

O conceito de reserva cognitiva (RC) foi originalmente introduzido por Stern no estudo das demências, como hipótese explicativa para a variabilidade individual na correspondência entre achados neurológicos de lesões adquiridas e manifestações sintomáticas (Stern, 2009). De acordo com o autor, alguns pacientes, mesmo na presença de alterações neurológicas significativas, poderão recrutar processos cognitivos ou redes neurais alternativas como estratégia para evitar maior impacto cognitivo e funcional. Desta forma, níveis elevados de reserva cognitiva aparentam ter efeito protetivo contra a manifestação sintomática de quadros neurológicos, enquanto níveis baixos desta reserva podem ser interpretados como fatores de risco para o surgimento de sintomas e prejuízo funcional (Forcada et al., 2015). Dadas as dificuldades associadas a quantificação da reserva cognitiva, estudos atuais avaliam este construto através de outras variáveis mais facilmente mensuráveis e fortemente relacionadas, como o QI, nível educacional e ocupacional e a prática de atividades cognitivamente estimulantes (Stern, 2009).

Esta abordagem foi recentemente utilizada para expandir o conceito de RC para o âmbito dos transtornos mentais, inclusive o TB. Forcada e colaboradores (2014) investigaram a reserva cognitiva em amostra de pacientes com TB através da prática de atividades cognitivamente estimulantes, como leitura e escrita, a inteligência cristalizada, estimada pelo subteste Vocabulário do WAIS-III, e o nível educacional e ocupacional. Os resultados deste estudo apontaram que a RC pode agir como um preditor de funcionamento cognitivo e psicossocial no TB, além de estar associada a um curso clínico mais brando e menor intensidade de sintomas (Forcada et al., 2015).

Desde a condução deste estudo, seus achados foram corroborados por diversas investigações na literatura.

Anaya et al. (2016), em amostra de pacientes eutímicos portadores de TB, apontou associação positiva entre a RC e a velocidade de processamento, memória de trabalho, memória visual e verbal e FE. Avaliações funcionais e de qualidade de vida também revelaram contribuições positivas da reserva cognitiva para o funcionamento psicossocial e a auto-avaliação da saúde física. Grande e colaboradores (2016) demonstraram, além de associações positivas entre RC e o desempenho atencional de pacientes portadores de TB, impacto positivo desta variável em tarefas de fluência verbal fonêmica e semântica, e de memória verbal. Foram ainda identificadas diferenças significativas nas características clínicas apresentadas por pacientes com TB classificados em dois grupos de acordo com seu nível de RC. Sujeitos com baixos níveis de RC apresentaram um maior número de hospitalizações e histórico mais proeminente de sintomas psicóticos. Já em estudo de Rolstad et al. (2016), foi demonstrado papel importante da RC como mediadora da relação entre lesões na substância branca e o desempenho de pacientes com TB em tarefas de FE. De acordo com estes autores, níveis elevados de RC apresentam potencial de redução do impacto de lesões encefálicas no desempenho cognitivo. Por fim, em estudo recente de Hinrichs et al. (2017), portadores de TB e participantes controles foram acompanhados longitudinalmente a fim de estudar os efeitos da RC em um período de cinco anos. Os resultados identificaram trajetórias similares de mudança no desempenho cognitivo, apontando ausência de declínio cognitivo acelerado no TB. Ainda, identificou-se efeito protetivo de um alto QI no início do estudo, de modo que indivíduos com escores elevados nesta medida apresentaram maior estabilidade no desempenho cognitivo ao longo do tempo.

Estes achados têm repercussões promissoras para o tratamento e manejo clínico de pacientes com TB. Ao contrário de variáveis pré-mórbidas ou clínicas com impacto cognitivo no TB, como a inteligência cristalizada ou o número de episódios de humor, a RC é passível de intervenção através de estimulação cognitiva e reabilitação. Assim, para além da compreensão do impacto cognitivo do TB, o estudo da RC apresenta potencial de contribuição para o desenvolvimento de possíveis estratégias de reabilitação neuropsicológica. Futuramente, espera-se que a RC no TB possa ser explorada com maior especificidade, servindo como base para programas de intervenção com impacto positivo não apenas na cognição, mas também na funcionalidade e qualidade de vida de portadores de TB (Miskowiak et al., 2018).

2 JUSTIFICATIVAS

A presente tese contribui para a compreensão do impacto cognitivo do TB, com importantes repercussões tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica em psicologia e psiquiatria. Ademais, oferece achados para o desenvolvimento de intervenções e estratégias de manejo que minimizem o prejuízo cognitivo relatado por pacientes, e seu consequente impacto funcional. Além de servir como base para futuras intervenções clínicas e neuropsicológicas, os estudos aqui propostos apresentam variáveis relacionadas ao estilo de vida cuja modificação também poderá contribuir para o desfecho cognitivo e funcional de pacientes com TB. Abaixo, são descritos alguns apontamentos importantes que justificam a realização dos quatro estudos propostos:

- Investigação do papel da reserva cognitiva no TB: Estudos acerca da influência de fatores clínicos e demográficos na cognição de pacientes com TB tem dedicado crescente atenção ao construto de reserva cognitiva. Este termo foi introduzido por Stern (2009), como forma de explicar discrepâncias entre a gravidade da sintomatologia clínica e manifestações sintomáticas de alguns pacientes com doença de Alzheimer. De acordo com o autor, a presença de marcadores biológicos de Alzheimer na ausência de comprometimento cognitivo pode ser explicada pelo recrutamento de processos cognitivos pré-existentes ou compensatórios, resultando em diferenças individuais na resposta à lesões ou quadros neurológicos. Estudos recentes apontam que a reserva cognitiva pode ter impacto benéfico também em quadros psiquiátricos, agindo como preditor de desfechos cognitivos e funcionais em pacientes eutímicos, e atenuando as manifestações clínicas do quadro (Anaya et al., 2016; Forcada et al., 2015; Grande et al., 2017). No entanto, poucos estudos buscaram identificar os fatores biológicos, demográficos e comportamentais que contribuem para a reserva cognitiva no TB. Tais achados contribuiriam de forma significativa para o manejo clínico e desenvolvimento de intervenções para pacientes com TB.

- Mensuração e comparação da influência de diferentes fatores clínicos e sociodemográficos na cognição de pacientes com TB: Diversos estudos recentes discutem a influência de fatores sociodemográficos como a idade (Seelye et al., 2019), sexo, e nível educacional (I.G. et al., 2018; Mann-Wrobel et al., 2011) na cognição. Fatores clínicos avaliados neste mesmo contexto incluem sintomas depressivos (Roux, Raust, Cannavo, Aubin, Aouizerate, Azorin, Bellivier, Belzeaux, et al., 2017), duração da doença (O'Donnell, Deldin, Pester, et al., 2017), idade de início (Mora et

al., 2012), histórico de sintomas psicóticos (Simonsen et al., 2011) e número de episódios de humor (Bora, Harrison, Yücel, & Pantelis, 2013). No entanto, de maneira geral, estes fatores são avaliados de forma isolada, com poucas investigações explorando suas interações ou comparando seu peso relativo em termos de impacto cognitivo.

- Contribuições para um modelo cognitivo e neuropsicológico do TB: Embora um modelo cognitivo integrativo do TB já tenha sido apresentado (Mansell et al., 2007) e validado por estudos independentes (Palmier-Claus, Dodd, Tai, Emsley, & Mansell, 2016), há uma lacuna no que tange a integração deste modelo com demais achados na literatura referente à neuropsicologia do TB. Embora esta abordagem possua claras possibilidades de articulação com modelos neuropsicológicos, como apontado pelos próprios autores do modelo integrativo em seu artigo original, este tema não tem sido explorado na literatura. O desenvolvimento de um modelo abrangente, valendo-se dos achados obtidos a partir de métodos de neuroimagem, avaliação cognitiva e mesmo de avaliações genéticas e neurofisiológicas, a exemplo do que vem sendo feito no transtorno depressivo maior (Roiser & Sahakian, 2013), traria contribuições de valor inestimável a pesquisa e prática clínica.

Embora a neuropsicologia do TB tenha sido alvo de diversos estudos na literatura, a interação entre a cognição e demais características destas amostras não tem sido suficientemente estudada. Nota-se uma ausência de estudos abrangentes, tratando de variáveis cognitivas, farmacológicas, sociodemográficas e clínicas, comparando-as diretamente e contrastando suas contribuições para desfechos funcionais e clínicos. Consequentemente, modelos teóricos encontram-se fragmentados, abordando aspectos cognitivos e neuropsicológicos de forma paralela, sem explorar sua intersecção. O presente estudo insere-se neste panorama, buscando oferecer uma abordagem neuropsicológica ampla, que considere demais fatores clínicos e diferenças individuais, a fim de atingir uma compreensão mais fidedigna do transtorno, com maior aplicabilidade clínica.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

Os estudos propostos no presente projeto terão como objetivo geral caracterizar o funcionamento cognitivo e elaborar modelos explicativos da neurocognição no TB a partir de fatores demográficos, clínicos, comportamentais, socioculturais e demográficos. Agravadores

cognitivos longitudinais, assim como preditores e mediadores do prejuízo cognitivo nestes pacientes, também serão explorados.

3.1 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 1

- Realizar estudo amplo de metanálise acerca da cognição no TBI e TBII, separadamente, caracterizando os estudos existentes em termos das suas amostras, método e resultados;
- Analisar e identificar achados acerca das habilidades cognitivas mais estudadas no TB: funções executivas e memória, buscando caracterizar quais estão preservados ou prejudicados e comparando a magnitude do prejuízo entre funções;
- Verificar potencial de sensibilidade dos principais parâmetros cognitivos empregados para avaliação em transtornos bipolares de acordo com recomendações de órgãos internacionais;
- Identificar possíveis fatores apontados como sendo protetivos ou de risco para a ocorrência de prejuízo cognitivo no TBI e TBII, como fatores clínicos (idade de início da doença, duração do transtorno, tratamento farmacológico, sintomas depressivos e/ou hipomaníacos) e sociodemográficos (idade, escolaridade);
- Discutir os avanços, limitações e lacunas da literatura atual na compreensão do impacto cognitivo para os TB's;

Hipotetiza-se que serão observados prejuízos em todos os domínios cognitivos, tanto no TBI quanto no TBII. Espera-se identificar efeito positivo de fatores associados à reserva cognitiva no TB. Hipotetiza-se, ainda, que fatores associados a educação sejam os mais amplamente estudados neste contexto e, portanto, aqueles com maiores evidências de efeito protetivo na cognição. De maneira complementar, espera-se obter indícios positivos da sensibilidade e especificidade dos principais instrumentos recomendados por instituições internacionais e consensos da área na detecção e mensuração de prejuízos cognitivos no TBI e TBII.

3.2 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 2

Objetivos:

- Caracterizar a influência de fatores associados a reserva cognitiva, como a educação e hábitos de leitura e escrita, nas *core executive functions* no TBI e TBII;
- Quantificar e comparar a influência relativa da reserva cognitiva a de outros fatores que influenciam as funções executivas no TB (incluindo a idade, *status* socioeconômico, QI e gravidade de sintomas de humor);
- Explorar os efeitos de variáveis modificáveis e não-modificáveis associadas à reserva cognitiva nas funções executivas;

Hipóteses:

Esperava-se que as variáveis associadas à reserva cognitiva apresentariam efeito significativo em todas as *core executive functions* no TBI e TBII. Hipotetizou-se que a magnitude da influência da reserva cognitiva seria comparável a de fatores clínicos e demográficos como a idade, o diagnóstico e sintomas de humor.

3.3 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 3

- Identificar fatores preditivos e mediadores do desempenho cognitivo em pacientes portadores de TB;
- Quantificar o impacto de fatores preditivos e mediadores no desempenho cognitivo de pacientes com TB;
- Desenvolver modelo envolvendo variáveis cognitivas, clínicas, sociodemográficas e de reserva cognitiva para o TB;
- Discutir repercussões dos resultados para tratamento de pacientes portadores de TB, na compreensão do impacto cognitivo do transtorno, e em intervenções para esta população clínica;

Esperava-se corroborar os resultados da literatura atual no que tange ao papel de fatores clínicos como histórico de tentativas de suicídio, uso de substâncias e sintomas de humor como fatores de risco para o prejuízo cognitivo. Variáveis como idade avançada e baixos níveis educacionais também deverão ter impacto negativo na cognição.

3.4 OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO 4

- Identificar fatores preditivos e mediadores de desfechos funcionais em pacientes portadores de TB;
- Quantificar o impacto de fatores preditivos e mediadores no desfecho funcional de pacientes com TB;
- Desenvolver modelo envolvendo variáveis clínicas, sociodemográficas e de reserva cognitiva para a funcionalidade no TB;
- Discutir repercussões dos resultados para a elaboração de intervenções direcionadas a pacientes portadores de TB;

Esperava-se corroborar os resultados da literatura atual no que tange ao papel da cognição e fatores clínicos como uso de substâncias e sintomas de humor como fatores de risco para dificuldades funcionais. Variáveis como idade avançada e também poderão ter impacto negativo na cognição.

Referências

- Abé, C., Rolstad, S., Petrovic, P., Ekman, C.-J. J., Sparding, T., Ingvar, M., & Landén, M. (2018). Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(4), 325–335. <https://doi.org/10.1111/acps.12922>
- Abramovic, L., Boks, M. P. M., Vreeker, A., Verkooijen, S., van Bergen, A. H., Ophoff, R. A., ... van Haren, N. E. M. (2018). White matter disruptions in patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 743–751. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.01.001>
- Altamura, A. C., Buoli, M., Caldiroli, A., Caron, L., Cumerlato Melter, C., Dobrea, C., ... Zanelli Quarantini, F. (2015). Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 182, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.024>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th Ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Aminoff, S. R., Jensen, J., Lagerberg, T. V., Hellvin, T., Sundet, K., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2012). An association between affective lability and executive functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 198(1), 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.044>
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F. F., Vieta, E., Bonnín, C. del M., Ayuso-Mateos, J. L., ... Vega, P. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 386–398. <https://doi.org/10.1111/acps.12535>
- Angst, J., Gamma, A., Neuenschwander, M., Ajdacic-Gross, V., Eich, D., Rössler, W., & Merikangas, K. R. (2005). Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale*, 14(2), 68–76. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00006278>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., ... Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Bhatia, P., Sidana, A., Das, S., & Bajaj, M. (2018). Neuropsychological functioning in euthymic phase of bipolar affective disorder. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(3), 213. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_531_17
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T. D., Goldstein, B. I., Ruan, W. J., Huang, B., & Grant, B. F. (2016). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National

- Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
- Bonnín, C. del M., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Valentí, M., Solé, B., Jiménez, E., ... Rosa, A. R. (2018). Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 240, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.045>
- Bonnín, C. del M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B. L., Sole, B., Gonzalez-Pinto, A., ... Martinez-Aran, A. (2016). Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 208(1), 87–93. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162123>
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(10), 2017–2026. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002085>
- Bora, E., Hıdroğlu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö. F., Sarısoy, G., Civil Arslan, F., ... Tümkaya, S. (2016). Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1338–1347. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.04.002>
- Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 47(16), 2753–2766. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001490>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1095–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Bourne, C., Bilderbeck, A., Drennan, R., Atkinson, L., Price, J., Geddes, J. R., & Goodwin, G. M. (2015). Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BDI v BDII. *Journal of Affective Disorders*, 182, 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.021>
- Bowie, C. R., Best, M. W., Depp, C., Mausbach, B. T., Patterson, T. L., Pulver, A. E., & Harvey, P. D. (2018). Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12654>

- Brady Jr., R. O., Tandon, N., Masters, G. A., Margolis, A., Cohen, B. M., Keshavan, M., & Öngür, D. (2017). Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 207, 367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.041>
- Broder, M. S., Greene, M., Chang, E., Hartry, A., Yan, T., & Yermilov, I. (2019). Atypical antipsychotic adherence is associated with lower inpatient utilization and cost in bipolar I disorder. *Journal of Medical Economics*, 22(1), 63–70. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1543188>
- Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., & Malhotra, A. K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: Clinical implications. *Psychological Medicine*, 44(14), 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>
- Calabrese, J. R., Sanchez, R., Jin, N., Amatniek, J., Cox, K., Johnson, B., ... Carson, W. H. (2018). Symptoms and functioning with aripiprazole once-monthly injection as maintenance treatment for bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 227, 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.035>
- Camelo, E. V. M., Mograbi, D., de Assis da Silva, R., Bifano, J., Wainstok, M., Silveira, L. A. S., ... Cheniaux, E. (2016). Performance of Bipolar Disorder Patients in Attention Testing: Comparison with Normal Controls and Among Manic, Depressive, and Euthymic Phases. *Psychiatric Quarterly*. <https://doi.org/10.1007/s11126-016-9430-6>
- Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., Bauer, I. E., Zunta-Soares, G. B., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2016). Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 73, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.012>
- Cardoso, G., Xavier, M., Vilagut, G., Petukhova, M., Alonso, J., Kessler, R. C., & Caldas-de-Almeida, J. M. (2017). Days out of role due to common physical and mental conditions in Portugal: Results from the WHO World Mental Health Survey. *BJPsych Open*, 3(1), 15–21. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002402>
- Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, 17(9), 75. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>
- Ceylan, D., Akdede, B. B., Bora, E., Hidiröglü, C., Tunca, Z., & Alptekin, K. (2017). Neurocognitive functions in remission vs. psychotic states: A comparative study between bipolar disorder and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 27(Supplement 4), S731–S732. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=619297110>
- Chakrabarty, T., Kozicky, J.-M., Torres, I. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2015). Verbal memory impairment in new onset bipolar disorder: Relationship with frontal and medial temporal morphology. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(4), 249–260. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.1000373>

- Cheung, E. Y. W., Halari, R., Cheng, K. M., Leung, S. K., Young, A. H., Eric, Y. W., ... Young, A. H. (2013). Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with Bipolar 1 Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.070>
- Chrobak, A. A., Siuda-Krzywicka, K., Siwek, G. P., Arciszewska, A., Siwek, M., Starowicz-Filip, A., & Dudek, D. (2015). Implicit motor learning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 174, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.043>
- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, (ahead), 00–00. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Cardoso, C. de O., Wong, C. E. I., & Fonseca, R. P. (2015). The Predictive Impact of Biological and Sociocultural Factors on Executive Processing: The Role of Age, Education, and Frequency of Reading and Writing Habits. *Applied Neuropsychology:Adult*, 23(2), 75–84. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1012760>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Kochhann, R., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016a). Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Research*, 241. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.102>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Kochhann, R., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016b). Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Research*, 241, 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.102>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>
- Cotrena, C., Damiani Branco, L., Ponsoni, A., Milman Shansis, F., & Paz Fonseca, R. (2017). Neuropsychological Clustering in Bipolar and Major Depressive Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(7), 584–593. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000418>
- Delis, D. C., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *The California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation.
- Dell’Osso, B., Camuri, G., Cremaschi, L., Dobrea, C., Buoli, M., Ketter, T. A., & Altamura, A. C. (2017). Lifetime presence of psychotic symptoms in bipolar disorder is associated with less favorable socio-demographic and certain clinical features. *Comprehensive Psychiatry*, 76, 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.04.005>
- Demmo, C., Lagerberg, T. V., Aminoff, S. R., Hellvin, T., Kvitland, L. R., Simonsen, C., ... Ueland, T. (2016). History of psychosis and previous episodes as potential explanatory factors for neurocognitive impairment in first-treatment bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 136–147. <https://doi.org/10.1111/bdi.12377>
- Demmo, C., Lagerberg, T. V., Aminoff, S. R., Hellvin, T., Kvitland, L. R., Simonsen, C., ... Ueland, T. (2017). Course of neurocognitive function in first treatment bipolar I disorder:

- One-year follow-up study. *Psychiatry Research*, 249, 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.048>
- Dervic, K., Garcia-Amador, M., Sudol, K., Freed, P., Brent, D. a., Mann, J. J., ... Oquendo, M. a. (2015). Bipolar I and II versus unipolar depression: Clinical differences and impulsivity/aggression traits. *European Psychiatry*, 30(1), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.06.005>
- Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
- Esan, O., Osunbote, C., Oladele, O., Fakunle, S., Ehindero, C., & Fountoulakis, K. N. (2017). Bipolar I disorder in remission vs. schizophrenia in remission: Is there a difference in burden? *Comprehensive Psychiatry*, 72, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.10.009>
- Ferrari, A. J., Stockings, E., Khoo, J.-P., Erskine, H. E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*, 18(5), 440–450. <https://doi.org/10.1111/bdi.12423>
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., & Portella, M. J. (2015). The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>
- Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Pompili, M., & Girardi, P. (2015). Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 178, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
- Gallagher, P., Nilsson, J., Finkelmeyer, A., Goshawk, M., Macritchie, K. A., Lloyd, A. J., ... Watson, S. (2015). Neurocognitive intra-individual variability in mood disorders: effects on attentional response time distributions. *Psychological Medicine*, 45(14), 2985–2997. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000926>
- Gitlin, M. J., & Miklowitz, D. J. (2017). The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 209, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021>
- Glahn, D. C., Barrett, J., Bearden, C. E., Mintz, J., Green, M. F., Serap Monkul, E., ... Velligan, D. I. (2006). Dissociable mechanisms for memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36(8), 1085–1095. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007902>
- Gold, L. H. (2014). DSM-5 and the assessment of functioning: the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 42(2), 173–181. <https://doi.org/42/2/173> [pii]
- Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: A review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1148–1156. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1148>

- Gong, J., Chen, G., Jia, Y., Zhong, S., Zhao, L., Luo, X., ... Wang, Y. (2019). Disrupted functional connectivity within the default mode network and salience network in unmedicated bipolar II disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.012>
- Grande, I., Goikolea, J. M., de Dios, C., González-Pinto, A., Montes, J. M., Saiz-Ruiz, J., ... Vieta, E. (2013). Occupational disability in bipolar disorder: Analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(5), 403–411. <https://doi.org/10.1111/acps.12003>
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., ... Martinez-Aran, A. (2017). High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*, 208, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>
- Guilera, G., Gómez-Benito, J., Pino, Ó., Rojo, E., Vieta, E., Cuesta, M. J., ... Rejas, J. (2015). Disability in bipolar i disorder: The 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Journal of Affective Disorders*, 174, 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.028>
- Hajbi, K., Baati, I., Ellouze, S., Mkaouar, S., Abida, I., & Masmoudi, J. (2017). Cognitive function in older euthymic bipolar patients. *European Psychiatry*, 41, S116–S117. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1902>
- Hernández-Orduña, O., Robles-García, R., Martínez-López, N., Muñoz-Toledo, C., González-Salas, A., Cabello, M., ... Medina-Mora, M. E. (2017). WHODAS and the evaluation of disability among people with mental disorders with and without psychotic symptoms. *Salud Mental*, 40(5), 209–217. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2017.027>
- Hunt, G. E., Malhi, G. S., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Sitharthan, T. (2016). Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190–2015. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.011>
- I.G., B., R.F., de A., N.P., R., G.C., M., F., da M. C. L., I.E., B., & A.L., T. (2018). Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: The role of educational degree and inflammatory markers. *Journal of Psychiatric Research*, 106, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.003> LK
http://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=18791379&id=doi:10.1016%2Fj.jpsychires.2018.09.003&atitle=Predictors+of+cognitive+performance+in+bipolar+disorder%3A+The+role+of+educational+degree+and+inflammatory+markers&stitle=J.+Psychiatr.+Res.&title=Journal+of+Psychiatric+Research&volume=106&issue=&spage=31&epage=37&aulast=Barbosa&aufirst=Izabela+Guimar%C3%A3es&auinit=I.G.&aufull=Barbosa+I.G.&coden=JPYRA&isbn=&pages=31-37&date=2018&auinit1=I&auinitm=G
- Johnson, S., Persaud, K., Alabedy, M. A., Nayak, K., Syed, O., & Baranabas, M. J. (2017). The Effects of Lurasidone in Treatment of Bipolar Depression and its Effects in Improving Depressive Symptoms and Psychosocial Functioning : With Case Studies. *GSTF Journal of Advances in Medical Research*, 2(1), 1–5.

- Juselius, S., Kieseppa, T., Kaprio, J., Lonnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2009). Executive Functioning in Twins with Bipolar I Disorder and Healthy Co-Twins. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(6), 599–606. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp047>
- Krukow, P., Harciarek, M., Grochowski, C., Makarewicz, A., Jonak, K., & Karakuła-Juchnowicz, H. (2019). What specifically contributes to disturbed non-verbal fluency in patients with bipolar disorder: Ineffective performance initiation, slowed processing or lack of the execution strategy? *Psychiatry Research*, 271, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.012>
- 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. <https://doi.org/10.1037/a0016277>
- Lai, S., Zhong, S., Liao, X., Wang, Y., Huang, J., Zhang, S., ... Jia, Y. (2018). Biochemical abnormalities in basal ganglia and executive dysfunction in acute- and euthymic-episode patients with bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, 225, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.036>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Kaur, M., Guastella, A. J., Glozier, N., ... Hickie, I. B. (2018). Clinical, neurocognitive and demographic factors associated with functional impairment in the Australian Brain and Mind Youth Cohort Study (2008–2016). *BMJ Open*, 8(12), e022659. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022659>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., Jones, A., Scott, J., ... Hickie, I. B. (2015). Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: A longitudinal cohort study. *Translational Psychiatry*, 5(4), e555-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.50>
- Liu, T., Zhong, S., Wang, B., Liao, X., Lai, S., & Jia, Y. (2019). Similar profiles of cognitive domain deficits between medication-naïve patients with bipolar II depression and those with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 243, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.040>
- Lv, D., Lin, W., Xue, Z., Pu, W., Yang, Q., Huang, X., ... Liu, Z. (2016). Decreased functional connectivity in the language regions in bipolar patients during depressive episodes but not remission. *Journal of Affective Disorders*, 197, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.026>
- Mak, A. D. P., Lau, D. T. Y., Chan, A. K. W., So, S. H. W., Leung, O., Wong, S. L. Y., ... Lee, S. (2018). Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20295-3>
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., ... Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087–1206.
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>

- Mansell, W., Morrison, A. P., Tai, S., Mansella, W., Morrison, A. P., Reid, G., ... Tai, S. (2007). The Interpretation of, and Responses to, Changes in Internal States: An Integrative Cognitive Model of Mood Swings and Bipolar Disorders. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 35(5), 515–539. <https://doi.org/10.1017/S1352465807003827>
- Martino, D. J., Igoa, A., Marengo, E., Scápola, M., & Strejilevich, S. A. (2018). Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 225, 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.011>
- Martino, D. J., Igoa, A., Scápola, M., Marengo, E., Samamé, C., & Strejilevich, S. A. (2017). Functional outcome in the middle course of bipolar disorder: A longitudinal study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(3), 203–206. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000583>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S. a. (2018). Neurocognitive heterogeneity in older adults with bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 262(September 2017), 510–512. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.035>
- Martino, D. J., Samamé, C., Ibáñez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, 226(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.044>
- McKnight, P. E., Monfort, S. S., Kashdan, T. B., Blalock, D. V., & Calton, J. M. (2016). Anxiety symptoms and functional impairment: A systematic review of the correlation between the two measures. *Clinical Psychology Review*, 45, 115–130. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.005>
- McTeague, L. M., Ph, D., Huemer, J., Carreon, D. M., Jiang, Y., Eickhoff, S. B., & Etkin, A. (2017). Identification of common neural circuit disruptions in cognitive control across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 174(7), 676–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16040400>
- Medici, C. R., Videbech, P., Gustafsson, L. N., & Munk-Jørgensen, P. (2015). Mortality and secular trend in the incidence of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 183, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.032>
- Miguélez-Pan, M., Pousa, E., Cobo, J., & Duño, R. (2014). Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema*, 26(2), 166–173. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.111>
- Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martínez-Arán, A., Bonnín, C. del M., Bowie, C., Carvalho, A., ... Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disorders*, 20(3), 184–194. <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
- Miskowiak, K. W., Carvalho, A. F., Vieta, E., & Kessing, L. V. (2016). Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: A systematic review and methodological recommendations. *European Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1541–1561. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.011>

- Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. A. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
- Mora, E., Portella, M. J., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2012). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychological Medicine*.
- 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*, 118(5), 373–381. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01245.x>
- Murru, A., Pacchiarotti, I., Verdolini, N., Reinares, M., Torrent, C., Geoffroy, P.-A., ... Samalin, L. (2018). Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 749–755. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0811-0>
- Nguyen, T. T., Kovacevic, S., Dev, S. I., Lu, K., Liu, T. T., & Eyler, L. T. (2017). Dynamic functional connectivity in bipolar disorder is associated with executive function and processing speed: A preliminary study. *Neuropsychology*, 31(1), 73–83. <https://doi.org/10.1037/neu0000317>
- Niu, M., Wang, Y., Jia, Y., Wang, J., Zhong, S., Lin, J., ... Huang, R. (2017). Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders. *EBioMedicine*, 16, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.010>
- Nunes, C. S., Maes, M., Roomruangwong, C., Moraes, J. B., Bonifacio, K. L., Vargas, H. O., ... Nunes, S. O. V. (2018). Lowered quality of life in mood disorders is associated with increased neuro-oxidative stress and basal thyroid-stimulating hormone levels and use of anticonvulsant mood stabilizers. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(4), 869–878. <https://doi.org/10.1111/jep.12918>
- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Grogan-Kaylor, A., McInnis, M. G., Weintraub, J., Ryan, K. A., & Himle, J. A. (2017). Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 215, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.015>
- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Pester, B., McInnis, M. G., Langenecker, S. A., & Ryan, K. A. (2017). Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1296935>
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., ... Knöchel, C. (2015). Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 174, 627–635. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.060>
- Oliveira, S., Kapczinski, F., Camey, S., & Trentini, C. (2011). Assessment of Executive Functions in a Brazilian Sample of Bipolar Subjects. *Spanish Journal of Psychology*.

- Ospina, L. H., Nitzburg, G. C., Shanahan, M., Perez-Rodriguez, M. M., Larsen, E., Latifoglu, A., & Burdick, K. E. (2018). Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 235, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.013>
- Pagliaccio, D., Wiggins, J. L., Adleman, N. E., Harkins, E., Curhan, A., Towbin, K. E., ... Leibenluft, E. (2017). Behavioral and Neural Sustained Attention Deficits in Bipolar Disorder and Familial Risk of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 82(9), 669–678. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.006>
- Palmier-Claus, J. E., Dodd, A., Tai, S., Emsley, R., & Mansell, W. (2016). Appraisals to affect: Testing the integrative cognitive model of bipolar disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 55(3), 225–235. <https://doi.org/10.1111/bjc.12081>
- Păunescu, R., & Micluția, I. (2015). Outcome of cognitive performances in bipolar euthymic patients after a depressive episode: a longitudinal naturalistic study. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0070-2>
- Perry, A., Roberts, G., Mitchell, P. B., & Breakspear, M. (2018). Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0267-2>
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., ... Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disorders*, 15(5), 457–490. <https://doi.org/10.1111/bdi.12087>
- Robinson, L. J., & Nicol Ferrier, I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8(2), 103–116. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x/full>
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectrums*, 18(3), 139–149. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000072>
- Romero, E., Holtzman, J. N., Tannenhaus, L., Monchablon, R., Rago, C. M., Lolich, M., & Vázquez, G. H. (2016). Neuropsychological performance and affective temperaments in Euthymic patients with bipolar disorder type II. *Psychiatry Research*, 238, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.032>
- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A.-S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J.-M., ... Passerieux, C. (2017). Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *British Journal of Psychiatry*, 211(6), 381–387. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201335>
- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A. S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J. M., ... Medecin, I. (2017). Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Bipolar Disorders*, 19(2), 146–153. <https://doi.org/10.1111/bdi.12485>
- Russo, M., Van Rheenen, T. E., Shanahan, M., Mahon, K., Perez-Rodriguez, M. M., Cuesta-Diaz, A., ... Burdick, K. E. (2017). Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychological Medicine*, 47(16), 2892–2905. <https://doi.org/10.1017/S003329171700143X>

- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 164, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.028>
- Samamé, C., Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2017). Are major depression and bipolar disorder neuropsychologically distinct? A meta-analysis of comparative studies. *European Psychiatry*, 39, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.06.002>
- Sanchez-Moreno, J., Bonnín, C. del M., González-Pinto, A., Amann, B. L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., ... Vieta, E. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 145–154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>
- Sánchez-Morla, E. M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A. I., Martínez-Vizcaino, V., Roberto, R. J., ... Santos, J. L. (2018). Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: A 5-year follow-up study. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001885>
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., ... Yatham, L. N. (2015). International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
- Schouws, S. N., Comijs, H. C., Dols, A., Beekman, A. T., & Stek, M. L. (2016). Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 148–154. <https://doi.org/10.1111/bdi.12374>
- Seelye, A., Thuras, P., Doane, B., Clason, C., VanVoorst, W., & Urošević, S. (2019). Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 246(December 2018), 595–602. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.076>
- Sehmbi, M., Rowley, C. D., Minuzzi, L., Kapczynski, F., Steiner, M., Sassi, R. B., ... Frey, B. N. (2018). Association of intracortical myelin and cognitive function in bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(1), 62–72. <https://doi.org/10.1111/acps.12875>
- Şentürk Cankorur, V., Demirel, H., & Atbaşoğlu, C. (2017). Cognitive functioning in euthymic bipolar patients on monotherapy with novel antipsychotics or mood stabilizers. *Noropsikiyatri Arsivi*, 54(3), 244–250. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.15883>
- Shippee, N. D., Shah, N. D., Williams, M. D., Moriarty, J. P., Frye, M. a., & Ziegenfuss, J. Y. (2011). Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: Results from a nationally representative sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-90>
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Færden, A., ... Melle, I. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 73–83. Retrieved from <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/37/1/73.short>

- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., Torres, I., Reinares, M., ... Martínez-Arán, A. (2016). Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12385>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnín, C. del M., Torres, I., ... Vieta, E. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research Diagnostic Criteria. Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773–782. Retrieved from <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/35/6/773.pdf>
- Stern, Y. (2009). Cognitive Reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Strassnig, M., Kotov, R., Fochtmann, L., Kalin, M., Bromet, E. J., & Harvey, P. D. (2018). Associations of independent living and labor force participation with impairment indicators in schizophrenia and bipolar disorder at 20-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 197, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.009>
- Swaroopachary, R., Kalasapati, L. K., Ivaturi, S. C., & Reddy, C. M. P. K. (2018). Disability in bipolar affective disorder patients in relation to the duration of illness and current affective state. *Archives of Mental Health*, 19(1), 37–41. https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_5_18
- Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Lomastro, J., Smith, J. M., Chiappe, V., Martino, D. J., & Igoa, A. (2018). Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *Journal of Affective Disorders*, 228(November 2017), 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.015>
- Tandon, R. (2015). Bipolar and depressive disorders in diagnostic and statistical manual of mental disorders-5: Clinical implications of revisions from diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(1), 1. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.150796>
- Tondo, L., Pompili, M., Forte, A., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(3), 174–186. <https://doi.org/10.1111/acps.12517>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., Pinna, M., Vaccotto, P. A., & Baldessarini, R. J. (2018). Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 243–252. <https://doi.org/10.1111/acps.12911>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17–26. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x/full>
- Tournikioti, K., Ferentinos, P., Michopoulos, I., Alevizaki, M., Soldatos, C. R., Dikeos, D., & Douzenis, A. (2017). Clinical and treatment-related predictors of cognition in bipolar disorder: focus on visual paired associative learning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(7), 661–669. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0743-0>

- Toyoshima, K., Kako, Y., Toyomaki, A., Shimizu, Y., Tanaka, T., Nakagawa, S., ... Kusumi, I. (2019). Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Research*, 271, 510–515. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.061>
- Tsitsipa, E., & Fountoulakis, K. N. (2015). The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0081-z>
- Venza, E. E., Chapman, S. B., Aslan, S., Zientz, J. E., Tyler, D. L., & Spence, J. S. (2016). Enhancing Executive Function and Neural Health in Bipolar Disorder through Reasoning Training. *Frontiers in Psychology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01676>
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., ... Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.017>
- Vreeker, A., Abramovic, L., Boks, M. P. M., Verkooijen, S., van Bergen, A. H., Ophoff, R. A., ... van Haren, N. E. M. (2017). The relationship between brain volumes and intelligence in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 223, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.009>
- Wang, J., Wang, Y., Wu, X., Huang, H., Jia, Y., Zhong, S., ... Huang, R. (2018). Shared and specific functional connectivity alterations in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Brain Imaging and Behavior*, 16, 162–171. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9978-x>
- Wesley, M. S., Manjula, M., & Thirthalli, J. (2018). Interepisodic Functioning in Patients with Bipolar Disorder in Remission. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(1), 52–60. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_211_17
- Wu, K.-Y., Chang, C.-M., Liang, H.-Y., Wu, C.-S., Chia-Hsuan Wu, E., Chen, C.-H., ... Tsai, H.-J. (2013). Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disorders*, 15(7), 787–794. <https://doi.org/10.1111/bdi.12116>
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., ... Chen, J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.029>
- Yang, T., Zhao, G., Mao, R., Huang, J., Xu, X., Su, Y., ... Fang, Y. (2018). The association of duration and severity of disease with executive function: Differences between drug-naïve patients with bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 238, 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.051>
- Zyto, S., Jabben, N., Schulte, P. F. J. J., Regeer, B. J., & Kupka, R. W. (2016). A pilot study of a combined group and individual functional remediation program for patients with bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 194, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.029>

4 ESTUDOS

4.1 ESTUDO 1

Bipolar disorder psychopathology and neuropsychology: a state-of-the-art meta-analysis of executive functions and episodic memory

Abstract

Though the presence of impairments in episodic memory and executive functioning (EF) in bipolar disorder (BD) is all but established, the nature of this impairment continues to be a source of contention. The aim of the present study was to perform a comprehensive systematic review and meta-analysis of EF and episodic memory in BD. We also aimed to identify possible moderators of the association between BD and cognitive impairment. The analysis of 126 studies with a total sample of 14402 participants (n = 6424 with BDI; n = 702 with BDII; n=8276 control) revealed widespread cognitive impairments in BDI, with moderate to large effect sizes. Patients with BDII performed worse than control subjects with small-to-medium effect sizes for EF and memory. Small but significant differences were also identified between BDI and BDII on all cognitive functions except inhibitory control. Moderator analyses suggested that each cognitive function may be affected by different variables, with only three factors accounting for significant amounts of variability in more than one regression model: education, YMRS scores and lithium use. The TMT-B, Hayling Test B, Digit Span Total and Category Fluency tasks were the most sensitive to cognitive impairment in BD. The clinical repercussions and applications of these findings are discussed.

Keywords: bipolar disorder; executive functions, memory, review, cognition

Introduction

Cognitive impairment is currently considered a central feature of bipolar disorder (BD), with alterations in the executive functions and verbal memory affecting a significant proportion of patients with this condition (Cullen et al., 2016). These impairments may occur during mood episodes, euthymia and even before the onset of the illness (Burdick et al., 2014; Martino et al., 2009; Martino, Samamé, Ibáñez, & Strejilevich, 2015). Impairments in the executive functions and verbal memory, especially, have also been identified as putative cognitive endophenotypes for BD according to a recent review of the literature (Raust et al., 2014). However, though the presence of cognitive impairment in BD is all but established, the *nature* of this impairment continues to be a source of contention. Questions remain, for instance, regarding possible differences between the neurocognitive functioning of patients with BD types I and II. Studies which have compared these conditions produced discrepant findings, with some reporting no differences between patients with BD types I and II (Kessler et al., 2013) and others suggesting the former might show greater impairments than the latter (Cotrena et al., 2016). There are also unresolved issues regarding the relationship between aging, cognition and BD. While some studies identify an increased risk of dementia in populations with BD (Chen et al., 2015; Diniz et al., 2017) and more severe executive impairments in elderly adults with this condition (Seelye et al., 2019), others report no significant differences in the longitudinal trajectory of cognitive impairment between healthy adults and individuals with BD (Ryan et al., 2016; Samamé, Martino, & Strejilevich, 2014).

In an attempt to address the heterogeneity in these findings, recent studies have also looked at other clinical characteristics which may be acting as protective or risk factors for cognitive impairment. The influence of additional factors may explain why the cognitive impact of BD varies so widely in the literature. Factors investigated in this regard include the use of psychoactive medication (Kamilla W. Miskowiak, Carvalho, Vieta, & Kessing, 2016; Lee et al., 2015), duration of illness (Romero et al., 2016; Nguyen, Kovacevic, Dev, & Liu, 2017), age of onset (Malloy-Diniz et al., 2009; Nguyen, Kovacevic, Dev, & Liu, 2017), history of psychotic symptoms (Bowie et al., 2018; Oertel-Knöchel et al., 2015), current mood state (Maloof et al., 2010; Vrabie et al., 2015) and number of mood episodes (Maloof et al., 2010). However, clinical characteristics have not been able to fully explain the variation between cognitive profiles observed in samples with BD. As a result, researchers have begun to look for risk and protective factors among lifestyle or demographic features which may differ between participants. These features include premorbid

intelligence quotients (Solé et al., 2016), sleep disturbances (Volkert et al., 2015) and, more recently, variables related to cognitive reserve (Anaya et al., 2016; Grande et al., 2017; Hinrichs et al., 2017). Cognitive reserve (CR) refers to variations in neural networks or processes which lead to individual differences in the way patients recover or compensate for the deleterious cognitive effects of brain damage (Stern, 2009). Though the construct originally referred to the ability to stave off dementia despite the presence of age-related brain changes or Alzheimer's disease-related pathology, it soon proved to have much wider applicability. In the context of psychiatric disorders, indicators of CR such as premorbid IQ have been found to be associated with both symptom manifestation (Kendler, Ohlsson, Sundquist, & Sundquist, 2015; Koenen et al., 2009) and neurocognitive impairment (Grande et al., 2017). As a result, variables related to CR have emerged as potential new contributors to the influence of BD on cognitive impairment.

In order to synthesize the literature on cognitive impairment in BD, allowing for conclusions to be drawn despite the heterogeneity of existing findings, it is helpful to summarize results across multiple studies through reviews and meta-analyses. Such studies may help clarify the relationship between cognitive impairment in BD and potential risk or protective factors, in addition to identifying gaps in the literature and opportunities for further investigation. Though some such attempts have already been made, several limitations can be identified in these studies. Some meta-analyses are restricted to randomized controlled trials, and do not include observational studies (Dickinson, Beca, & Coombes, 2017). This may be problematic due to the low external validity of this study design, which has been pointed out by several recent studies (Frieden, 2017; Kennedy-Martin, Curtis, Faries, Robinson, & Johnston, 2015). Other studies provide only composite scores for different cognitive domains, rather than calculating effect sizes for individual tasks and scores (Dickinson et al., 2017). Given the large variability in tasks used to evaluate cognition, especially executive functions (Snyder, Miyake, & Hankin, 2015), it is likely that a summarized effect size would obscure important differences between different measures. There is also a need to differentiate between studies which compare patients with BD to unrelated individuals from those who use patients' family members as control participants. The literature has consistently identified cognitive impairments in unaffected relatives of patients with BD which have been described as potential cognitive endophenotypes of the condition (Calafiore et al., 2018; Miskowiak et al., 2017). Given the likelihood of cognitive impairment in unaffected relatives of patients with this disorder, the difference between these individuals and patients with BD is likely

to be smaller than that observed between unrelated control subjects and adults with BDAs such, in order to verify the extent to which patients with BD differ from the general population in terms of their cognitive performance, it may be more beneficial to focus exclusively on studies involving unrelated healthy adults as control participants.

Lastly, the concept of CR is not always mentioned in reviews or meta-analyses of cognition in BD. Though some such studies discuss the importance of variables such as education or premorbid IQ (Trotta, Murray, & MacCabe, 2015; Tsitsipa & Fountoulakis, 2015; Vöhringer et al., 2013), that is not the case for all investigations (Bo et al., 2017; Bora, 2018; Dickinson et al., 2017). Even fewer studies compare the relative influence of CR, disease characteristics and other demographic features on cognition in BD. Comparisons such as those performed by Mann-Wrobel, Carreno, and Dickinson (2011), for instance, may contribute to treatment and intervention planning by describing but also quantifying the influence of different factors on cognitive performance in BD. Many of these factors are modifiable, and could be potential targets for treatments and interventions. However, there is still a need to confirm which of these have the greatest impact on cognition in BD, and determine the relative magnitude of the effects of each variable.

In light of these observations, the aim of the present study was to perform a comprehensive systematic review and meta-analysis of EF and episodic memory in BD. In addition to describing, comparing and quantifying the severity of neuropsychological deficits in this population, we aimed to identify possible moderators of the association between BD and cognitive impairment. The factors investigated in this regard included clinical, lifestyle variables and factors associated with cognitive reserve. We also sought to identify whether individual tasks and scores differed in their sensitivity to impairments in EF and episodic memory in patients with BD types I and II relative to control subjects. We believe our findings will have important implications for research, clinical practice and treatment of individuals with BD.

Method

Experimental Procedures

The present study was conducted according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) (Moher, 2009) and MOOSE (Meta-analysis of

Observational Studies in Epidemiology) (Stroup, 2000) guidelines. This review protocol was registered on PROSPERO, under protocol number CRD42018095257, and can be accessed at (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018095257).

Search strategy and article selection

A literature search was conducted on the PubMed, PsycInfo and CENTRAL databases in March 2018, using the following keywords: (“bipolar disorder”) AND (“*executive function*” OR “*executive functions*” OR “*working memory*” OR “*inhibition*” OR “*cognitive flexibility*” OR “*shifting*” OR “*switching*” OR “*planning*” OR “*updating*” OR “*verbal fluency*” OR “*memory*”). The descriptors for executive functioning were selected based on previous reviews of the topic (Snyder, 2012), as well as the core EF cited in one of the most widely accepted theoretical models of executive functioning in the current literature (Diamond, 2014; Miyake et al., 2000). The search was limited to publications in English, Spanish, French or Portuguese, and studies with adult samples published in the past 10 years.

The titles and abstracts of the articles retrieved were then screened for initial eligibility. Full-text versions of the articles identified as potentially eligible were retrieved, and examined for the following inclusion criteria: i) at least one measure of executive functioning or episodic memory; ii) separate scores for patients with bipolar disorder type I and/or type II; iii) control group of patients with no mood disorders; iv) providing sufficient information for calculation of effect sizes; v) at least 10 patients per group. When an article met all inclusion criteria save for the provision of means and standard deviations for calculating effect sizes, authors were contacted in order to request the missing data.

The reference lists of included articles were also screened for eligible papers. Lastly, additional searches were conducted to identify more recently published articles citing the included studies. A flowchart of the search and selection process is shown in Figure 1.1.

Data Extraction and Coding

After the final set of articles was selected for the review, predictors and outcome data were extracted from each publication. The sample size, age, education, premorbid and current IQ were

extracted for both clinical and control groups. The following data were also extracted for the groups of patients with bipolar disorder: diagnostic category, duration of illness, age of illness onset, number of depressive episodes, number of manic/hypomanic episodes, number of hospitalizations, current scores on mania/depression scales, medication use and number of previous suicide attempts. Studies which did not evaluate these variables were included in the overall analysis, but not in the relevant meta-regression models.

Data for both predictor and outcome variables (i.e. neuropsychological test results) were extracted in the form of means and standard deviations. When a study reported multiple measures of the same construct, or several scores from a single EF or episodic memory task, all scores were extracted in order to prevent selective reporting bias.

Data were extracted separately for patients with BDI and BDII. In other words, studies which compared a control group to two sets of patients, each with one type of BD, provided data on two separate comparisons: control patients vs. BDI and control patients vs. BDII. If a study involved more than one group of patients with the same diagnosis (e.g. BDI with history of smoking, BDI with no history of smoking), different procedures were followed depending on whether the study also provided a separate control group for each clinical comparison. If a single control group was compared to multiple sets of patients with the same condition, the data from all clinical groups were combined using weighted means and standard deviations. This method was chosen rather than entering each comparison separately in order to avoid introducing statistical dependence. Some studies, however, involved multiple control groups and patient groups (e.g. smokers with BDI vs. smoking control subjects; non-smokers with BDI vs. non-smoking control subjects). In these cases, each comparison was considered separately, given that no statistical dependence would be generated by this procedure. Should the separation result in groups of fewer than ten participants, weighted means and standard deviations were used to combine participants into a single control group and clinical group; this was done to avoid violating the inclusion criterion of at least 10 participants per condition, outlined in an earlier section of this report.

In order to calculate composite effect sizes for each cognitive ability and organize the analyses, tasks were coded according to the main construct they are believed to measure. Instruments used to evaluate EF were coded according to the criteria proposed by Snyder (2013) in a meta-analysis of EF in MDD. This led to a classification of instruments into the following

categories: inhibition, cognitive flexibility, verbal working memory, visuospatial working memory, verbal fluency and planning. Episodic memory tasks were coded as described by (Scott et al., 2015) into the following categories: immediate verbal memory, delayed verbal memory, immediate visual memory and delayed visual memory. No distinction was made between recall and recognition tasks for the purpose of composite effect sizes, since few studies explicitly stated which of these two methods were used to evaluate episodic memory. As such, measures of episodic memory were categorized only based on the length of time between encoding and recall (immediate vs. delayed) and type of stimulus used (verbal vs. visual). The coding of scores and tasks into the relevant cognitive constructs was performed by the first two authors of the present study, both of whom are neuropsychologists with significant experience in cognitive assessment.

Data analysis

Effect sizes were calculated for each measure using Hedge's adjusted g , consisting of a similar formula to Cohen's d , using the pooled standard deviation of both participant groups as the denominator, and a correction for small sample sizes (Cooper, Hedges, & Valentine, 2009). For ease of interpretation, effect sizes were calculated so that positive values indicate inferior performance by patients with BD while negative values suggest the contrary. Outliers were identified based on the standard residuals method (Hedges & Olkin, 1985), adjusted for the use of random effects models (Wolfgang Viechtbauer & Cheung, 2010). These analyses were performed for each statistical model, so that studies classified as outliers were only removed from the relevant calculations, remaining in all other models in the study.

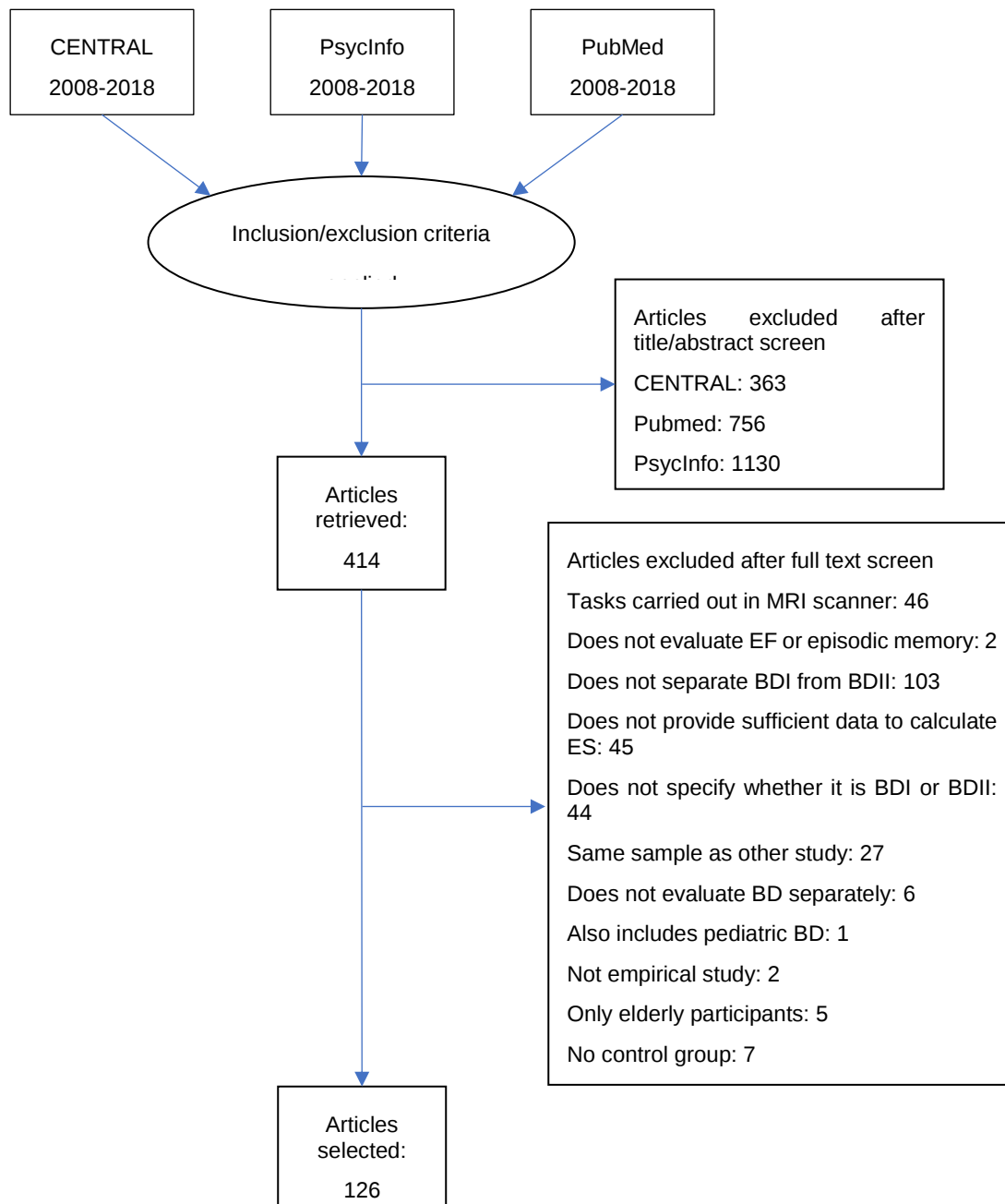
Data were analyzed separately for patients with BDI and BDII. As such, comparisons were provided for each of the following scenarios: patients with BDI vs. control subjects, BDII vs. control subjects and BDI vs. BDII. These comparisons included a 'summary' effect size for each cognitive ability evaluated in the present study, as well as separate effect sizes for individual tasks and scores reported by at least five studies. The five-study cutoff was selected based on the current literature, which holds that the statistical power associated with meta-analytic procedures is only reliably larger than that observed in single trials when the number of studies analyzed is least five (Jackson & Turner, 2017).

Summary effect sizes were calculated for each of the following constructs: inhibition, cognitive flexibility, verbal working memory, visuospatial working memory, verbal fluency, planning; immediate verbal memory, delayed verbal memory, immediate visual memory and delayed visual memory. These analyses included all comparisons of scores or tasks coded into each of these constructs. In some cases, studies may have provided more than one score for a given construct. This was the case, for instance, for studies which provided the number of categories completed and perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Task. Both scores were coded as measures of cognitive flexibility. In cases such as this, when multiple effect sizes derived from the same participants were relevant to a given analysis, effect sizes were aggregated using the BHHH method (Borenstein et al., 2009). This procedure allowed for the calculation of a single effect size for each study, controlling for any potential biases.

The calculation of summary effect sizes for constructs, scores or tasks was conducted by pooling the effect sizes derived from each study using an inverse variance heterogeneity method, which has been recently introduced as a superior alternative to random effects models (Doi, Barendregt, Khan, Thalib, & Williams, 2015). Variability in effect sizes between studies was analyzed using the Q and I^2 statistics. Publication bias was examined through visual inspection of the funnel and Doi plots, and quantitatively determined using funnel plot regression tests (Egger, Smith, Schneider, & Minder, 1997), the LFK asymmetry index (Barendregt & Doi, 2016a) and trim-and-fill adjusted effect sizes (Duval & Tweedie, 2000).

The influence of other variables on cognitive performance was evaluated through meta-regression. According to the literature, moderator analyses require a sample of at least 20 effect sizes in order to provide stable estimates with adequate statistical power (Sánchez-Meca & Marín-Martínez, 1998). As such, after all relevant data on outcomes and predictors were extracted from the studies included in this review, predictors which met the aforementioned criterion for sample size were entered into meta-regression models for each of the variables analyzed. Data analyses were conducted using MetaXL version 3.0 (Barendregt & Doi, 2016b) for Microsoft Excel, as well as packages *metafor* (W Viechtbauer, 2010), *MAd* (Del Re & Hoyt, 2014) and *altmeta* (Lin & Chu, 2016) in the R environment (Team, 2017).

Figure 1.1 Article selection flow diagram.



Results

The 126 studies included in the meta-analysis included 14402 participants: 6424 patients with BDI, 702 patients with BDII and 8276 control participants. The mean sample size per study was 66.21 participants per control group, with sizes ranging from 14 to 495 participants, and 49.84 patients for clinical groups, which ranged in size from 11 to 375 participants.

Given that the majority of studies compared control participants to patients with BDI (n=107;84.9%) while 19 (15.1%) compared control participants to individuals with BDII, the results of comparative analyses will be discussed in this order. The comparison of patients with BDI vs. BDII, analyzed in 13 studies, will be discussed at the end of the comparative analysis section. The results of moderator analyses will be presented after all comparative findings are shown. Forest plots of composite effect sizes for each cognitive domain will be shown and described throughout the results section. Plots for remaining scores are in the appendix (ANEXO C).

Comparative analyses

BDI vs. Controls

A total of 107 studies provided comparisons of patients with BDI and control participants. Four of these studies analyzed two sets of patients with BDI and two separate sets of control participants, all of which included more than 10 individuals each, and these studies were therefore divided into separate samples (Bücker et al., 2014; Carrus et al., 2010; Vaskinn et al., 2011; Zhang et al., 2012).

Control participants in these studies were on average 36.44 years of age, with 13.56 years of education. Patients, on the other hand, were on average 37.33 years old, with 13.02 years of formal study. Clinical data reported by the studies suggested that the majority of samples were euthymic (59.2%). In 6.4% of samples, patients were evaluated during a (hypo)manic episode, while in 1.6% of cases, they experienced a depressive episode during testing. In 28.0% of cases, samples were heterogeneous with regard to mood state, and included both euthymic patients and individuals with at least some mood symptoms. The remaining studies (4.8%) did not provide specific information on patients' mood state at the time of testing.

The number of hospitalizations, length of illness, age of onset and mood episodes were only reported by some of the studies examined. For the studies which did provide this information, the mean number of hospitalizations per patient was 2.96, while the mean length of illness was 12.85 years and the mean age of onset was 25.1. Patients had a mean of 5.28 depressive episodes

and 5.76 (hypo)manic episodes over their lifetimes. The results of comparative analyses between these patients and corresponding control groups are discussed below.

Inhibition

Inhibition was investigated by 55 studies of BDI. In addition to the instruments mentioned in Table 1.1, the most frequently used measures of inhibition were the Stop Signal Task ($k=4$) and the FAB ($k=3$). Other measures of inhibition, used by one study each, were the antisaccade task, the number of impulsive errors on a delayed gratification test, and the number of commission errors on a sustained attention to response task, a rapid visual processing task or a tonic alertness test.

The largest difference between control participants and individuals with BDI was observed in the number of errors on the HSCT B ($g = 0.58$; 95%CI: 0.34 – 0.81). The only measure of inhibitory control which did not display a significant effect size, as evidenced by a confidence interval which included the value of 0, was the number of commission errors on the CPT. All other measures yielded medium effect sizes between patients and control subjects, except for accuracy on the Stroop Color-Word test, whose effect size was slightly smaller. A forest plot of composite effect sizes for inhibitory control, which displays effect sizes between control subjects and participants with BDI, can be seen in Figure 1.2.

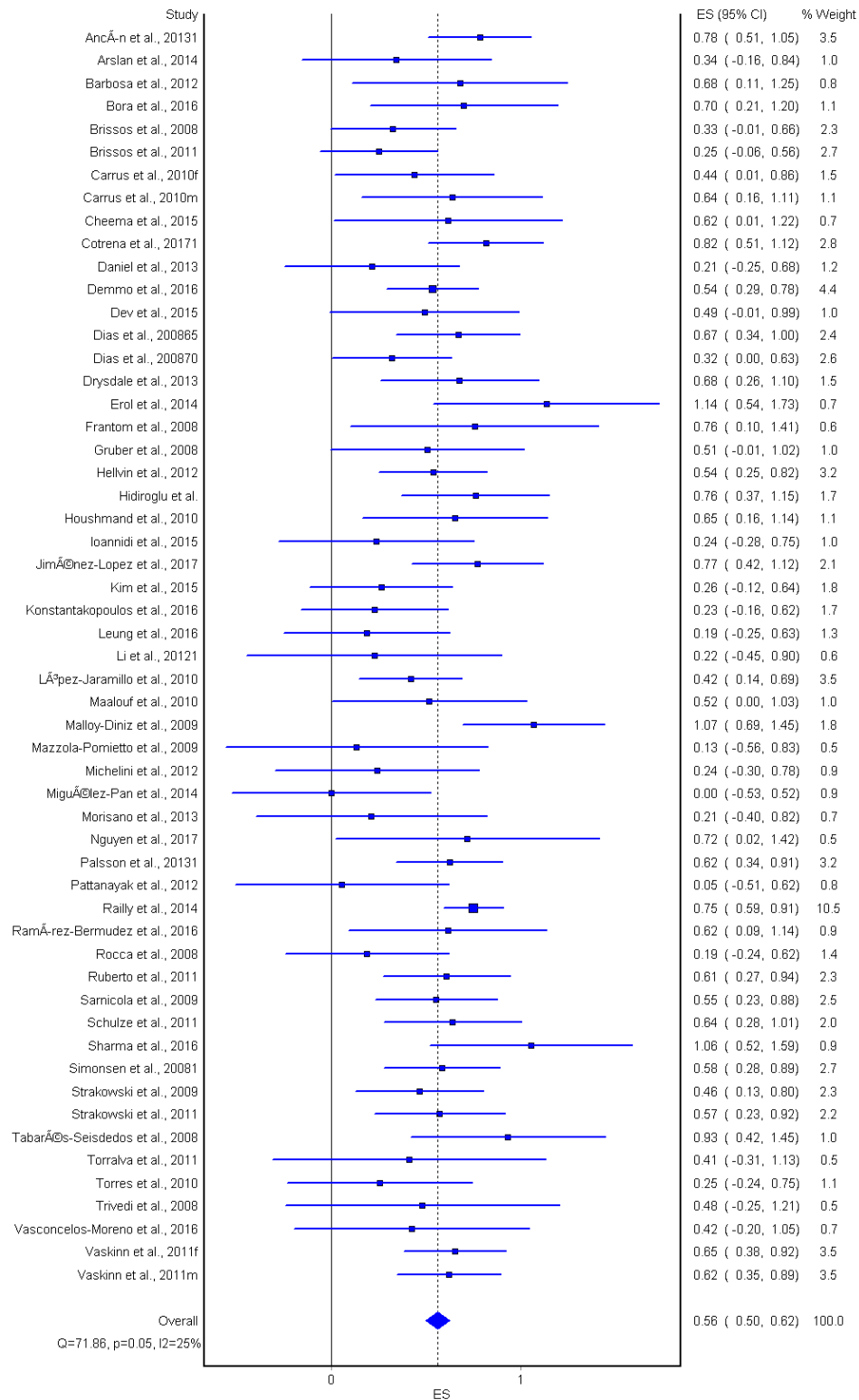


Figure 1.2. Forest plot showing the main effect of group (bipolar disorder type I versus control subjects) on composite effect sizes for inhibition.

Working Memory

Working memory was investigated by 58 studies of BDI, most of which analyzed verbal rather than visuospatial working memory. Variations of the Digit Span Task were the most commonly used instruments in working memory assessment. While some studies provided separate scores for the forward and backward span portions of the Digit Span Test, others provided only a total sum score. As such, effect sizes were calculated separately for these instances. As shown in Table 1.1, the largest differences in verbal working memory between control subjects and patients with BDI were observed in the Digit Span Sum score ($g = 0.79$; 95%CI: 0.57-1.01), followed by the Digit Span Backward ($g = 0.63$; 95%CI: 0.49-0.77).

Three additional measures of verbal working memory were used in some studies, but could not be separately analyzed since they were present in less than five investigations. These included the Arithmetic subtest from the WAIS-III ($k=4$), n-back tests ($k=3$), a sentence word span test ($k=1$) and the verbal working memory score from the Computerized Neurocognitive Battery (Gur et al., 2001). Nevertheless, scores on all of these measures were included in the Verbal WM composite and Overall WM composite effect size calculations.

The Spatial Span Task was the most widely used measure of visuospatial working memory. However, as in the Digit Span Task, there was significant variation in the way scores were reported. In this case, since no score was reported by at least five different studies, a single effect size was calculated based on all variables derived from the Spatial Span Task (Forward Span, Backward Span, Total Score). In addition to this instrument, studies also evaluated visuospatial working memory using n-back tests ($k = 1$), the CANTAB ($k = 3$) or CNS-VS batteries ($k = 1$), and delayed matching to sample tasks ($k = 2$).

The reason an Overall WM Composite effect size was calculated in addition to the Verbal and Visuospatial composites is that several studies used crossmodal measures of working memory, which tapped into both verbal and non-verbal aspects of this construct. Examples include the working memory subtests from the MATRICS ($k=4$), WMS ($k=4$) and CANTAB ($k=3$) batteries. The studies in question did not provide separate scores for the verbal and visual portions of these instruments, and it would therefore be impossible to include these in either of the previously mentioned composite effect size calculations. At the same time, excluding these studies altogether would result in a significant loss of data. As such, their effect sizes were combined with those of

all remaining variables in the Overall WM Composite, whose aim is precisely to provide a general estimate of WM impairments in BD, across all tasks and sensory modalities. The comparison of overall WM composite effect sizes between control participants and individuals with BDI is illustrated by a forest plot in Figure 1.3.

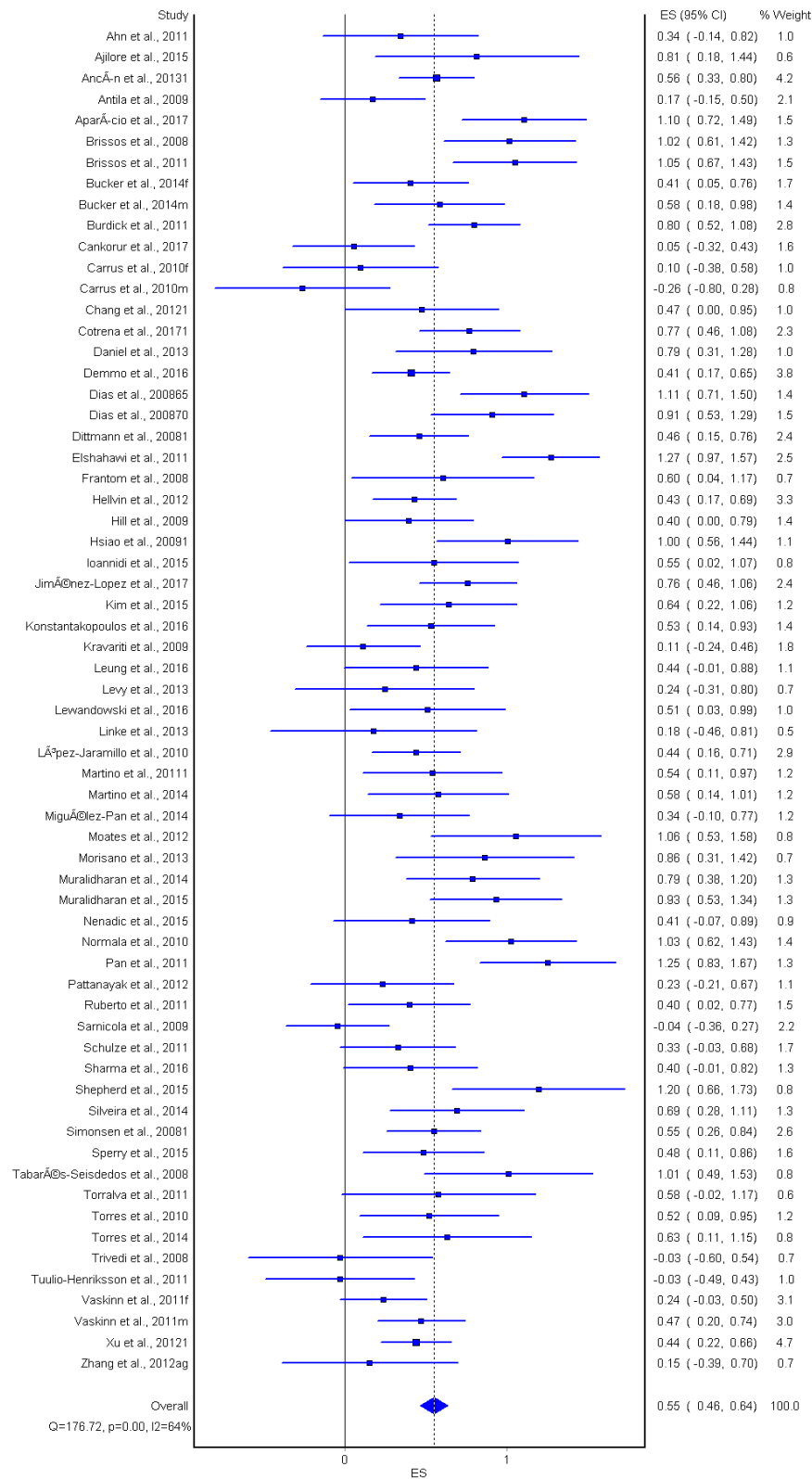


Figure 1.3. Forest plot showing the main effect of group (bipolar disorder type I versus control subjects) on composite effect sizes for working memory.

Shifting/Flexibility

Flexibility was investigated by 74 studies of BDI. In addition to the Trail Making Test (TMT) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST), whose results are presented in greater detail in Table 1.1, the instruments used to evaluate cognitive flexibility included the Intra-dimensional/Extra-dimensional (ID/ED) shift task ($k=2$), the Computerized Neurocognitive Battery (CNB) ($k=1$), the Central Nervous System – Vital Signs (CNS-VS) battery ($k=1$), the Cogtest ($k=1$), the Frontal Assessment Battery (FAB) ($k=1$), and the Penn Conditional Exclusion Test ($k=1$). The measures which identified the greatest differences between control participants and subjects with BDI were part B of the TMT ($g = 0.74$; 95%CI: 0.67 – 0.80) and the total number of errors on the WCST ($g = 0.70$; 95%CI: 0.50 – 0.90).

It is important to note that studies used widely different versions of the WCST. In addition to the traditional 128 card version of the test ($k=17$), some studies used 64 ($k=8$), 48 ($k=6$), or 36-card ($k=2$) variations. Some studies explicitly mentioned the use of a computerized rather than a physical version of the WCST ($k=3$). This may partly explain the variations in the way scores for this task were reported. While some studies reported perseverative and non-perseverative errors separately, others provided simply an overall error rate. This is why each of these cases were considered separately when calculating effect sizes in Table 1.1. Studies also varied in their use of percentage vs. raw scores for the aforementioned variables. However, a major finding of this review was that several studies simply did not provide any details on the version of the WCST used in their investigation or the scoring methods used (raw scores, percentages, etc.). Since this data were not universally available, scores were not separated according to the version of the instrument used, or by percentage vs. raw scores. As such, the effect sizes provided in Table 1.1 may be thought to provide a comprehensive picture of the results associated with the WCST, regardless of the version used or the method employed to calculate error scores.

The effect sizes between control subjects and participants with BDI on measures of shifting or cognitive flexibility can be seen in Figure 1.4.

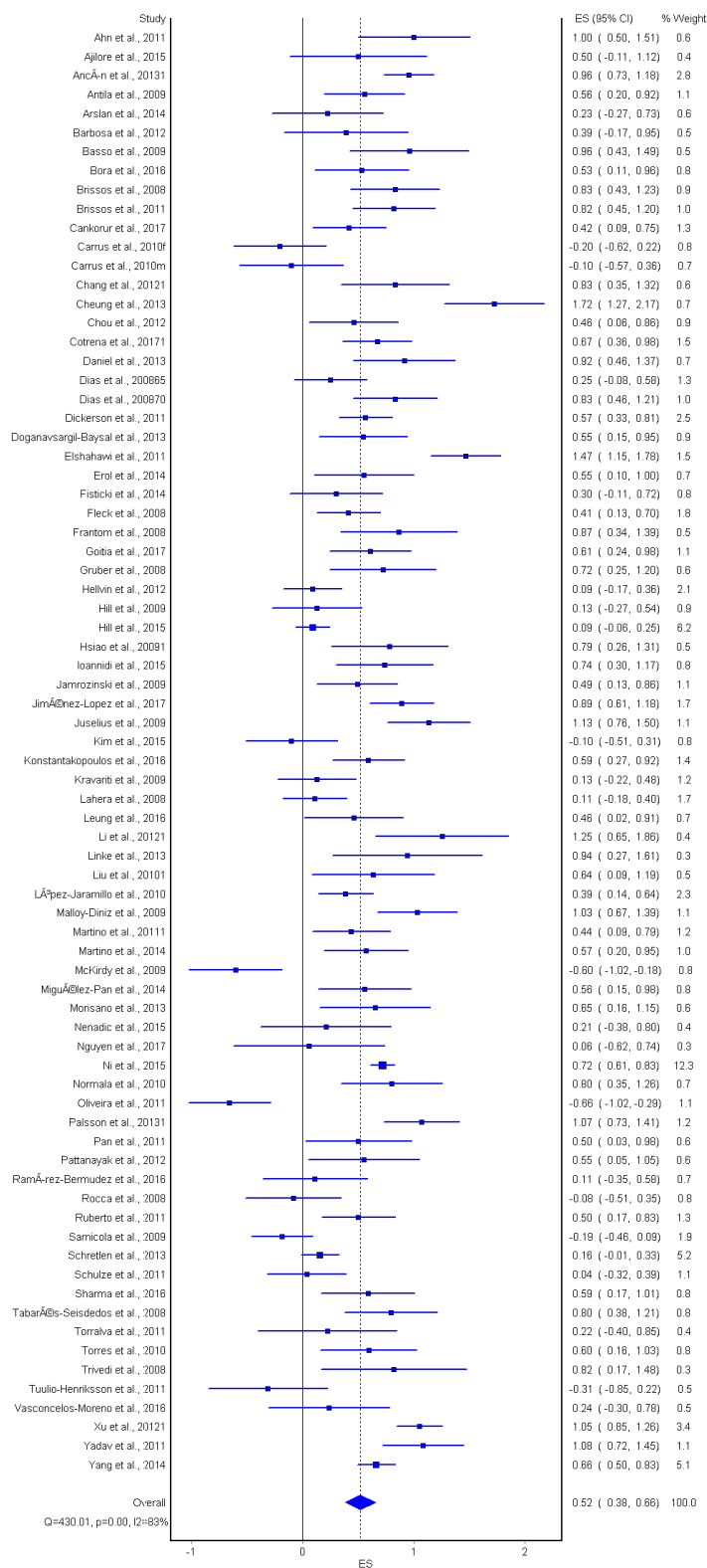


Figure 1.4. Forest plot showing the main effect of group (bipolar disorder type I *versus* control subjects) on composite effect sizes for flexibility.

Fluency

Letter fluency tasks were used by 33 studies in BDI. The majority of investigations ($k = 20$) used letter fluency tasks from the Controlled Word Association Test/F-A-S (COWAT/FAS) or the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) battery. Category fluency was investigated by 22 studies, and measured using the COWAT or D-KEFS in eight of these investigations. Though control participants outperformed those with BDI on both types of task, the largest effect size was observed for category fluency ($g = 0.59$; 95%CI: 0.45-0.72).

Design fluency was only evaluated by three studies ($k = 3$) in samples with BDI (Miguélez-Pan, Pousa, Cobo, & Duño, 2014; Palsson et al., 2013; Schretlen et al., 2013). Each study used one of the following measures of design fluency: the D-KEFS Design Fluency Task, the 5-Point Test, and the Design Fluency subtest form the Calibrated Ideational Fluency Assessment. Given the small sample available to analyze these findings, and the variability in assessment methods, design fluency was not individually analyzed, though it was included in the composite fluency effect size. A visual representation of these scores can be seen in Figure 4.

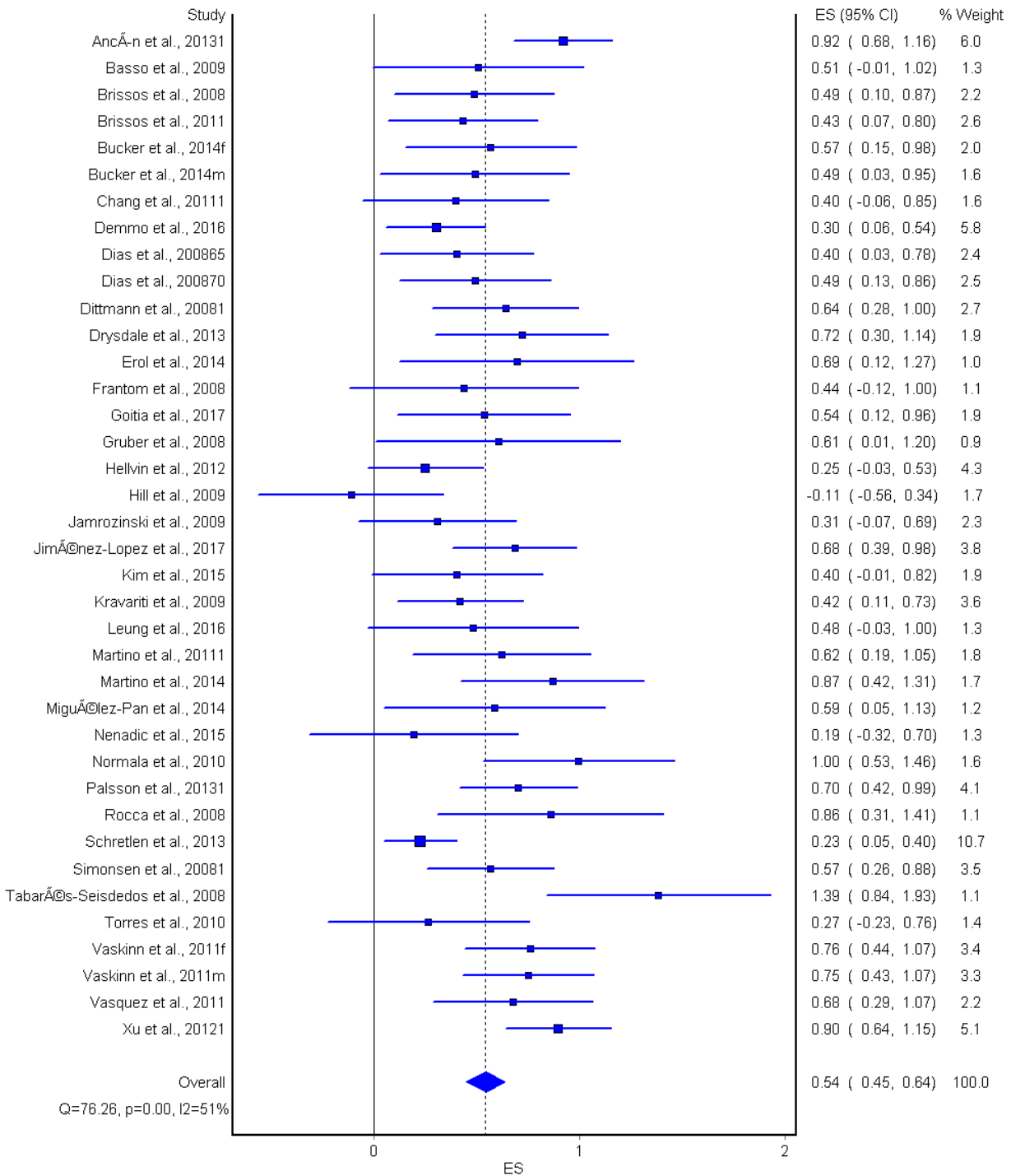


Figure 1.5. Forest plot showing the main effect of group (bipolar disorder type I versus control subjects) on composite effect sizes for fluency.

Episodic Memory

Episodic memory was investigated by 74 studies of BDI. Twenty-six studies used the California Verbal Learning Test (CVLT) ($k = 26$), seventeen used the Wechsler Memory Scales (WMS) ($k = 17$), nine used the Rey Complex Figure Test ($k = 9$), seven used the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) ($k = 7$), six used the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) ($k = 6$), four used the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB) ($k = 4$), three used the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) ($k = 3$), and two each used the Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) ($k = 2$) and CNS-VS battery ($k = 2$). Other measures of memory, used by one study each, include the Babcock Story Recall Test, the Neurobehavioral cognitive status examination (COGNISTAT), the CNB, the Delayed Match to Sample Task, the Hopkins Verbal Learning Test, the Rivermead Behavioral Memory Test and the Semantic Memory test with Associative Increments. The measures which identified the greatest differences between control participants and subjects with BDI were the WMS Immediate Auditory ($g = 0.71$; 95%CI: 0.50 – 0.92) and the CVLT 1-5 ($g = 0.61$; 95%CI: 0.50 – 0.74).

Tasks were categorized according to the type of stimulus (verbal vs. visual) and length of time between encoding and recall (immediate vs. delayed). However, some studies did not provide sufficient information on the procedures used to evaluate episodic memory, and could only be classified based on the type of stimulus (verbal vs. visual). This was the case for seven studies of visual memory in BDI and 12 studies of verbal memory in BDI. These tasks, in addition to those categorized into immediate and delayed recall categories, were therefore included in summary scores for visual and verbal memory.

In fourteen studies, rather than providing separate scores for verbal and visual measures of episodic memory, these were combined into a single composite effect size for this cognitive ability. These studies therefore could not be classified into any of the categories outlined in the Methods section. To avoid excluding these data altogether, an overall episodic memory score was calculated, including every single measure of episodic memory used to compare patients with BD type I to control participants. A forest plot of composite effect sizes can be seen in Figure 1.6. The results of all remaining analyses are presented in Table 1.1.

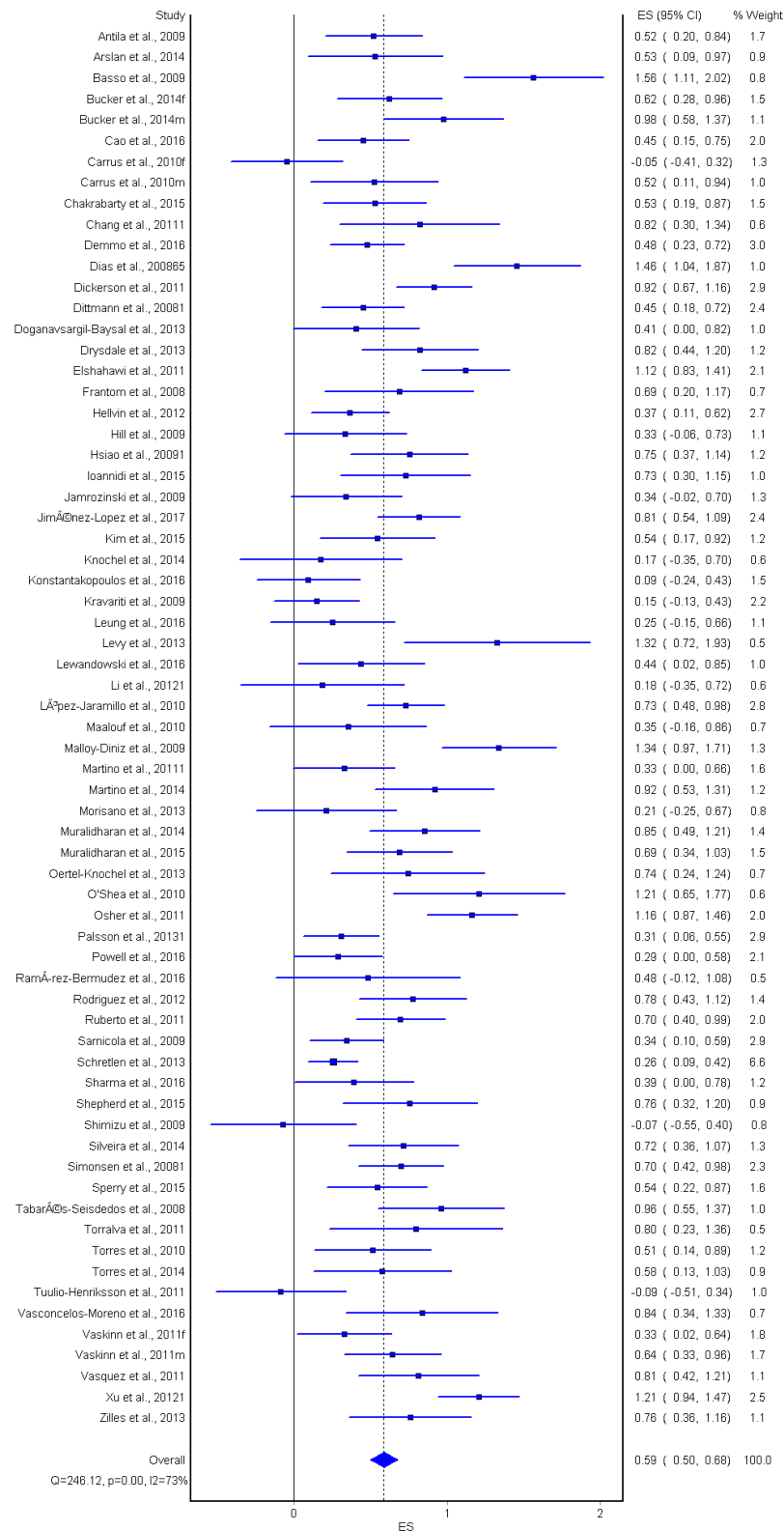


Figure 1.6. Forest plot showing the main effect of group (bipolar disorder type I *versus* control subjects) on composite effect sizes for episodic memory.

Planning

Fifteen studies evaluated planning in patients with BDI. The Tower of Hanoi (TOH) was the most widely used measure of planning, as can be seen in Table 1.1. There was significant variation in the way scores were reported, with some studies providing the number of moves required to solve each problem, others calculating error scores, and still others providing measures of planning and executive time. No single measure was used by more than 4 studies, and as such, separate effect sizes for each of these could not be calculated. As a result, the effect size for the TOH includes measures of both time and accuracy.

In addition to the TOH, the other instruments used to evaluate planning were the Stockings of Cambridge task ($k = 4$), the Tower of London ($k = 2$) and the D-KEFS Tower test ($k = 1$). Given the low number of studies with each of these measures, no separate effect sizes were calculated for them, though they were included in the composite effect size for planning, shown in Figure 1.7.

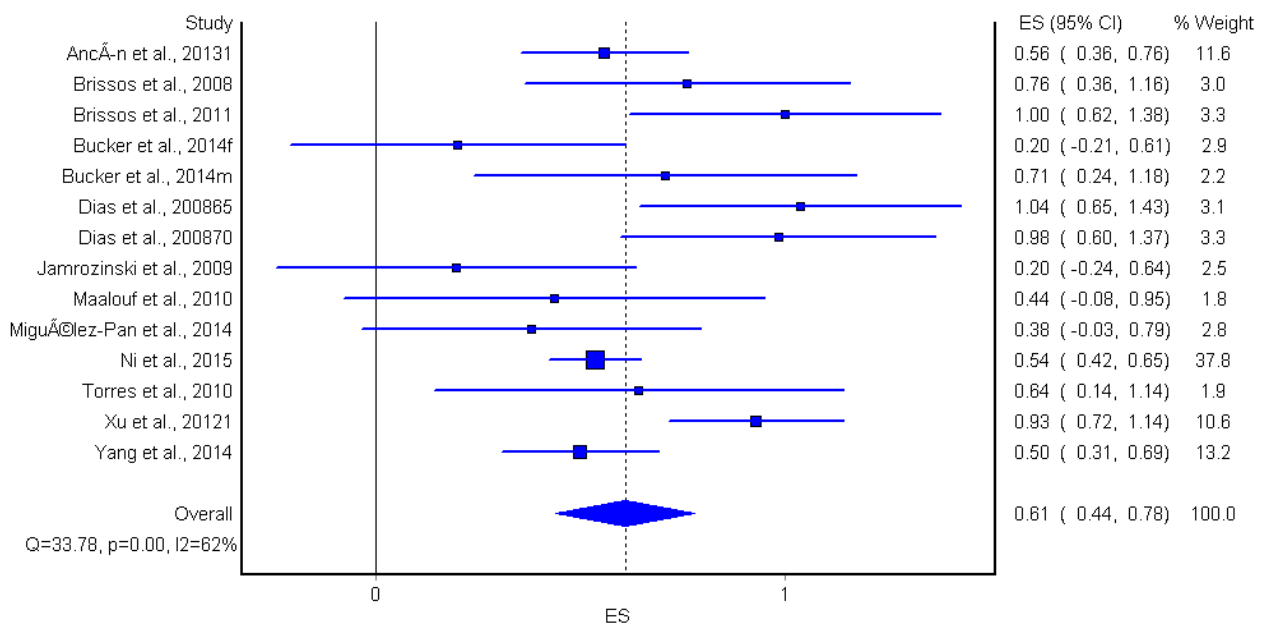


Figure 1.7 Forest plot showing the main effect of group (bipolar disorder type I versus control subjects) on composite effect sizes for planning.

Table 1.1 *Weighted mean effect size analyses between control participants and patients with bipolar disorder type I.*

	N _c	N _{BD}	k	g	95%CI		Heterogeneity		p	I ²	Trim and fill adjusted <i>g</i>	Risk of Bias Egger's <i>p</i>	LFK index
					LL	UL	Q	df					
Inhibitory Control													
CPT Commission errors ^{ab}	195	147	5	0.33	-0.02	0.68	9.67	4	0.05	58.62	0.33	0.70	1.43
CWI Set-shifting	762	371	6	0.52	0.39	0.65	1.75	5	0.82	0.00	0.52	0.73	-1.99
Stroop Interference Speed ⁿ	1210	1023	19	0.54	0.42	0.66	28.20	18	0.06	36.16	0.57	0.16	-1.86
Stroop Interference Accuracy	767	757	16	0.46	0.34	0.59	21.31	15	0.13	29.60	0.46	0.54	0.56
Go/No-Go (Accuracy)	106	105	5	0.55	0.21	0.89	5.93	4	0.20	5.98	0.73	0.02	0.13
HSCT B (Errors)	295	250	6	0.58	0.34	0.81	8.65	5	0.12	42.19	0.62	0.34	-1.25
Inhibition composite ^o	2743	2551	55	0.56	0.50	0.62	71.86	54	0.05	24.85	0.59	0.04	-1.51
Working Memory													
Digit Span Fwd ^d	1432	976	18	0.35	0.24	0.46	24.78	17	0.10	31.41	0.30	0.05	2.078
Digit Span Bwd ^e	1295	1054	19	0.63	0.49	0.77	42.53	18	0.0009	57.68	0.63	0.80	0.01
Digit Span Fwd+Bwd	400	508	11	0.79	0.57	1.01	22.45	10	0.0130	55.46	0.88	0.002	-2.40
Letter-number sequencing ^f	600	362	8	0.54	0.34	0.73	11.23	7	0.13	37.65	0.44	0.79	0.73
N-back ^{ac}	673	374	7	0.52	0.30	0.73	12.35	6	0.05	51.42	0.52	0.50	1.94
Verbal WM composite ^g	2963	2048	42	0.58	0.47	0.70	145.99	41	<0.001	71.92	0.63	0.83	0.34
Spatial Span	272	181	7	0.45	0.19	0.71	11.28	6	0.0800	46.82	0.36	0.13	2.21

Visuospatial WM composite	547	437	15	0.52	0.34	0.70	30.31	14	0.0069	53.81	0.52	0.63	0.95
Overall WM composite ^h	2268	2026	64	0.55	0.46	0.64	176.72	63	<.001	64.35	0.55	0.61	0.71
Flexibility													
TMT A (time)* ⁱ	2298	2026	37	0.60	0.54	0.66	34.62	36	0.45	1.78	0.60	0.49	-0.50
TMT B (time) ^{ad}	2027	2104	37	0.74	0.67	0.80	28.81	36	0.80	0.00	0.74	0.59	-0.61
TMT B-A (time)	500	286	10	0.42	0.21	0.63	15.31	9	0.08	41.23	0.33	0.27	0.11
WCST Categories ^j	2515	2182	37	0.63	0.46	0.81	135.11	36	<.0001	73.35	0.80	0.21	-2.31
WCST Correct ^x	638	525	6	0.23	-0.01	0.48	13.27	5	0.02	62.33	0.23	0.71	-0.50
WCST Errors Total	1180	981	12	0.70	0.50	0.90	25.43	11	0.0079	56.74	0.78	0.53	-1.05
WCST FMS	288	357	9	0.32	0.12	0.52	11.35	8	0.46	29.53	0.32	0.70	1.24
WCST Nonperseverative errors	832	810	8	0.43	0.33	0.53	5.04	7	0.66	0.00	0.44	0.75	-0.37
WCST Perseverative errors ^k	2656	2265	35	0.53	0.36	0.70	142.18	34	<0.001	76.09	0.63	0.24	-1.60
WCST Perseverative responses ^l	404	476	9	0.46	0.32	0.60	5.56	8	0.70	0.00	0.42	0.10	0.94
WCST Conceptual level responses	136	200	5	0.64	0.35	0.93	5.80	4	0.21	30.99	0.57	0.23	1.74
Flexibility Composite ^m	4825	3979	76	0.52	0.38	0.66	429.30	75	<0.001	82.53	0.52	0.94	-0.29
Fluency													
Letter fluency ^a	2042	1646	31	0.47	0.37	0.58	57.05	30	0.0021	47.42	0.32	0.10	0.98
Category fluency ^b	2155	1299	23	0.59	0.45	0.72	58.00	22	<0.001	62.07	0.62	0.57	-0.99
Fluency composite ^c	2709	1963	38	0.54	0.45	0.64	76.26	37	<0.001	51.48	0.37	0.41	0.42

Episodic Memory

CVLT Trial 1	254	258	7	0.47	0.29	0.64	5.32	6	0.50	0.00	0.47	0.72	1.15
CVLT 1-5 Learning ^p	869	760	17	0.62	0.50	0.74	20.38	16	0.20	21.49	0.57	0.36	0.42
CVLT Short delay cued recall	227	225	6	0.59	0.40	0.78	3.71	5	0.59	0.00	0.59	0.70	1.33
CVLT Short delay free recall	361	389	10	0.59	0.41	0.77	11.98	9	0.21	24.90	0.59	0.71	-0.72
WMS Auditory memory (immediate)	225	233	5	0.71	0.50	0.92	4.59	4	0.33	12.95	0.63	0.66	0.38
Immediate verbal memory composite ^t	2878	2059	46	0.51	0.42	0.61	108.42	45	<0.0001	58.50	0.49	0.30	-0.45
CVLT Long delay cued recall ^q	227	225	6	0.50	0.24	0.76	8.57	5	0.13	41.63	0.50	0.93	0.42
CVLT Long delay free recall ^r	1011	725	16	0.59	0.48	0.70	15.88	15	0.39	5.55	0.59	0.69	-1.18
CVLT Recognition	364	303	8	0.57	0.41	0.74	3.10	7	0.87	0.00	0.57	0.86	0.61
RAVLT Recognition	144	164	5	0.46	0.22	0.69	3.29	4	0.51	0.00	0.46	0.09	1.04
WMS Auditory (delayed)	225	233	5	0.41	-0.10	0.91	23.17	4	0.0001	82.73	0.41	0.71	-0.23
WMS Auditory recognition delayed	225	233	5	0.29	-0.19	0.77	20.99	4	0.0003	80.94	0.29	0.70	1.59
Delayed verbal memory composite	2841	2067	45	0.51	0.40	0.62	139.65	44	<0.0001	68.38	0.40	0.10	0.71
Verbal episodic memory composite ^{ae}	3668	2830	60	0.55	0.46	0.64	187.70	59	<0.0001	68.57	0.45	0.11	0.74
Rey Complex Figure Immediate Recall ^s	277	357	6	0.59	0.42	0.75	1.90	5	0.86	0.00	0.59	0.95	-0.48

Immediate visual memory composite ^u	1140	1128	22	0.48	0.36	0.60	31.94	21	0.06	34.25	0.43	0.34	-0.05
Rey Complex Figure Delayed Recall	340	333	7	0.52	0.33	0.71	7.79	6	0.25	22.99	0.37	0.32	1.63
Delayed visual memory composite	1055	826	17	0.40	0.24	0.56	35.88	16	0.003	55.40	0.32	0.45	0.57
Visual episodic memory composite ^z	1776	1456	30	0.45	0.36	0.54	44.73	29	0.03	35.18	0.37	0.21	-0.01
Episodic memory composite ^{aa}	4600	3331	67	0.59	0.50	0.68	246.12	66	<0.0001	73.18	0.55	0.21	0.93
Planning													
Tower of Hanoi	1149	1013	8	0.64	0.45	0.84	23.98	7	0.0011	70.81	0.60	0.01	5.79
Planning composite ^w	1365	1235	14	0.61	0.44	0.78	33.78	13	0.0013	61.51	0.61	0.65	1.43

Note. *Scores reported for reference only, and not included in composite effect size calculations; CPT: Continuous Performance Test; CWI: Color-word Interference; HSCT: Hayling Sentence Completion Test; Digit Span Fwd: Digit Span Forward; Digit Span Bwd: Digit Span Backward; WM: Working memory; TMT: Trail Making Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; CVLT: California Verbal Learning Test; WMS: Wechsler Memory Scales; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; ^a One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.51$ (95%CI: 0.36-0.65); ^b Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.68$ (95%CI: 0.43-0.94); ^c Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.65$ (95%CI: 0.45-0.85); ^d Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.48$ (95%CI: 0.14-0.81); ^e One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.68$ (95%CI: 0.41-0.95); ^f One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.69$ (95%CI: 0.12-1.25); ^g One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.62$ (95%CI: 0.45-0.79); ^h Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.61$ (95%CI: 0.48-0.74); ⁱ Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.58$ (95%CI: 0.46-0.70); ^j One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.66$ (95%CI: 0.47-0.85). ^x One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.30$ (95%CI: -0.05-0.66). ^k One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.54$ (95%CI: 0.34-0.74). ^l One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.58$ (95%CI: 0.25-0.91). ^m One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.50$ (95%CI: 0.34-0.65). ⁿ Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.64$ (95%CI: 0.34-0.94). ^o Three outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.58$ (95%CI: 0.43-0.72). ^p One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.65$ (95%CI: 0.50-0.81). ^q One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.63$ (95%CI: 0.21-1.05). ^r One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.62$ (95%CI: 0.48-0.76). ^s One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.73$ (95%CI: 0.27-1.19). ^t Three outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.59$ (95%CI: 0.42-0.75). ^u Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.59$ (95%CI: 0.39-0.79). ^w One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.55$ (95%CI: 0.28-0.81). ^x One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.30$ (95%CI: -0.05-0.66). ^y Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.61$ (95%CI: 0.47-0.75); ^z Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.52$ (95%CI: 0.37-0.67); ^{aa} Two outliers removed.

The effect including the outliers was calculated at $g = 0.62$ (95%CI: 0.50-0.74); ^{ab} One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.47$ (95%CI: -0.35-1.30); ^{ac} One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.72$ (95%CI: 0.38-1.06); ^{ad} Three outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.70$ (95%CI: 0.59-0.81); ^{ae} Two outliers removed. The effect including the outliers was calculated at $g = 0.59$ (95%CI: 0.46-0.72).

BDII vs. Control subjects

Control participants in these studies were on average 35.50 years of age, with 14.12 years of education. Patients, on the other hand, were on average 37.05 years old, with 14.4 years of formal study. The majority of samples were euthymic (68.5%), while in 5.26% of samples, patients were evaluated during a depressive episode. In 26.3% of cases, samples were heterogeneous with regard to mood state. The remaining studies did not provide a description of participant mood state at the time of testing.

As was the case with studies of BDI, few investigations of patients with BDII provided data on the number of hospitalizations, length of illness, age of onset and mood episodes experienced by participants. For the studies which did provide this information, the mean number of hospitalizations per patient was 0.52, while the mean length of illness was 12.28 years and the mean age of onset was 24.51. Patients had a mean of 8.52 depressive episodes and 3.99 hypomanic episodes over their lifetimes. The results of comparative analyses between patients with BDII and corresponding control groups are presented below.

Inhibition

As can be seen in Table 1.2, only nine studies evaluated inhibition in patients with BDII. The tasks used to evaluate inhibitory control in these samples included the Stroop Test ($k = 2$), the Go/No-Go test ($k = 2$), the D-KEFS Color-Word Interference Set-shifting Score ($k = 2$), the Hayling Sentence Completion Test ($k = 1$), the IFS battery ($k = 1$), and the CPT ($k = 1$). Since no test was used more than twice, no test-specific effect sizes could be calculated. Instead, all measures were combined into a composite effect size for each study, as shown in Figure 1.8(c).

Working Memory

Only 14 studies evaluated working memory in patients with BDII. As was the case with BDI, the most commonly used measures of WM were variations of the Digit Span Task. As can be seen in Table 1.2, Digit Span Backward scores had a much higher effect size ($g = 0.45$; 95%CI: 0.30-0.60) than that observed for the Digit Span Forward. In addition to these instruments, measures of working memory reported by the studies included the WM score from the Wechsler

Memory Scales ($k = 4$), the letter-number sequencing task ($k = 2$), the PASAT ($k=1$), a Sentence-Word Span Task ($k=1$), the IFS battery ($k=1$), and the n-back ($k=1$). Measures of verbal working memory used by fewer than five studies were included in the Composite effect size for verbal WM. Only two studies provided measures of spatial working memory for patients with BDII, and as such, a separate score for visuospatial working memory could not be calculated for these individuals. However, the effect sizes for spatial measures of WM were included in the Overall Composite effect size, whose effect sizes are shown in Figure 1.8(d).

Shifting/Flexibility

As can be seen in Table 1.2, only 13 studies evaluated cognitive flexibility in individuals with BDII. The vast majority of these studies used the TMT or the WCST, with only a single study using the IFS to evaluate cognitive flexibility. The instrument with the largest effect size for cognitive flexibility was the TMT B ($g = 0.65$; 95%CI: 0.50-0.80).

Of the five studies which used the WCST, four employed the 128-card version of the instrument, while one used the modified, 48-card format, developed by Nelson (1976). Given the small number of investigations which used this assessment instrument, and the fact that no single score was provided by all five studies, a composite effect size for the WCST score was calculated by obtaining the average effect size for all WCST variables in each study. Composite effect sizes for cognitive flexibility are shown in Figure 1.8(e).

Fluency

Fluency tasks were used by 9 studies in BDII. The majority of investigations ($k = 5$) used fluency tasks from the COWAT/FAS or the D-KEFS battery. As was the case for BDI, the largest differences between control participants and those with BDII were observed in category fluency ($g = 0.56$; 95%CI: 0.37-0.75) rather than letter fluency. Only a single study evaluated design fluency in patients with BDII (Palsson et al., 2013). The study in question did so using the D-KEFS Design Fluency task. Forest plots of composite effect sizes for fluency tasks, including letter, category and design fluency scores, can be seen in Figure 1.8(b).

Episodic Memory

As can be seen in Table 1.2, 13 studies evaluated episodic memory in patients with BDII. Six studies used the WMS ($k = 6$), three studies used the CVLT ($k = 3$), two used the Rey Complex Figure Test ($k = 2$), and one each used the RAVLT ($k = 1$) and Claeson-Dahl Verbal Learning Test ($k = 1$). No single variable was reported by at least five studies and the only test used by more than five investigations – the WMS – was not reported in a similar way by every article. Some studies reported separate scores for every task in the WMS, while others only provided summary scores. As such, in order to obtain a satisfactory sample size for comparative analyses, measures of episodic memory for patients with BDII were only evaluated at a construct level, where effect sizes from multiple tasks could be pooled. Similarly, since many studies did not provide separate episodic memory scores for visual and verbal or immediate and delayed tests, an overall “episodic memory score” was calculated including every instrument used to evaluate this construct across all 13 studies.

As can be seen in Table 1.2, the largest differences between control participants and patients with BDII were observed in immediate verbal memory and delayed visual memory, followed by delayed verbal memory. Differences between the two groups in immediate visual memory were not significant. A forest plot of the overall effect sizes for episodic memory can be seen in Figure 1.8(a).

Planning

Only three studies evaluated planning in patients with BDII. Two of these studies used the Tower of Hanoi while the other used the D-KEFS Tower test. A composite effect size for Planning could not be calculated given the small sample size.

Table 1.2. *Weighted mean effect size analyses between control participants and patients with bipolar disorder type II.*

	N _c	N _{BD}	k	g	95%CI LL	UL	Heterogeneity Q	df	p	I ²	Trim and fill adjusted g	Risk of Bias p	LFK index
Inhibition													
Inhibition composite	556	270	9	0.60	0.45	0.74	8.24	8	0.41	2.91	0.60	0.33	0.21
Working Memory													
Digit Span Fwd	602	325	7	0.27	0.09	0.45	8.22	6	0.22	27.01	0.27	0.73	0.82
Digit Span Bwd	653	333	7	0.45	0.30	0.60	7.03	6	0.32	14.62	0.33	0.34	1.78
Verbal WM composite	812	472	10	0.44	0.29	0.58	15.75	9	0.11	36.53	0.36	0.15	3.28
Overall WM composite	883	577	14	0.42	0.27	0.57	23.60	13	0.04	44.92	0.37	0.42	1.00
Flexibility													
TMT A time*	554	423	9	0.53	0.40	0.67	8.10	8	0.42	1.27	0.59	0.15	-2.32
TMT B time	685	475	11	0.65	0.50	0.80	13.45	10	0.20	25.66	0.70	0.23	-2.31
WCST	429	273	5	0.58	0.45	0.71	1.46	4	0.92	0.00	0.58	0.97	-1.10
Composite Flexibility Composite	855	594	15	0.59	0.50	0.69	13.74	14	0.47	0.00	0.61	0.66	-0.99
Fluency													
Letter fluency	498	270	7	0.42	0.23	0.62	10.41	6	0.17	32.78	0.42	0.85	0.28
Category fluency	647	339	7	0.56	0.37	0.75	10.02	6	0.12	40.15	0.63	0.78	-0.34

Fluency composite	785	462	11	0.48	0.35	0.61	12.16	10	0.27	17.77	0.57	0.21	-1.29
Episodic Memory													
Immediate verbal memory composite	486	352	11	0.31	0.16	0.46	13.20	10	0.21	24.32	0.31	0.97	-0.30
Delayed verbal memory composite	472	335	10	0.22	0.07	0.36	11.58	9	0.24	22.31	0.14	0.35	0.28
Immediate visual memory composite	376	296	6	0.31	-0.02	0.63	13.44	5	0.02	62.80	0.47	0.01	-3.19
Delayed visual memory composite	236	203	6	0.32	0.14	0.50	4.01	5	0.55	0.00	0.35	0.47	-1.51
Episodic memory composite	737	529	13	0.33	0.19	0.46	21.10	12	0.05	43.14	0.39	0.31	-0.39

Note. * Scores reported for reference only, and not included in composite effect size calculations; Digit Span Fwd: Digit Span Forward; Digit Span Bwd: Digit Span Backward; WM: Working memory; TMT: Trail Making Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

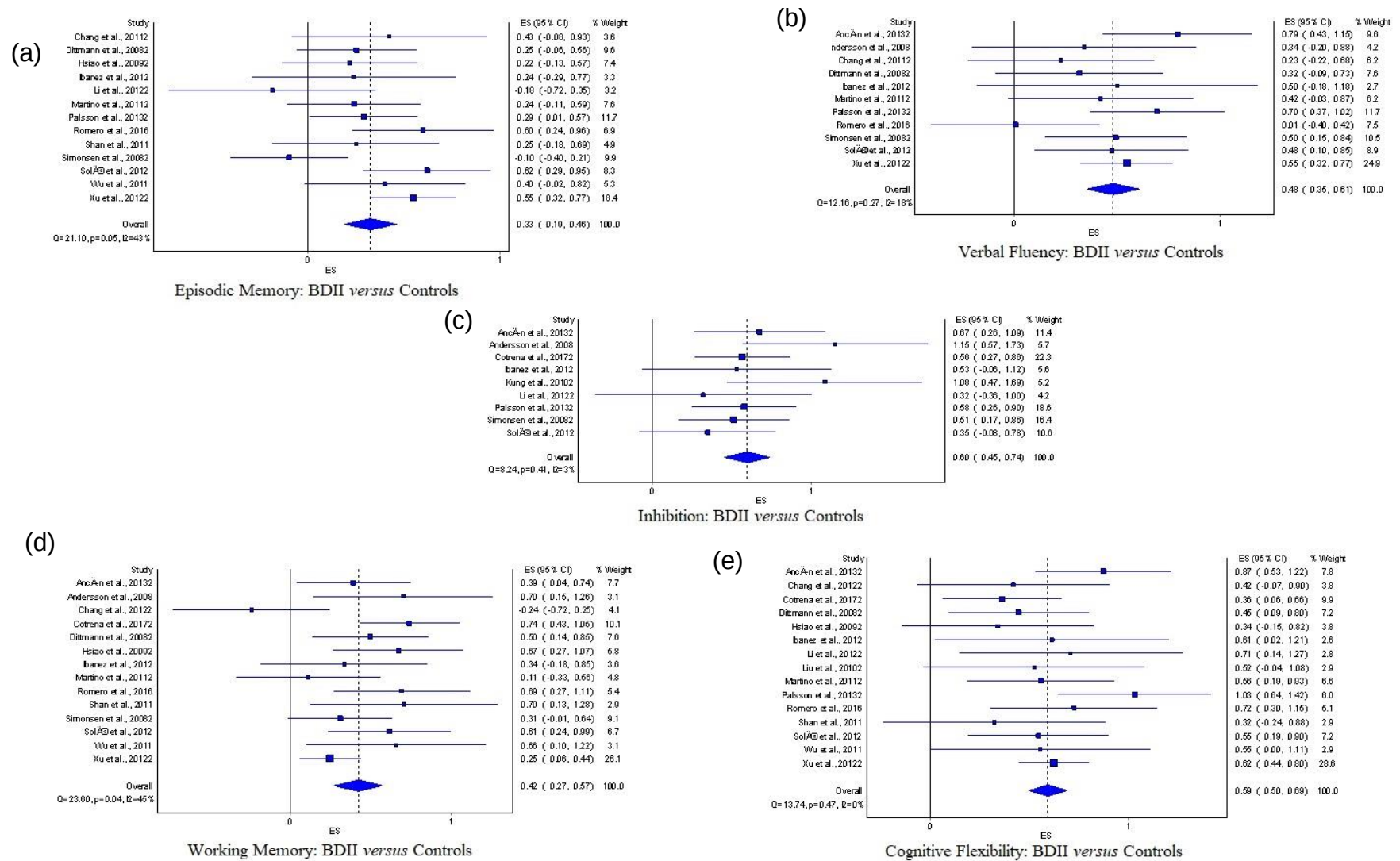


Figure 1.8. Forest plots showing the main effect of group (bipolar disorder type II *versus* control subjects) on composite effect sizes for cognitive flexibility, working memory, inhibition, verbal fluency and episodic memory.

BDI vs. BDII

As previously mentioned, 13 studies compared patients with BDI to individuals with BDII. Patients with BDII were on average 36.81 years of age with 14.23 years of education, as compared to patients with BDI, who had a mean of 36.98 years of age and 13.67 years of education. The majority of samples were euthymic (69.2%), while in 7.69% of samples, patients were evaluated during a depressive episode. In 23.1% of cases, samples were heterogeneous with regard to mood state. The remaining studies did not provide a description of participant mood state at the time of testing.

The mean number of hospitalizations per patient was 2.22 for BDI and 0.426 for BDII. Mean values for length of illness and age of onset were 11.24 and 25.14 years for BDI, and 11.46 and 25 years for BDII, respectively. Patients with BDI had a mean of 5.37 depressive episodes and 3.02 (hypo)manic episodes, while those with BDII had a mean of 9.93 depressive episodes and 3.37 hypomanic episodes over their lifetimes. The results of comparative analyses between patients with BDI and BDII are presented in Table 1.3.

Cognitive flexibility was evaluated by 10 studies, seven of which provided a value for the TMT B time to completion. The remaining three studies used the WCST. As such, comparisons between patients with BDI and II were conducted for both the TMT B separately, and all measures of cognitive flexibility in the form of a summary score. Inhibition was evaluated by six studies, two of which used the D-KEFS CWI task ($k = 2$), while the HSCT, Stroop task, Go/No-Go and CPT commission errors were used by one study each. Eight studies evaluated working memory in patients with BD types I and II. The tasks used to measure this construct included Digit Span Forward ($k = 5$), Digit Span Backward ($k = 4$), WMS Working Memory score ($k = 2$), n-back ($k = 1$), sentence-word span ($k = 1$), letter-number sequencing ($k = 1$) and a Spatial Span task ($k = 1$). Seven studies compared the performance of patients with BDI and BDII on fluency tasks. Six of these used category fluency tests ($k = 6$), while four used letter fluency tasks ($k = 4$) and one of these used a design fluency test ($k = 1$). Summary effect sizes for category fluency separately and fluency tasks as a whole are shown in Table 1.3.

Eight studies evaluated episodic memory, using predominantly the WMS ($k = 4$). Two studies also used the CVLT ($k = 2$), while the RBANS, Signoret Memory Battery, Claeson-Dahl and Rey Complex Figure Test were used by one study each ($k = 1$). The coding procedures resulted

in sample sizes which were sufficiently large for the calculation of separate effect sizes for immediate and delayed verbal episodic memory. However, visual memory scores could not be separated according to length of time between encoding and recall, since the resulting sample size would be too small for a separate analysis. As such, a summary score was provided for visual episodic memory including measures of both delayed and immediate recall.

Table 1.3. *Weighted mean effect size analyses between patients with bipolar disorder type II and those with bipolar disorder type I.*

		N _{BDII}	N _{BDI}	k	g	95%CI		Heterogeneity			I ²	Trim and fill adjusted <i>g</i>	Risk of Bias Egger's <i>p</i>	LFK index
						LL	UL	Q	df	p				
TMT	A	395	312	6	0.23	0.04	0.41	6.49	5	0.26	22.94	0.23	0.87	0.01
Time*														
TMT	B	351	433	7	0.28	0.03	0.52	14.39	6	0.03	58.31	0.28	0.82	-1.05
Time														
FC		424	531	10	0.22	0.03	0.41	18.66	9	0.03	51.77	0.22	0.92	-0.18
IC ^a		160	282	5	0.09	-0.09	0.27	3.66	4	0.45	0.00	0.09	0.85	-0.57
Digit		269	365	5	0.11	-0.06	0.27	3.01	4	0.56	0.00	0.02	0.24	2.94
Span														
Forward														
WMC		382	475	8	0.22	0.08	0.35	8.01	7	0.33	12.64	0.18	0.21	1.21
Categor		296	407	6	0.22	0.06	0.37	3.26	5	0.66	0.00	0.22	0.51	-2.18
y														
fluency														
VFC		312	432	7	0.18	0.04	0.31	4.27	6	0.64	0.00	0.18	0.74	-0.18
IVEM		228	292	7	0.32	0.10	0.54	10.88	6		44.86	0.13	0.31	1.78
										0.09				
DVEM		211	275	6	0.30	0.02	0.57	14.74	5	0.01	66.09	0.13	0.15	1.22
VEM		266	271	5	0.31	0.05	0.57	9.70	4	0.05	58.77	0.50	0.37	-0.53
EMC		359	384	8	0.35	0.15	0.55	17.64	7	0.01	60.31	0.35	0.66	0.48

Note. * Score reported for reference purposes and not included in composite effect size calculations; FC: Flexibility composite; IC: Inhibition composite; WMC: Working memory composite; VFC: Verbal fluency composite; IVEM: Immediate Verbal Episodic Memory; DVEM: Delayed Verbal Episodic Memory; VEM: Visual Episodic Memory; EMC: Episodic Memory Composite. ^a One outlier removed. The effect including the outlier was calculated at $g = 0.22$ (95%CI: -0.50-0.94).

Forest plots corresponding to differences in composite scores between patients with BDI and BDII can be seen in Figure 1.9.

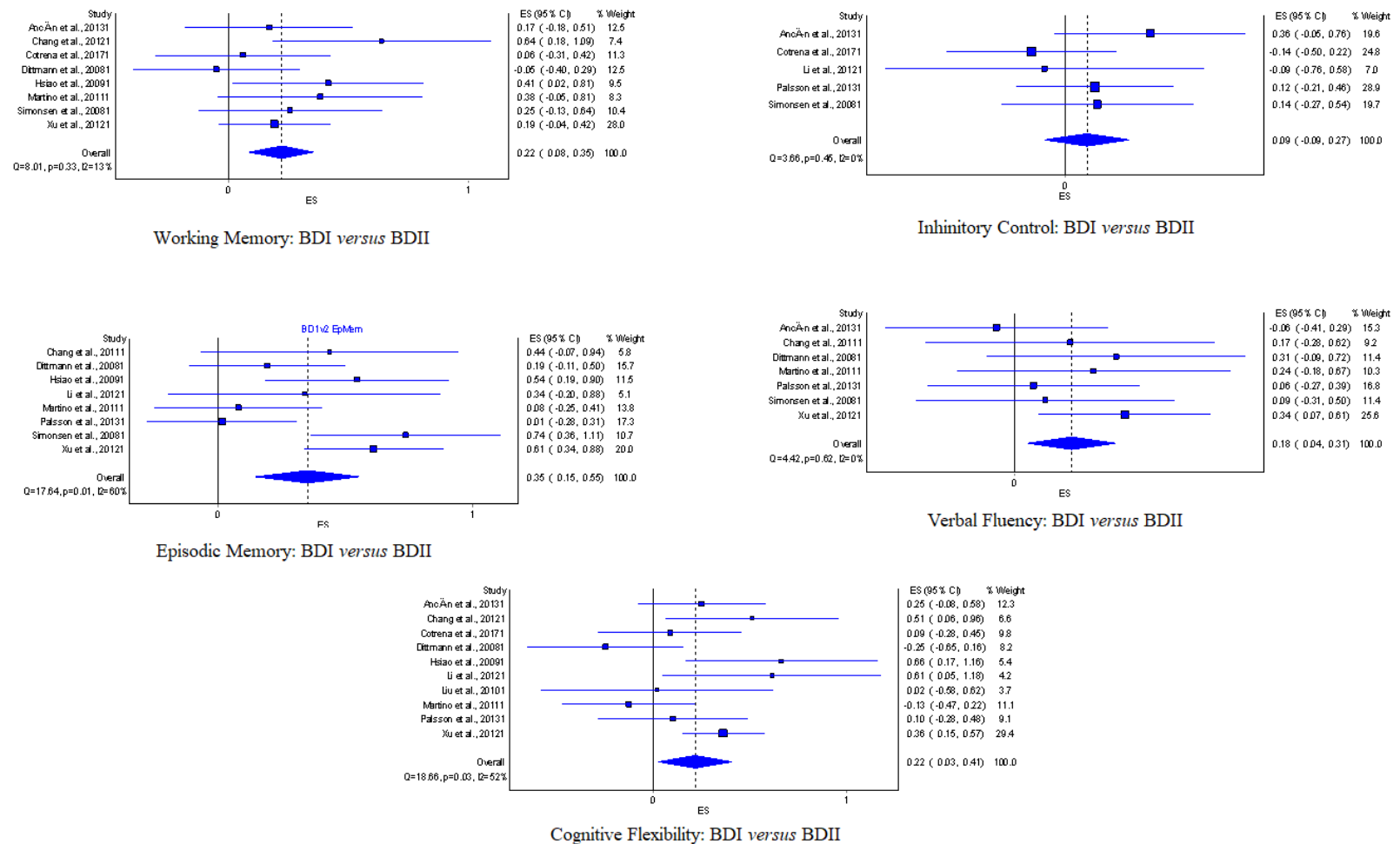


Figure 1.9. Forest plots showing the main effect of group (bipolar disorder type I versus bipolar disorder type II) for composite scores of cognitive flexibility, working memory, inhibitory control and cognitive flexibility.

Moderator analyses

Given the high level of heterogeneity in the results of comparative analyses, and the large number of variables known to affect cognition in patients with mood disorders, a series of meta-regressions were conducted in order to investigate which factors may influence the difference in cognitive performance between control subjects and patients with BD. Age, education, employment status, IQ and reading level were extracted for patients and control subjects as potential moderators of effect size. For patients, specifically, the following data was also examined: medication use; scores on measures of depression and (hypo)mania; number of previous suicide attempts; number of previous hospitalizations; duration of illness; age of onset; mean number of past depressive episodes; mean number of (hypo)manic episodes.

The majority of variables were extracted and analyzed exactly as reported by the original studies, with three exceptions: depression ratings, age of onset/duration of illness and medication use. Since depression ratings were obtained using different scales in some investigations, all scores were converted to HDRS equivalents, since this was the most prevalent assessment instrument in the studies retrieved. The conversion was conducted based on published data regarding the MADRS, IDS (Carmody, Rush, Bernstein, Brannan, et al., 2006; Carmody, Rush, Bernstein, Warden, et al., 2006).

Age of onset and duration of illness were only submitted to additional processing when one of these two variables was unavailable. In order to extract as much data as possible from the included studies, we calculated the mean age of onset and duration of illness for every study which provided only one of these variables as well as participants' age at the time of the study. In these cases, the value of the missing variable (either age of onset or duration of illness) was calculated by subtracting the available value (i.e. age of onset or duration of illness) from participants' age at the time of testing. This was carried out for 21 studies which provided only current age and duration of illness, and 18 which provided current age and the age of illness onset. This procedure resulted in a large enough sample size for each of these variables to be included in the meta-regression model for all cognitive components evaluated.

The data pertaining to medication use also required additional processing given the large variability in the format in which these data were provided. While 34 studies provided no quantitative data on medication use by participants, the remaining investigations varied widely in

their reporting. In order to identify which format was most prevalent, and therefore more likely to provide an adequate sample size to be used in moderator analyses, all medication data was extracted from every study, and frequency analyses were used to determine which medication variables were most common across studies. These analyses revealed that the most common method used to describe medication use in patient samples involved reporting the frequency of patients using lithium, anticonvulsants and antipsychotic agents. These variables were available for 61 samples.

In order to ensure a large enough sample size for each analysis, rather than using specific tasks or scores as dependent variables, meta-regression analyses were conducted using summary measures of the effect size for each construct. Effect sizes were also combined across BDI and BDII, with diagnosis entered as a covariate. The need to ensure a large enough sample size and therefore obtain robust statistical power eliminated several potential predictors, which were reported for fewer than 20 samples. This was the case for employment status, reading scores, number of medications taken, percentage of patients on lithium monotherapy, medication load, mean lithium dosage and number of suicide attempts. From the remaining variables, we sought to identify the most comprehensive model – with the largest number of predictors – which could be developed with a minimum sample size of 20 studies.

This procedure led to the identification of ten variables which were available for at least twenty studies of every major construct evaluated in the present study (inhibition, cognitive flexibility, working memory, verbal fluency, episodic memory). These variables were the following: age, education, depression scores, (hypo)mania scores, diagnosis (BDI or BDII), length of illness, age of onset, and percentage of patients treated with lithium, antipsychotics and anticonvulsants. The results of the simultaneous moderator analyses are shown in Table 1.4.

The age and education variables were entered as the difference between the age and education of control participants and the clinical samples. This was carried out in order to control for any differences in demographic variables between the samples in each study. As such, the variables “age” and “education” as shown in the model in Table 1.4 were both calculated as follows: $\text{age}_{\text{controlgroup}} - \text{age}_{\text{patients}}$; $\text{education}_{\text{controlgroup}} - \text{education}_{\text{patients}}$. Positive values suggest that control participants are older and more educated, respectively, while negative values suggest that patients are older or more educated.

As the values in Table 1.4 show, effect sizes in inhibition increase with depression symptoms, and decrease with symptoms of mania and older ages of onset. Effect sizes for cognitive flexibility increase when larger percentages of patients are medicated with lithium. Group differences for working memory increase when patients are less educated and have a longer duration of illness, and increase with scores on the mania rating scale and percentage of patients taking antipsychotics. Effect sizes for verbal fluency increase when patients are less educated and have BDI rather than BDII. Lastly, group differences in episodic memory decrease when patients are younger, and increase with the percentage of patients taking lithium.

Table 1.4. *Simultaneous moderator regression analyses.*

	95%CI		SE	z	p	N _c	N _{BD}	k	Qw(df)	Qb(df)	p	R ²	
	LL	UL											
Inhibition													
Age*	0.039	-0.078	0.157	0.060	0.658	0.511	1192	1002	20	20.432(9)	11.337(10)	0.332	0.016
Education*	0.111	-0.039	0.260	0.076	1.449	0.147							
HDRS	0.113	0.005	0.220	0.055	2.059	0.040							
YMRS	-0.045	-0.087	-0.003	0.021	-2.117	0.034							
Diagnosis	-0.198	-0.976	0.580	0.397	-0.498	0.618							
Length of illness	-0.012	-0.042	0.018	0.015	-0.790	0.430							
Age of onset	-0.072	-0.142	-0.002	0.036	-2.005	0.045							
% lithium	0.005	-0.005	0.015	0.005	1.020	0.308							
% anticonvulsants	0.000	-0.013	0.012	0.006	-0.063	0.950							
% antipsychotics	-0.003	-0.016	0.009	0.006	-0.501	0.617							
Cognitive Flexibility													
Age ^a	-0.001	-0.067	0.066	0.034	-0.024	0.981	1105	1133	21	33.891(10)	14.594(10)	0.148	0.040
Education ^b	-0.061	-0.232	0.110	0.087	-0.703	0.482							
HDRS	0.011	-0.017	0.039	0.014	0.793	0.428							
YMRS	0.214	-0.066	0.494	0.143	1.498	0.134							
Diagnosis	-0.013	-0.656	0.629	0.328	-0.041	0.967							
Length of illness	-0.006	-0.045	0.033	0.020	-0.303	0.762							
Age of onset	0.029	-0.061	0.119	0.046	0.628	0.530							
% lithium	0.012	0.002	0.022	0.005	2.340	0.019							
% anticonvulsants	0.080	-0.003	0.019	0.006	1.445	0.148							
% antipsychotics	-0.002	-0.015	0.011	0.007	-0.311	0.756							
Working Memory													
Age ^a	-0.003	-0.033	0.027	0.016	-0.193	0.847	1946	1648	29	14.285(18)	59.502(10)	<0.001	1.000
Education ^b	0.151	0.059	0.242	0.047	3.223	0.001							
HDRS	0.000	-0.015	0.016	0.008	0.035	0.972							
YMRS	-0.178	-0.318	-0.037	0.072	-2.477	0.013							
Diagnosis	0.098	-0.415	0.341	0.124	0.791	0.429							
Length of illness	0.025	0.005	0.045	0.010	2.459	0.014							
Age of onset	0.017	-0.025	0.058	0.021	0.791	0.429							
% lithium	0.002	-0.003	0.008	0.003	0.792	0.428							

% anticonvulsants	-0.001	-0.007	0.005	0.003	-0.361	0.718							
% antipsychotics	0.010	0.003	0.017	0.004	2.721	0.007							
Verbal Fluency													
Age ^a	0.022	-0.036	0.079	0.029	0.740	0.459	1709	1259	22	12.827(11)	30.101(10)	0.001	0.878
Education ^b	0.129	0.004	0.235	0.059	2.031	0.042							
HDRS	0.004	-0.018	0.026	0.011	0.359	0.719							
YMRS	-0.016	-0.224	0.192	0.106	-0.147	0.883							
Diagnosis	-0.568	-0.886	-0.250	0.162	-3.504	<0.001							
Length of illness	-0.017	-0.058	0.023	0.021	-0.838	0.402							
Age of onset	0.018	-0.037	0.074	0.028	0.649	0.516							
% lithium	-0.003	-0.011	0.006	0.004	-0.587	0.557							
% anticonvulsants	-0.005	-0.013	0.004	0.004	-1.095	0.274							
% antipsychotics	-0.010	-0.020	0.001	0.005	-1.762	0.078							
Episodic Memory													
Age ^a	-0.234	-0.317	-0.151	0.042	-5.543	<0.001	1774	1429	25	70.256(14)	50.040(10)	<0.001	0.696
Education ^b	-0.057	-0.254	0.140	0.101	-0.568	0.570							
HDRS	0.033	-0.021	0.087	0.027	1.201	0.230							
YMRS	-0.181	-0.530	0.167	0.178	-1.021	0.307							
Diagnosis	-0.648	-1.330	0.035	0.348	-1.860	0.063							
Length of illness	-0.060	-0.136	0.015	0.038	-1.564	0.118							
Age of onset	0.055	-0.055	0.165	0.056	0.981	0.327							
% lithium	0.020	0.007	0.034	0.007	2.899	0.004							
% anticonvulsants	0.003	-0.016	0.023	0.010	0.326	0.745							
% antipsychotics	-0.008	-0.030	0.013	0.011	-0.755	0.450							

Note. HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale. ^aage_{controlgroup} – age_{patients} : positive values suggest that control participants are older; ^beducation_{controlgroup} – education_{patients}: positive values suggest that control participants are more educated.

Discussion

The aim of the present study was to investigate EF and episodic memory impairments in BD types I and II. We also sought to identify clinical, demographic and cognitive reserve variables which may moderate the association between BD and cognitive impairment. The analysis of 126 studies with a total sample of 14402 participants ($n = 6424$ with BDI; $n = 702$ with BDII; $n=8276$ control) revealed widespread cognitive impairments in BDI, with most effect sizes classified as moderate to large. Patients with BDII did show significant impairments relative to control participants, but these differences were mostly in the small-to-medium range. The largest impairments in patients with BDII were observed on measures of inhibition. Small but significant differences were also identified between patients with BD types I and II on all cognitive functions except inhibitory control. Moderator analyses suggested that each cognitive function may be affected by different variables, with only three factors accounting for significant amounts of variability in more than one regression model: education, YMRS scores and lithium use. Each of these findings will be discussed in greater detail in the following paragraphs.

Our findings regarding the cognitive impact of BDI are in agreement with previous meta-analyses (Szmulewicz et al., 2017). The largest impairments were observed in measures of planning, followed by episodic memory, fluency, inhibition and working memory, all of which showed medium effect sizes between patients and control subjects. The analysis of composite scores within each domain revealed that effect sizes were larger for verbal than visual measures of both working memory and episodic memory, corroborating previous findings in the literature (Bora & Pantelis, 2015; Soraggi-Frez, Santos, Albuquerque, & Malloy-Diniz, 2017). The analysis of effect sizes for individual tests showed that the largest differences between control participants and patients with BDI were observed on the following variables: HSCT B (errors), Digit Span Total, TMT B (time), Category Fluency, WMS immediate auditory memory and the CVLT long delay free recall. These findings corroborate those of previous meta-analyses, which identified medium to large effect sizes on measures including the TMT-B, HSCT B, Digit Span Total and Category fluency (Dickinson et al., 2017).

The comparison between control subjects and those with BDII revealed that only inhibition and cognitive flexibility could differentiate between these participants with at least a medium effect size. The lowest effect sizes between these participants were observed in the

episodic memory domain. The fact that patients with BDII showed impairments in only some cognitive functions relative to control subjects is consistent with the current literature. The presence of differences in cognitive flexibility between these participant groups has also been reported in a previous meta-analysis, though the study in question also reported a lack of differences in inhibitory control between control subjects and patients with BDII (Dickinson et al., 2017). However, since a number of studies have also reported that patients with BDII may show cognitive impairment whose severity may be comparable to that observed in BDI (e.g. Lynham et al., 2018), it is possible that the present study was unable to corroborate these findings as a result of the measures used to evaluate cognitive functions. It is possible that measures which also involve emotional processing or social cognition may be more sensitive to the impairments presented by patients with BDII (Espinós, Fernández-Abascal, & Ovejero, 2018).

Comparisons between patients with BDI and BDII revealed small but significant differences between these participants on episodic memory, cognitive flexibility and working memory. In all three cases, patients with BDII outperformed those with BDI. A similar pattern of findings, where group differences favor patients with BDII on most measures of EF, has been obtained in previous meta-analyses (Dickinson et al., 2017). The largest difference between these participant groups was observed in the immediate visual memory score, which corroborates previous studies which found that measures of immediate visual recall were among the few in a neuropsychological test battery to distinguish between patients with BD types I and II (Sparding et al., 2015). Unfortunately, the scarcity of existing studies involving comparisons of cognitive function between BD types I and II limits our ability to compare current findings with those of other investigations. The relatively small differences between patients with BDI and BDII may also be limited to the tasks evaluated in this meta-analysis; as previously mentioned, it is possible that measures of EF with greater involvement of social cognition may reveal more subtle differences between these diagnostic groups (Espinós et al., 2018). Another possible explanation for a lack of clear-cut differences between the cognitive profiles of patients with BDI and BDII may be that these disorders are both in the same continuum of cognitive impairment (Ancín et al., 2013; Hanlon et al., 2019). Given the large variability in cognitive profiles within these diagnostic categories (Solé et al., 2016; Cotrena et al., 2011), it is likely that impairment levels may overlap between patients with BDI and BDII, with some individuals in both categories being closer to the more cognitively intact or, conversely, to the more cognitively impaired ends of the spectrum.

The meta-regression models also revealed significant sources of variability in effect sizes between studies. This was especially true for working memory, verbal fluency and episodic memory. Though corresponding R^2 values must be interpreted with caution, given their low reliability in samples of fewer than 40 studies (López-López et al., 2014), our findings suggest that these cognitive functions and moderators may be especially promising targets for future studies. Scores on the YMRS, lithium use, and years of education were significant predictors of effect sizes in two cognitive domains each. Scores on the YMRS decreased effect sizes for inhibition and WM, while lithium use increased effect sizes for cognitive flexibility and episodic memory. Findings regarding the effects of lithium corroborate previous studies suggesting that measures of cognitive flexibility and episodic memory, such as the TMT-B and RAVLT, respectively, are especially sensitive to the effects of this drug (Malhi et al., 2016). Larger differences in years of education between patient and control groups led to larger effect sizes in measures of working memory and verbal fluency. Interestingly, these were the two models which explained the largest percentage of variance between studies. The effect of education-related variables, such as cognitive reserve, on these two particular functions has been reported before. In a study by Grande et al. (2017), although cognitive reserve had a significant influence on several cognitive functions, working memory and verbal fluency were among the only domains where these effects remained significant after controlling for clinical variables.

However, there was significant variability in effect sizes within each of these domains. The most dramatic differences in this respect were in cognitive flexibility and verbal WM, where differences between the largest and smallest effect sizes reached 0.51. Significant variability was also observed within tasks for instruments which provided a large enough sample size for the calculation of separate effect sizes. The heterogeneity in effect size calculations was an especially significant concern in measures of working memory, verbal fluency and planning in BDI. This reflects the findings of previous authors, who have identified heterogeneity as a major obstacle to drawing significant and clinically applicable conclusions from reviews and meta-analyses (Cullen et al., 2016; Dickinson et al., 2017). In light of these observations, we echo the suggestions of researchers who call for stricter adherence to current methodological recommendations in the study of cognition in BD (Miskowiak et al., 2018).

The present findings should be interpreted in light of some limitations, such as the fact that patients in the studies analyzed were not strictly euthymic. Though this makes for a more naturalistic sample, it may decrease the specificity of present findings. The inclusion of patients

who were not necessarily in remission was carried out in order to provide a more representative picture of the current literature (Dickinson et al., 2017). A similar approach has been followed by previous meta-analyses (Bo et al., 2017). Nevertheless, this may have introduced additional heterogeneity in our findings, and future studies may wish to conduct a similar investigation with a more limited focus on euthymic subjects only.

Despite the limitations outlined in the previous paragraph, the present study makes some important contributions to the literature and suggestions for future investigations. The present study constitutes one of the largest existing meta-analyses of cognition in both BDI and BDII. The approach adopted in this investigation provided both a comprehensive picture of cognition in these disorders, by analyzing multiple cognitive domains, but also a more detailed look at individual assessment instruments and methods. The fact that effect sizes were calculated for individual neuropsychological tests may help researchers construct test batteries which are more sensitive to the cognitive impairments in different disorders. For instance, one of our main findings pertains to the differences in inhibitory control between patients with BDII and control participants. This cognitive component had the largest effect size in patients with BDII relative to control subjects. These impairments were so severe as to be indistinguishable from those observed in BDI. Patients with BDI, on the other hand, showed moderate to severe impairments in most of the cognitive functions examined. These findings may outline a pattern of neurocognitive performance which may help differentiate between BDI and BDII: while the former are more likely to have severe and global cognitive impairment, the latter may show more targeted deficits, which may be especially evident in cognitive skills such as inhibitory control. In addition to the cognitive components which may be useful in differentiating between patients with BD and control participants, the present study was able to identify some assessment instruments which may be especially sensitive to cognitive impairment in these disorders. Findings regarding the effect sizes associated with different assessment instruments revealed that the TMT-B, HSCT B, Digit Span Total and Category fluency may be useful additions to neuropsychological assessment batteries administered to patients with BD.

Findings regarding moderator variables may also help investigators comprehend the association between BD and the presence of impairments in different cognitive abilities. The present study constitutes one of the first attempts to investigate the effects of cognitive reserve in BD through a meta-analysis of cognitive performance. Our findings, combined with those of other existing studies, make a strong case for the inclusion of cognitive reserve as a variable of interest in future research and interventions. The present study also shed light on the scarcity

of comparative studies between BD types I and II, and the methodological heterogeneity in the cognitive study of these disorders. In order to produce more precise and clinically useful results, it is crucial for future studies to pay greater attention to factors which may moderate the impact of BD on cognition, while also adhering to current guidelines on how these studies should be conducted and reported. Additionally, the moderating factors identified in the present study may be candidate variables for longitudinal studies of cognition in these populations.

References

- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F. F., Vieta, E., Bonnín, C. del M., Ayuso-Mateos, J. L., ... Vega, P. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 386–398. <https://doi.org/10.1111/acps.12535>
- Barendregt, J. J., & Doi, S. a. (2016a). MetaXL User Guide, version 5.3.
- Barendregt, J. J., & Doi, S. A. R. (2016b). MetaXL. Sunrise Beach, Australia: Epigear.
- Bo, Q., Mao, Z., Li, X., Wang, Z., Wang, C., & Ma, X. (2017). Use of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) to evaluate cognitive deficits in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(4), e0176212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176212>
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1095–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
- Bowie, C. R., Best, M. W., Depp, C., Mausbach, B. T., Patterson, T. L., Pulver, A. E., & Harvey, P. D. (2018). Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12654>
- Bücker, J., Popuri, S., Muralidharan, K., Kozicky, J.-M., Baitz, H. A., Honer, W. G., ... Yatham, L. N. (2014). Sex differences in cognitive functioning in patients with bipolar disorder who recently recovered from a first episode of mania: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Journal of Affective Disorders*, 155, 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.044>
- Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., & Malhotra, A. K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: Clinical implications. *Psychological Medicine*, 44(14), 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>
- Carmody, T. J., Rush, A. J., Bernstein, I. H., Brannan, S., Husain, M. M., & Trivedi, M. H. (2006). Making clinicians lives easier: Guidance on use of the QIDS self-report in place of the MADRS. *Journal of Affective Disorders*, 95(1–3), 115–118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.024>
- Carmody, T. J., Rush, A. J., Bernstein, I., Warden, D., Brannan, S., Burnham, D., ... Trivedi, M. H. (2006). The Montgomery Åsberg and the Hamilton ratings of depression: A comparison of measures. *European Neuropsychopharmacology*, 16(8), 601–611. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.008>
- Carrus, D., Christodoulou, T., Hadjulis, M., Haldane, M., Galea, A., Koukopoulos, A., ... Frangou, S. (2010). Gender differences in immediate memory in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 40(8), 1349–1355. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991644>

- Chen, M.-H., Li, C.-T., Tsai, C.-F., Lin, W.-C., Chang, W.-H., Chen, T.-J., ... Bai, Y.-M. (2015). Risk of Subsequent Dementia Among Patients With Bipolar Disorder or Major Depression: A Nationwide Longitudinal Study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(6), 504–508. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.01.084>
- Cooper, H., Hedges, L., & Valentine, J. (Eds.). (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (2nd ed.). New York: Russell Sage Foundation. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=ar&lr=&id=LUGd6B9eyc4C&oi=fnd&pg=PR7&dq=meta+analysis&ots=5NGLwUWrBp&sig=KwdoAAGnqy0uq9TvM-qb1CyDuJs>
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205, 165–181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- Del Re, A. C., & Hoyt, W. T. (2014). MAD: Meta-Analysis with Mean Differences.
- Diamond, A. (2014). Executive Functions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750.Executive>
- Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
- Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Cao, F., Gildengers, A., Soares, J. C., Butters, M. A., & Reynolds, C. F. (2017). History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(4), 357–362. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.014>
- Doi, S. A. R., Barendregt, J. J., Khan, S., Thalib, L., & Williams, G. M. (2015). Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials I: The inverse variance heterogeneity model. *Contemporary Clinical Trials*, 45, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.05.009>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). A Nonparametric “Trim and Fill” Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 95(449), 89–98. <https://doi.org/10.1118/1.2761405>
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Espinós, U., Fernández-Abascal, E. G., & Ovejero, M. (2018). What your eyes tell me: Theory of mind in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 262, 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.039>
- Frieden, T. R. (2017). Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 465–475. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1614394>
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., ... Martinez-Aran, A. (2017). High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*, 208, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>

- Hedges, L. V., & Olkin, I. (1985). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando, FL: Academic Press.
- Hinrichs, K. H., Easter, R. E., Angers, K., Pester, B., Lai, Z., Marshall, D. F., ... Ryan, K. A. (2017). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disorders*, 19(1), 50–59. <https://doi.org/10.1111/bdi.12470>
- Jackson, D., & Turner, R. (2017). Power analysis for random-effects meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 8(3), 290–302. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1240>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2015). IQ and Schizophrenia in a Swedish National Sample: Their Causal Relationship and the Interaction of IQ With Genetic Risk. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 259–265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040516>
- Kennedy-Martin, T., Curtis, S., Faries, D., Robinson, S., & Johnston, J. (2015). A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*, 16(1), 495. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4>
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., ... Caspi, A. (2009). Childhood IQ and Adult Mental Disorders: A Test of the Cognitive Reserve Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 50–57. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030343>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., Jones, A., Scott, J., ... Hickie, I. B. (2015). Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: A longitudinal cohort study. *Translational Psychiatry*, 5(4), e555-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.50>
- Lin, L., & Chu, H. (2016). altmeta: Alternative Meta-Analysis Methods. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=altmeta>
- Lynham, A. J., Hubbard, L., Tansey, K. E., Hamshere, M. L., Legge, S. E., Owen, M. J., ... Walters, J. T. R. (2018). Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 43(4), 245–253. <https://doi.org/10.1503/jpn.170076>
- Malhi, G. S., Mcaulay, C., Gershon, S., Gessler, D., Fritz, K., Das, P., & Outhred, T. (2016). The Lithium Battery: Assessing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 102–115. <https://doi.org/10.1111/bdi.12375>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Martino, D. J., Samamé, C., Ibáñez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: A

- systematic review. *Psychiatry Research*, 226(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.044>
- Miguélez-Pan, M., Pousa, E., Cobo, J., & Duño, R. (2014). Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema*, 26(2), 166–173. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.111>
- Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martínez-Arán, A., Bonnín, C. del M., Bowie, C., Carvalho, A., ... Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disorders*, 20(3), 184–194. <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
- Miskowiak, K. W., Carvalho, A. F., Vieta, E., & Kessing, L. V. (2016). Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: A systematic review and methodological recommendations. *European Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1541–1561. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.011>
- Moher, D. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., ... Knöchel, C. (2015). Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 174, 627–635. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.060>
- Palsson, E., Figueras, C., Johansson, A. G., Ekman, C.-J. J., Hultman, B., Ostlind, J., ... Landén, M. (2013). Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry*, 13(1), 165. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-165>
- Raust, A., Daban, C., Cochet, B., Henry, C., Bellivier, F., & Scott, J. (2014). Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed)*, 6, 89–103. <https://doi.org/24389145>
- Romero, E., Holtzman, J. N., Tannenhau, L., Monchablon, R., Rago, C. M., Lolich, M., & Vázquez, G. H. (2016). Neuropsychological performance and affective temperaments in Euthymic patients with bipolar disorder type II. *Psychiatry Research*, 238, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.032>
- Ryan, K. A., Assari, S., Pester, B. D., Hinrichs, K., Angers, K., Baker, A., ... Langenecker, S. A. (2016). Similar Trajectory of Executive Functioning Performance over 5 years among individuals with Bipolar Disorder and Unaffected Controls using Latent Growth Modeling. *Journal of Affective Disorders*, 199, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.016>
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 164, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.028>
- Sánchez-Meca, J., & Marín-Martínez, F. (1998). Testing continuous moderators in meta-analysis: A comparison of procedures. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 51(2), 311–326. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8317.1998.tb00683.x>
- Schretlen, D. J., Pena, J., Aretouli, E., Orue, I., Cascella, N. G., Pearlson, G. D., & Ojeda, N. (2013). Confirmatory factor analysis reveals a latent cognitive structure common to

- bipolar disorder, schizophrenia, and healthy adults. *Bipolar Disord*, 15, 422–433. <https://doi.org/doi:10.1111/bdi.12075>
- Scott, J. C., Matt, G. E., Wrocklage, K. M., Crnich, C., Jordan, J., Southwick, S. M., ... Schweinsburg, B. C. (2015). A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*, 141(1), 105–140. <https://doi.org/10.1037/a0038039>
- Snyder, H. R. (2012). Major Depressive Disorder Is Associated With Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychological Bulletin*.
- Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., Torres, I., Reinares, M., ... Martínez-Arán, A. (2016). Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12385>
- Soraggi-Frez, C., Santos, F. H., Albuquerque, P. B., & Malloy-Diniz, L. F. (2017). Disentangling Working Memory Functioning in Mood States of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00574>
- Sparding, T., Silander, K., Pålsson, E., Östlind, J., Sellgren, C., Ekman, C.-J. J., ... Landén, M. (2015). Cognitive functioning in clinically stable patients with bipolar disorder I and II. *PLoS ONE*, 10(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115562>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stroup, D. F. (2000). MOOSE Statement: Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *Jama*, 283(15), 2008. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
- Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Smith, J. M., Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2017). Neuropsychological profiles of major depressive disorder and bipolar disorder during euthymia. A systematic literature review of comparative studies. *Psychiatry Research*, 248, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.031>
- Team, R. C. (2017). R: A language and environment for statistical computing. <http://www.R-Project.org/>. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.r-project.org/>
- Trotta, A., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(2), 381–394. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001512>
- Tsitsipa, E., & Fountoulakis, K. N. (2015). The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0081-z>
- 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. <https://doi.org/10.1037/a0022677>
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48.
- Viechtbauer, W., & Cheung, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 112–125. <https://doi.org/10.1002/jrsm.11>
- Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 4(August), 87. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00087>
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., ... Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.017>
- Vrabie, M., Marinescu, V., Talaşman, A., Tăutu, O., Drima, E., & Micluţia, I. (2015). Cognitive impairment in manic bipolar patients: important, understated, significant aspects. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0080-0>
- Zhang, Q., Shen, Q., Xu, Z., Chen, M., Cheng, L., Zhai, J., ... Chen, C. (2012). The Effects of CACNA1C Gene Polymorphism on Spatial Working Memory in Both Healthy Controls and Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37(3), 677–684. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.242>

4.2 ESTUDO 2

The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder”

Abstract

This study aimed to estimate the predictive role of clinical and demographic variables on the three core executive functions (EF) – working memory (WM), inhibitory control (IC) and cognitive flexibility (CF) – in bipolar disorder (BD). The sample consisted of 38 patients with BD type I, 39 with BD type II, and 106 control participants with no mood disorders. Subjects completed the Hayling Test, Trail Making Test, Digit Span Backwards, Sentence Word Span Test, and Stroop Color-Word Test. Composite scores for WM, IC and CF were calculated, and their correlations with clinical and demographic variables were analyzed. Stepwise hierarchical regression models including all significant correlates, gender, and diagnosis, revealed that the frequency of reading and writing habits (FRWH), IQ and diagnosis predicted 38.1% of the variance in IC. Diagnosis and IQ predicted 24.9% of the variance in WM scores. CF was predicted by the FRWH only, which accounted for 7.6% of the variance in this construct. These results suggest that daily cognitive stimulation through reading and writing make a significant positive contribution to executive functioning in BD, even in the absence of continued education. These and other forms of routine cognitive stimulation should be further emphasized in intervention programs for BD.

Keywords: cognition, cognitive reserve, inhibition, memory, reading, writing

Introduction

Neurocognitive changes in bipolar disorder (BD) are significantly associated with psychosocial functioning (Martino et al., 2009) and can reliably predict functional outcomes (Bonnín et al., 2010; Lewandowski, Cohen, Keshavan, Sperry, & Öngür, 2013). As a result, studies have increasingly focused on the evaluation and remediation of neurocognitive impairments in BD (Deckersbach et al., 2010; Torrent et al., 2013; Vieta, Torrent, & Martinez-Arán, 2014). In recent years, special attention has been paid to the executive functions (EF), which have been found to be consistently impaired in BD (Bora & Pantelis, 2015; Cheung et al., 2013; Cotrena, et al., 2016; Hellvin et al., 2012; Xu et al., 2012), and result in significant functional impairment (Martinez-Aran et al., 2007). The impact of executive dysfunction on everyday functioning in BD is persistent, severe, and independent of mood-state (Peters et al., 2014), with incidence rates as high as 50% in euthymic patients (Cheung et al., 2013). The EF are also associated with significant clinical outcomes, such as the incidence of suicide attempts (Keilp et al., 2013), as well as social adjustment and quality of life (Levy & Manove, 2012).

Given the ubiquitous nature of executive dysfunction and its significant impact on patient outcome, studies of executive dysfunction in BD have increasingly turned to the development of cognitive intervention strategies, and the identification of variables which may be associated with better cognitive outcomes in patients with this condition. After pharmacological treatments proved to have little success in ameliorating the executive impairments associated with BD (MacQueen & Memedovich, 2017; Sanches, Bauer, Galvez, Zunta-Soares, & Soares, 2015), the attention turned to non-pharmacological approaches such as cognitive remediation or lifestyle interventions. Although these interventions have produced promising findings, it is important to note that in some cases, improvements are limited to functioning and clinical symptoms, with little impact on cognition itself (Solé et al., 2015; Torrent et al., 2013). Lifestyle interventions for cognitive impairment in BD are mostly centered on physical activity, and although they have yielded modestly positive findings (MacQueen & Memedovich, 2017), no attempts to bolster them with direct cognitive stimulation have yet been made.

Incidentally, studies of potential contributors to cognitive outcomes in BD have increasingly found that cognitive stimulation has a positive effect on both clinical and cognitive variables (Naismith, Redoblado-Hodge, Lewis, Scott, & Hickie, 2010; Preiss, Shatil, Čermáková, Cimermanová, & Ram, 2013). Many of these studies have identified cognitive reserve (CR) as a predictor of both functional and clinical outcomes in BD. CR was first

discussed by Stern (2009) in the context of individual variability in dementia symptoms in patients with similar levels of underlying neurological damage. However, it has since been investigated in the context of other neurological conditions and psychiatric disorders (Barnett, Salmond, Jones, & Sahakian, 2006; Nunnari, Bramanti, & Marino, 2014). In BD, preliminary findings reflect those of the literature on dementia, suggesting that CR may be a significant predictor of cognitive and psychosocial functioning in euthymia, and attenuate the clinical manifestations of the disorder, (Forcada et al., 2015; Grande et al., 2017). Attempts to identify cognitive and EF subgroups in BD have also found that patients with more preserved cognitive functioning tend to have higher education levels, corroborating previous literature on CR (Bora et al., 2016; Solé et al., 2016).

Unlike the literature on CR in neurological illness, however, studies of psychiatric populations have not yet made a distinction between premorbid and continuous contributors to CR. Studies of patients with conditions such as Parkinson's and Alzheimer's disease, for instance, have identified distinct contributions of premorbid factors (e.g. occupational and educational attainment) and ongoing lifestyle variables (e.g. exercise, intellectual stimulation) to CR (Mattson, 2015; Scarmeas & Stern, 2003). Independent contributions of education and daily cognitive stimulation through reading and writing habits have also been identified in healthy elderly individuals (Pawlowski et al., 2012). These findings are especially relevant from an intervention standpoint, as they suggest that changes in lifestyle factors have the potential to enhance CR (and improve cognition) even in subjects with poor premorbid educational or occupational attainment. Unfortunately, studies of BD often evaluate CR either exclusively through premorbid indicators (e.g. Grande et al., 2016), or with a combination of premorbid and lifestyle factors (e.g. Forcada et al., 2015). This approach precludes any conclusions regarding the contribution of lifestyle variables to CR and neuropsychological functioning, and obstruct what could be an important avenue of research for the literature on cognitive rehabilitation.

These observations highlight the need for additional studies of the individual contribution of both premorbid and lifestyle variables associated with CR to different neuropsychological functions in BD. Given the significant prevalence of executive dysfunction and its impact on functional capacity in this disorder, the study of CR in the context of these cognitive components may be especially relevant for the literature.

As such, the aim of the current study was to investigate whether variables associated with CR such as education level and cognitively stimulating lifestyle habits can influence

executive functioning, and verify how this influence compares with that of other relevant variables. We hypothesized that CR would be a significant predictor of EF, and that its association with cognitive impairment would be at least as strong as that of other variables known to be associated with EF such as mood symptoms and age.

Method

Participants

The sample consisted of 183 participants: n=38 patients with BD type I, n=39 with BD type II, and n=106 control participants with no mood disorders. Patients were recruited from the mood disorders outpatient unit of a public psychiatric hospital, a university teaching clinic, and from private practice. Control participants were recruited by convenience from work and university settings, as well as the community at large.

The sample included individuals of both genders aged between 18 and 67 years, with at least one year of formal education. The following exclusion criteria were applied: uncorrected sensory impairments which would interfere with task performance, a history of neurological conditions, substance abuse within the previous month, and/or pregnancy or lactation. Additionally, patients in psychotic mood episodes at the time of testing were excluded from the clinical sample. In addition to these inclusion and exclusion criteria, the control group was also screened for cognitive impairment and intellectual disability.

Instruments and Procedures

All participants signed a written informed consent form, developed in two versions: for individuals with mood disorders (ANEXO A) and control participants (ANEXO B). These documents are in agreement with the ethical recommendations for research involving human beings. This study was part of a larger project, approved by the Scientific Committee of the School of Psychology (014/2013), the Research Ethics Committee at PUCRS (CAEE nº 23995513.5.0000.5336; project nº 482.688 de 06/12/2013) and the co-participating institution – Research Ethics Committee of the Hospital Psiquiátrico São Pedro.

Subjects were assessed individually, over the course of three assessment sessions lasting approximately one hour each. All interviewers were instructed to monitor patients for signs of fatigue, and to interrupt the session if it appeared that this factor may be interfering with

participant performance. Individuals were first administered a sociocultural and health questionnaire (Cotrena et al., in preparation) to screen for inclusion and exclusion criteria. The instrument contains questions regarding demographic and sociocultural variables such as gender, age, education (number of years of formal schooling), socioeconomic status, and the frequency of reading and writing habits (FRWH). The latter was measured as described by Pawlowski et al. (2012) and Cotrena et al. (2016), through an instrument which quantifies the weekly frequency of reading and writing activities. Participants are asked to rate the frequency with which they read magazines, newspapers, books, and other materials, as well as the frequency with which they write long texts and brief notes. Each item is rated on the following scale: every day (4 points), a few times a week (3 points), once a week (2 points), rarely (1 point), and never (0 points). The scores assigned to each reading and writing activity are added to yield a total FRWH score ranging from 0 to 28.

The Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975, adapted by Chaves and Izquierdo (1992) for the local population, using the cutoffs proposed by Kochhann et al. (2010) was used to screen for signs of dementia or cognitive impairment, while the Block Design and Vocabulary Subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scales (WAIS-III; Wechsler, 1997, adapted and standardized to the Brazilian population by Nascimento, (2004) were used to detect intellectual disability. Scores on these two measures were also used to calculate estimated IQ as described by Jeyakumar et al., (2004).

The three core executive functions were evaluated using the following instruments: (i) Hayling Sentence Completion Test (HSCT; Burgess and Shallice, 1997; adapted and standardized for use in Brazilian Portuguese by Fonseca et al., 2010). (ii) *Trail Making Test* (TMT; Reitan and Wolfson, 1995, adapted and normatized by Zimmermann et al., 2015) was used as a measure of inhibition (Part B speed, accuracy) and cognitive flexibility (ratio of speed A to B). (iii) Stroop Color Word Test (SCWT; Stroop, 1935, adapted by Zimmermann et al., 2015). (iv) Sentence-Word Span subtest, from the Brazilian Brief Neuropsychological Battery NEUPSILIN (Fonseca, Salles, and Parente, 2009) (total score and largest block remembered). (v) Backwards digits span subtest from the Wechsler Memory Scale - Revised (Wechsler, 2002; adapted to Portuguese by Zimmermann et al., 2015).

Clinical assessments were performed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; adapted to Brazilian Portuguese by Amorim, 2000), complemented with DSM-5 diagnostic criteria for BD and comorbid conditions.

The presence of depressive or manic symptoms was investigated using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton, 1960, adapted by Blacker (2000), published by Gorenstein, Andrade, and Zuardi, 2000) and the Young Mania Rating Scale (YMRS; Vilela and Loureiro, 2000). All diagnoses were established by consensus with a clinical psychologist and psychiatrist with expertise in mood disorders.

Data Analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 21.0. Clinical and demographic variables were first compared between groups using One-Way ANOVA, followed by Bonferroni post-hoc tests, and chi-square tests. Cognitive variables were converted into Z-scores based on normative data stratified by age and education. Composite scores for each major executive function (working memory, inhibitory control and cognitive flexibility) were then calculated based on the mean Z-score for all variables corresponding to the domain in question. The normality of data distribution was examined using the Kolmogorov-Smirnov test. Since data were not normally distributed, the association between cognitive function, clinical and demographic variables was explored using Spearman correlation coefficients. Variables found to be significantly associated with cognitive function were then entered as predictors in a stepwise linear regression model for each of the three core executive components. Results were considered significant at $p < 0.05$.

Results

The demographic characteristics of each participant group, and the results of comparisons between these variables, can be found in Table 2.1.

Table 2.1

Comparison of participant demographic and clinical characteristics.

	BDI (n=38)	BDII (n=39)	C (n=106)	<i>F</i> or χ^2	<i>p</i>	<i>Post hoc</i>
Age*	44.84(11.87)	41.38(14.54)	28.85(11.93)	29.63	< 0.001	C<BDI, BDII
Education* ¹	11.38(6.00)	14.72(5.65)	15.22(3.83)	9.10	< 0.001	C,BDII>BDI
SES*	24.89(7.43)	29.23(7.29)	30.06(7.02)	7.19	0.001	C,BDII>BDI
FRWH*	11.51(5.54)	15.13(5.59)	18.47(4.28)	29.59	< 0.001	C>BDII>BDI
IQ*	102.74(11.43)	109.24(12.50)	120.14(11.01)	36.11	< 0.001	C>BDII>BDI
HDRS*	14.70(9.32)	13.44(10.91)	1.97(2.83)	68.27	< 0.001	C<BDI, BDII
YMRS*	2.39(3.77)	3.76(3.84)	0.76(1.48)	17.86	< 0.001	C<BDI<BDII
MMSE*	26.86(2.31)	27.85(2.59)	29.25(1.33)	24.63	< 0.001	C>BDI, BDII
Gender(F;n) ²	31(81.6%)	32(82.1%)	48(45.3%)	24.95	< 0.001	-
Suicide attempts	9(24.3%)	8(20.5%)	0(0.0%)	26.25	< 0.001	-

Note. BDI: Bipolar Disorder type I; BDII: Bipolar Disorder type II; MDD: major depressive disorder; C: control participants; *Data presented as mean and standard deviation;

¹ Years of formal education; ² Absolute and relative frequency of female participants; SES: socioeconomic status; FRWH: frequency of reading and writing habits; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; IQ: Intelligence quotient; MMSE: Mini-Mental State examination.

To control for the influence of age and education on performance, and ensure that between-group differences on these variables did not influence our findings, participant scores on neuropsychological tests were converted into Z-scores. These values were then used to calculate composite scores for each major executive function. The variables used to measure each executive component, and mean group scores on each of these measures, are described in Table 2.2.

Table 2.2

Neuropsychological instruments used to evaluate each core executive function.

Executive function	Instrument	Variables	BDI	BDII	C	F	P	Post hoc
Inhibitory control	Trail-Making Test	Part B speed	-1.65(2.52)	-0.76(1.87)	0.17(0.94)	6.331	0.002	C>BDI
		Part B accuracy	-1.13(2.76)	-0.27(1.72)	-0.02(1.21)	2.250	0.109	-
	Hayling Sentence Completion Test	Part B speed	-1.50(2.85)	-0.61(3.31)	0.44(0.92)	5.486	0.005	C>BDI
		Part B accuracy	-0.92(1.62)	-0.45(1.46)	0.26(0.90)	11.618	<0.001	C>BDI,BDII
	Stroop Color-Word Test	Errors in the color-word (interference) condition	-0.05(1.06)	-0.77(1.81)	0.19(0.97)	4.178	0.017	BDI>BDII
Working memory	Sentence-word Span test	Total score	-0.43(0.95)	-0.48(0.76)	0.13(0.87)	4.134	0.018	C>BDII
		Longest correct sequence	-0.04(0.91)	-0.30(0.67)	0.24(0.88)	1.736	0.179	-
	Backwards digit span	Total score	-0.02(0.91)	0.18(1.04)	1.17(1.37)	8.857	<0.001	C>BDI,BDII
		Longest correct sequence	-0.01(1.00)	0.02(1.01)	1.33(1.98)	7.188	0.001	C>BDI,BDII
Cognitive flexibility	Trail-Making Test	Part B/Part A speed	-0.08(1.31)	-0.39(1.31)	-0.16(1.44)	1.109	0.332	-
	Hayling Sentence Completion Test	Part B-Part A speed	-1.11(3.18)	-0.60(2.81)	0.42(1.01)	5.976	0.003	C>BDI

Preliminary correlation analyses were then used to examine the association between composite EF scores and participants' demographic and clinical characteristics. The results of these analyses are shown in Table 2.3.

Table 2.3

Correlation between demographic and clinical characteristics and executive functions.

	Executive functions		
	Inhibitory Control	Working Memory	Cognitive Flexibility
Age	-0.291**	-0.270**	-0.075
Education ¹	0.339**	0.173*	0.121
SES	0.242**	0.230**	0.106
FRWH	0.456**	0.257**	0.205**
IQ	0.424**	0.468**	0.181*
HDRS	-0.275**	-0.272**	-0.150*
YMRS	-0.061	-0.139	-0.014

Note. ¹ Years of formal education; SES: socioeconomic status; FRWH: Frequency of reading and writing; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale. * significant at $p < 0.05$ ** significant at $p < 0.01$

The results of correlation analysis were used to construct regression models for each executive component. Due to significant between-group differences in gender distribution, and the known association between this factor and executive functions, this factor was also entered as predictors in all models tested. The results of regression analyses are shown in Table 2.4.

Table 2.4

Regression models for inhibitory control, working memory and cognitive flexibility.

Criterion variable	Predictors	B	SE	T	p	²	F	Sig	F
							Change	Change	
Inhibitory Control	Model 1								
	FRWH	0.105	0.013	0.539	8.015	<0.001	0.290	64.241	<0.001
	Model 2								
	FRWH	0.072	0.015	0.369	4.859	<0.001			
	IQ	0.026	0.006	0.314	4.132	<0.001	0.070	17.076	<0.001
	Model 3								
	FRWH	0.062	0.015	0.319	4.080	<0.001			
	IQ	0.019	0.007	0.237	2.884	0.004	0.021	5.379	0.022
Working Memory	Diagnosis	0.161	0.069	0.185	2.319	0.022			
	Model 1								
	IQ	0.003	0.005	0.457	6.604	<0.001	0.209	43.606	<0.001
	Model 2								
Cognitive Flexibility	IQ	0.023	0.006	0.320	3.903	<0.001	0.040	8.743	0.004
	Diagnosis	0.185	0.063	0.243	2.957	0.004			
	Model 1								
	FRWH	0.063	0.017	0.276	3.677	<0.001	0.076	13.517	<0.001

Note: FRWH: Frequency of reading and writing.

The regression models for inhibitory control and working memory initially included diagnosis, age, education, SES, FRWH, IQ, and HDRS scores, as suggested by the results of correlation analysis, in addition to gender. However, as can be seen in Table 4, the stepwise procedure eliminated the majority of these factors as being nonsignificant. Inhibitory control was predicted by the FRWH, IQ, and diagnosis, while working memory performance was significantly predicted by diagnosis and IQ only. Similarly, the regression model for cognitive flexibility

initially included diagnosis, FRWH, IQ, HDRS scores and gender. However, the stepwise model selected the FRWH as the only significant predictor of scores on this variable.

Discussion

The aim of the present study was to investigate the influence of variables associated with CR such as education level and cognitively stimulating lifestyle habits on executive functioning in BD. Our findings revealed that diagnosis, IQ and the FRWH were the strongest predictors of inhibitory control, working memory and cognitive flexibility in these participants, accounting for 37%, 24%, and 7.6% of the variance on these constructs, respectively.

The role of diagnosis as a significant predictor of EF corroborates the literature on executive dysfunction in BD. Comparative studies provide overwhelming evidence of impairments in inhibitory control (Bourne et al., 2013; Mur et al., 2008; Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré, & Vieta, 2008b), working memory (Arts, Jabben, Krabbendam, van Os, & Os, 2011; Bora & Pantelis, 2015; Bourne et al., 2013) and cognitive flexibility (Aminoff et al., 2012) in patients with BD as compared to control subjects. Interestingly, the present findings also suggested that diagnosis may be a stronger predictor than mood when it comes to executive dysfunction in BD, even though depressive symptoms are known to have a negative influence in this regard. Combined, these findings may indicate that the primary cause of executive dysfunction in BD could be the diagnosis itself, with depressive symptoms acting as contributory or secondary causes of impairment.

The importance of IQ as a predictor of EF in patients with BD also replicates recent findings in the literature. According to a study by Burdick et al. (2014), which identified distinct neurocognitive subgroups within a sample of patients with BD, individuals with global cognitive impairment present with lower premorbid IQ than those with selective impairments or intact cognitive functioning. These findings also mirror those obtained in samples with schizophrenia. According to Wells et al. (2015), patients with lower premorbid and current IQ perform worse on measures of EF than those whose premorbid IQ did not differ from that of control participants. Interestingly, although significant associations have been identified between EF and IQ in individuals with mental illnesses (Leeson et al., 2010), the two constructs were clearly distinguishable in the present sample, to the extent that IQ proved to be a nonsignificant predictor of performance in certain executive domains. This finding may be attributed to the inclusion of the

WAIS-III Vocabulary subtest in our measure of estimated IQ. According to the literature, scores on this instrument may not differ between control subjects and patients with BD, suggesting that – unlike other cognitive domains, such as the EF themselves – crystallized intelligence may not be significantly impacted by the presence of BD (Mann-Wrobel et al., 2011). The dissociation and mutual influence between EF and IQ in patients with BD may be an interesting avenue for future research.

Surprisingly, in addition to diagnosis and IQ, the present study found that the FRWH was also a significant predictor of EF in patients with BD. The FRWH provides an estimate of continuous cognitive activity which may contribute more significantly than education to CR, since reading and writing are both cognitively stimulating tasks which can be carried out on a daily basis, regardless of academic or occupational status. In samples of healthy adults, the FRWH has been used as a proxy measure of cognitive reserve (Jefferson et al., 2011), and has proved to be a stronger predictor than education in some measures of EF (Cotrena et al., 2015). In patients with BD, cognitive reserve has been identified as a significant predictor of both cognitive and psychosocial functioning, contributing to a milder illness course and decreased symptom severity (Forcada et al., 2015).

Although previous studies have also included cognitively stimulating leisure activities – such as reading and writing – in measures of CR, the present findings make an important addition to the literature by suggesting that the influence of these factors on EF is significant and distinct from that of premorbid variables such as educational attainment. This hypothesis is corroborated by the distribution of between-group differences on education vs. reading and writing habits. While education levels were lowest in patients with BDI, they did not differ between subjects with BDII and control participants; the FRWH, however, differed significantly between all participant groups, with the highest values observed in control participants, followed by those with BDII and, lastly, by patients with BDI. As such, the FRWH may have reflected more subtle differences in cognitive stimulation or reserve between participant groups, which may have contributed to the strength of its association with EF. Combined, these results suggest that the encouragement of cognitively stimulating habits in BD may contribute to the attenuation of the cognitive and functional impairment associated with this condition. They also underscore the importance of differentiating between premorbid and continuous contributors to cognitive performance and, possibly, cognitive reserve.

Our findings must be interpreted in light of some limitations. Clinical factors such as the duration of illness, medication use, and number of mood episodes could not be reliably obtained from the sample, and were therefore not included in the analysis. The assessment of these factors and their impact on cognition could be an interesting focus for future studies. Additionally, given the cross-sectional nature of our investigation, no definitive claims regarding the direction of the relationship between the FRWH and the EF can be made. While the influence of intellectually stimulating habits on EF has been demonstrated by other studies in the literature, the EF are also known to influence reading ability (Roldán, 2015). As such, it is possible that patients with executive impairments find it difficult to engage in reading and writing, decreasing the frequency with which they perform these activities. It would therefore be possible that impairments in EF are a cause, not a consequence, of infrequent cognitive stimulation. We suggest that future studies investigate the relationship between EF and cognitively stimulating activities from a longitudinal viewpoint in order to effectively address the issue of causality between these variables.

Despite these limitations, the present study was successful in identifying both premorbid and lifestyle variables associated with CR which may contribute to the patterns of EF in patients with BD. These findings have important implications for the comprehension and clinical management of cognitive impairment in BD. Firstly, the association between EF and variables associated with CR paints an optimistic picture of cognitive impairment in this disorder, suggesting that executive dysfunction may not be irremediable or inevitable in patients with BD. Secondly, the contribution of cognitively stimulating activities to the EF indicate that it may be possible to enhance CR and improve neuropsychological functioning through lifestyle interventions involving intellectual stimulation. This effect was not always accompanied by that of education and other premorbid measures of CR, and as such, it is possible that even patients with low levels of educational and occupational attainment may experience improvements in EF with increased intellectual stimulation. Reading and writing activities may be a direct avenue of intervention for BD, and should these findings be replicated by future studies with larger samples and longitudinal designs, may prove a valuable addition to current rehabilitation programs, improving patient functioning, cognition, and clinical outcome.

References

- Aminoff, S.R., Jensen, J., Lagerberg, T.V., Hellvin, T., Sundet, K., Andreassen, O.A., Melle, I., 2012. An association between affective lability and executive functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 198, 58–61. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.044
- Amorim, P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview 22.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2011. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 190–205. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36, 1053–1064. doi:10.1017/S0033291706007501
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bora, E., Hıdıroğlu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö.F., Sarısoy, G., Civil Arslan, F., Aydemir, Ö., Cubukcuoglu Tas, Z., Vahip, S., Atalay, A., Atasoy, N., Ateşci, F., Tümkaya, S., 2016. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 1338–1347. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.04.002
- Bora, E., Pantelis, C., 2015. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* 41, 1095–1104. doi:10.1093/schbul/sbu198
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T.O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I.N., Fleck, D.E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P.B., Mur, M., Pfennig, A., Raust, A., Senturk, V., Simonsen, C., Smith, D.J., Bio, D.S., Soeiro-de-Souza, M.G., Stoddart, S.D.R., Sundet, K., Szöke, A., Thompson, J.M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O.A., Leboyer, M., Vieta, E., Bauer, M., Worhunsky, P.D., Tzagarakis, C., Rogers, R.D., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2013. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 128, 149–162. doi:10.1111/acps.12133
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A.K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083–3096. doi:10.1017/S0033291714000439
- Burgess, P.W., Shallice, T., 1997. *The Hayling and Brixton Tests: Thames Valley Test Company Bury St. Edmonds, Engl.*
- Chaves, M.L.F., Izquierdo, I., 1992. Differential diagnosis between dementia and depression: a

- study of efficiency increment. *Acta Neurol. Scand.* 85, 378–382.
- Cheung, E.Y.W., Halari, R., Cheng, K.M., Leung, S.K., Young, A.H., 2013. Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with Bipolar 1 Disorder. *J. Affect. Disord.* 151, 156–163. doi:10.1016/j.jad.2013.05.070
- Cotrena, C., Branco, L.D., Cardoso, C.O., Wong, C.E.I., Fonseca, R.P., 2015. The predictive impact of biological and sociocultural factors on executive processing: The role of age, education, and frequency of reading and writing habits. *Appl. Neuropsychol. Adult* 23, 75–84. doi:10.1080/23279095.2015.1012760
- Cotrena, C., Branco, L.D., Shansis, F.M., Fonseca, R.P., 2016. Executive function impairments in depression and bipolar disorder : association with functional impairment and quality of life. *J. Affect. Disord.* 190, 744–753. doi:10.1016/j.jad.2015.11.007
- Deckersbach, T., Nierenberg, A.A., Kessler, R., Lund, H.G., Ametrano, R.M., Sachs, G., Rauch, S.L., Dougherty, D., 2010. RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci. Ther.* 16, 298–307. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–98.
- Fonseca, R.P., Oliveira, C., Gindri, G., Zimmermann, N., Reppold, C., Parente, M., 2010. Teste Hayling: um instrumento de avaliação de componentes das funções executivas, in: Hutz, C.S. (Ed.), *Avanços Em Avaliação Psicológica E Neuropsicológica de Crianças E Adolescentes*. Casa do Psicólogo, São Paulo, pp. 337–364.
- Fonseca, R.P., Salles, J.F. de, Parente, M.A. de M.P., 2009. *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin*. Vetor., Porto Alegre.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2014. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 1–9. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.07.018
- Gorenstein, C., Andrade, L.H.S.G., Zuardi, A.W., 2000. *Escala de avaliação de função clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. Lemos Editorial.
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnin, C.M., Varo, C., Tabares-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Valls, E., Morilla, I., Carvalho, A.F., Ayuso-Mateos, J.L., Vieta, E., Martinez-Aran, A., 2016. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J. Affect. Disord.* doi:10.1016/j.jad.2016.10.012
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S.R., Lagerberg, T.V., Andreassen, O.A., Melle, I., 2012. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 14, 227–238. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01004.x
- Jefferson, A.L., Gibbons, L.E., Rentz, D.M., Carvalho, J.O., Manly, J., Bennett, D.A., Jones, R.N., 2011. A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 1403–1411. doi:10.1111/j.1532-

5415.2011.03499.x

- Jeyakumar, S. LE, Warriner, E.M., Raval, V. V., Ahmad, S.A., 2004. Balancing the need for reliability and time efficiency: Short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educ. Psychol. Meas.* 64, 71–87.
- Keilp, J.G., Gorlyn, M., Russell, M., Oquendo, M.A., Burke, A.K., Harkavy-Friedman, J., Mann, J.J., 2013. Neuropsychological function and suicidal behavior: attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychol. Med.* 43, 539–51. doi:10.1017/S0033291712001419
- Kochhann, R., Varela, J.S., Lisboa, C.S.D.M., Chaves, M.L.F., 2010. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement. Neuropsychol.* 4, 35–41. doi:10.1590/S1980-57642010DN40100006
- Leeson, V.C., Barnes, T.R.E., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S.H., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2010. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr. Bull.* 36, 400–409. doi:10.1093/schbul/sbn100
- Levy, B., Manove, E., 2012. Functional outcome in bipolar disorder: The big picture. *Depress. Res. Treat.* 2012, 1–12. doi:10.1155/2012/949248
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Keshavan, M.S., Sperry, S.H., Öngür, D., 2013. Neuropsychological functioning predicts community outcomes in affective and non-affective psychoses: A 6-month follow-up. *Schizophr. Res.* 148, 34–37. doi:10.1016/j.schres.2013.05.012
- MacQueen, G.M., Memedovich, K.A., 2017. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71, 18–27. doi:10.1111/pcn.12463
- 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 Disord.* 13, 334–342. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x
- 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. *J. Affect. Disord.* 116, 37–42. doi:10.1016/j.jad.2008.10.023
- Mattson, M.P., 2015. Lifelong brain health is a lifelong challenge: From evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res. Rev.* 20, 37–45. doi:10.1016/j.arr.2014.12.011
- 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 Psychiatr. Scand.* 118, 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. *J. Clin. Psychiatry* 69, 712–9.
- Naismith, S.L., Redoblado-Hodge, M.A., Lewis, S.J.G., Scott, E.M., Hickie, I.B., 2010. Cognitive training in affective disorders improves memory: A preliminary study using the NEAR approach. *J. Affect. Disord.* 121, 258–262. doi:10.1016/j.jad.2009.06.028
- Nascimento, E., 2004. WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos. Casa do Psicólogo., São Paulo.
- Nunnari, D., Bramanti, P., Marino, S., 2014. Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurol. Sci.* 35, 1513–1518. doi:10.1007/s10072-014-1897-z
- Pawlowski, J., Remor, E., Parente, M.A. de M.P., de Salles, J.F., Fonseca, R.P., Bandeira, D.R., 2012. The influence of reading and writing habits associated with education on the neuropsychological performance of Brazilian adults. *Read. Writ.* 25, 2275–2289.
- Peters, A.T., Peckham, A.D., Stange, J.P., Sylvia, L.G., Hansen, N.S., Salcedo, S., Rauch, S.L., Nierenberg, A.A., Dougherty, D.D., Deckersbach, T., 2014. Correlates of real world executive dysfunction in bipolar I disorder. *J. Psychiatr. Res.* 53, 87–93. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.02.018
- Preiss, M., Shatil, E., Čermáková, R., Cimermanová, D., Ram, I., 2013. Personalized Cognitive Training in Unipolar and Bipolar Disorder: A Study of Cognitive Functioning. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 108. doi:10.3389/fnhum.2013.00108
- Reitan, R.M., Wolfson, D., 1995. Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *Clin. Neuropsychol.* 9, 50–56.
- Roldán, L.Á., 2015. Inhibición y actualización en comprensión de textos: una revisión* Inhibition and Updating in Text Comprehension: a Review. *Univ. Psychol. Bogotá* 15, 87–96. doi:10.11144/Javeriana,upsy15-2.iact
- Sanches, M., Bauer, I.E., Galvez, J.F., Zunta-Soares, G.B., Soares, J.C., 2015. The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder. *Am. J. Ther.* 22, 477–486. doi:10.1097/MJT.0000000000000120
- Scarmeas, N., Stern, Y., 2003. Cognitive Reserve and Lifestyle. *J. Clin. Exp. Neuropsychol. (Neuropsychology, Dev. Cogn. Sect. A)* 25, 625–633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Solé, B., Bonnin, C.M., Mayoral, M., Amann, B.L., Torres, I., González-Pinto, A., Jimenez, E., Crespo, J.M., Colom, F., Tabarés-Seisdedos, R., Reinares, M., Ayuso-Mateos, J.L., Soria, S., García-Portilla, M.P., Ibañez, Á., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Alegría, A., Al-Halabi, S., Alonso-Lana, S., Anaya, C., Arango, C., Balanzá-Martínez, V., Barbeito, S., Bobes, J., Chiclana, G., Cerrillo, E., Correa, P., Custal, N., Fernández, P., Fernández, M., Fuentes-Durá, I., Galván, G., Isella, S., Landín-Romero, R., Menchón, J.M., Merchán-Naranjo, J., Ortiz-Gil, J., Pacchiarotti, I., Reyes, R., Rosa, A.R., Rapado, M., Rodao, J.M., Saiz, P.A., Sánchez-Moreno, J., Segura, B., Selva-Vera, G., Saiz-Ruiz, J., Soria, V., Subirá,

- M., Ugarte, A., Valle, J., Vega, P., 2015. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 257–264. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.05.010
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Bonnin, C. del M., Torres, I., Reinares, M., Priego, Á., Salamero, M., Colom, F., Varo, C., Vieta, E., Martínez-Arán, A., 2016. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord.* doi:10.1111/bdi.12385
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. doi:10.1037/h0054651
- Torrent, C., Bonnin, C. del M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B.L., González-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibáñez, Á., García-Portilla, M.P., Tabarés-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Solé, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Ayuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernández, P., Landín-Romero, R., Alonso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernández, M., Ugarte, A., Subirà, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchón, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegría, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galván, G., Saiz, P.A., Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Fuentes-Durá, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: A multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852–859. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070971
- Vieta, E., Torrent, C., Martínez-Arán, A., 2014. *Functional Remediation for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Vilela, J., Loureiro, S., 2000. Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira, in: Gorenstein, C., Andrade, C.L., Zuardi, A.W. (Eds.), *Escala de Avaliação Clínica Em Psiquiatria E Psicofarmacologia*. Lemos Editorial, São Paulo, pp. 113–24.
- Wechsler, D., 2002. *Memory Scale*, 3rd ed. Psychological Corporation., San Antonio.
- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale: Administration and Scoring Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Wells, R., Swaminathan, V., Sundram, S., Weinberg, D., Bruggemann, J., Jacomb, I., Cropley, V., Lenroot, R., Pereira, A.M., Zalesky, A., Bousman, C., Pantelis, C., Weickert, C.S., Weickert, T.W., 2015. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: cognitive, symptom, and functional outcomes. *npj Schizophr.* 1, 15043. doi:10.1038/npjSchz.2015.43
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., Ma, J., Chen, J., 2012. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J. Affect. Disord.* 136, 328–39. doi:10.1016/j.jad.2011.11.029
- Zimmermann, N., Cardoso, C. de O., Trentini, C.M., Grassi-Oliveira, R., Fonseca, R.P., 2015. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dement. Neuropsychol.* 9, 120–127. doi:10.1590/1980-57642015DN92000006

4.3 ESTUDO 3

Modelo Preditivo de Funções Executivas por Equação Estrutural no Transtorno Bipolar: o papel da reserva cognitiva e de variáveis clínicas e demográficas para a neurocognição

Resumo

A presença de alterações nas funções executivas (FE) de portadores de transtorno bipolar (TB) tem sido amplamente descrita na literatura. No entanto, a gravidade destes prejuízos apresenta heterogeneidade significativa nestas populações. Esta heterogeneidade tem sido atribuída a diversos fatores clínicos, sociodemográficos e de reserva cognitiva; no entanto, estes fatores tem sido estudados de maneira isolada, dificultando a quantificação e comparação da influência de cada variável nas FE de portadores de TB. O presente estudo teve como objetivo identificar e quantificar o impacto de fatores preditivos e mediadores de disfunção executiva em portadores de TB, incluindo fatores clínicos (diagnóstico, sintomas de humor, tentativas de suicídio, abuso/dependência de substâncias), sociodemográficos (idade, escolaridade) e de reserva cognitiva (QI, hábitos de leitura e escrita). Participaram deste estudo 121 adultos não portadores de TB, 48 portadores de TBI, e 61 portadores de TBII. Todos os pacientes foram avaliados por meio de bateria neuropsicológica e instrumentos diagnósticos. Através de análise fatorial confirmatória, foram identificadas quatro variáveis latentes correspondendo às FE avaliadas por bateria neuropsicológica (memória de trabalho, fluência verbal, controle inibitório e flexibilidade cognitiva). Foi construído modelo de equação estrutural para prever cada fator executivo latente. As variáveis com maior poder preditivo sobre cada uma das FE foram a idade dos participantes, seu diagnóstico, sintomas depressivos e reserva cognitiva. A reserva cognitiva agiu como mediadora do impacto de fatores como a idade, diagnóstico, sintomas depressivos e tentativas de suicídio nas FE.

Palavras-chave: transtorno bipolar; função executiva; reserva cognitiva; depressão.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) está associado a altas taxas de prejuízo cognitivo, com prevalências que variam de 4 a 67% e, dependendo do critério para definir a presença de prejuízos clinicamente significativos (Roux et al., 2018). Dentre os domínios cognitivos mais impactados pelos transtornos bipolares, inclusive durante a eutimia, destacam-se as funções executivas (EF) (Douglas et al., 2018). As FE são processos cognitivos essenciais para a vida diária, que contribuem para a auto-regulação, atividades direcionadas a objetivos, e adaptação a mudanças no ambiente interno ou externo (Snyder et al., 2015). No âmbito do TB, prejuízos executivos são evidentes desde os primeiros episódios da doença, e tem sido associados a funcionalidade ocupacional, interpessoal e de qualidade de vida (Cotrena, et al., 2016b; Deckersbach et al., 2010; Sanchez-Moreno et al., 2018). Desta forma, prejuízos nas FE possuem impacto significativo no prognóstico e recuperação de portadores de TB (Lindenmayer et al., 2017; Martino, Igoa, et al., 2018) .

Ao contrário da recuperação sintomática, atingida por grande parte dos portadores de TB através dos tratamentos psicológicos e farmacológicos disponíveis na atualidade, a recuperação cognitiva e funcional ainda é tida como um desafio para estes indivíduos. Embora haja crescente interesse da comunidade clínica e científica no desenvolvimento de programas de estimulação cognitiva, estas iniciativas ainda estão em seus momentos primordiais. Há grande variabilidade no formato das intervenções oferecidas, na qualidade da evidência de sua eficácia, e mesmo na magnitude de seu impacto na cognição de pacientes portadores de TB (Solé et al., 2017).

Um dos grandes desafios para o desenvolvimento de intervenções eficazes para o prejuízo cognitivo no TB é a heterogeneidade em termos dos distintos níveis de comprometimento e domínios cognitivos afetados nesta população. Não há um único perfil específico de desempenho neuropsicológico identificado correspondente ao diagnóstico categórico de TB. Há estudos que apontam prejuízos mínimos ou pouco significativos em aproximadamente 1/3 dos pacientes, prejuízos seletivos em 1/3 deste indivíduos, e prejuízos graves e generalizados nos restantes (Gitlin, 2018). Estas observações são corroboradas por investigações de *clusters*, identificando múltiplos perfis de prejuízo cognitivo em amostras de portadores de TBI e TBII (Bora et al., 2016; Cotrena, Branco, Ponsoni, Shansis, & Paz Fonseca, 2017; Volkert et al., 2015).

Mais recentemente, para além da descrição dos perfis de prejuízo cognitivo no TB através de métodos como o de análise por *clusters*, estudos vem buscando identificar potencialmente fatores causadores, preditores e moderadores destes prejuízos em portadores do transtorno. Muitas destas abordagens investigam as associações entre fatores como o prejuízo cognitivo, a funcionalidade e a sintomatologia clínica através de análises de equação estrutural. Estudos como este tem sido capazes de apontar, por exemplo, o papel da cognição como mediadora da relação entre sintomas depressivos residuais e prejuízo funcional em portadores de TB (Roux, Raust, Cannavo, Aubin, Aouizerate, Azorin, Bellivier, Belzeaux, et al., 2017). Outros estudos tem utilizado métodos similares para investigar a associação entre a neurocognição e variáveis relacionadas a funcionalidade psicossocial, como a teoria da mente e regulação emocional (Van Rheenen, Meyer, & Rossell, 2014). No entanto, estes estudos restringem-se a apenas algumas das variáveis relacionadas a cognição no TB. Alguns fatores já discutidos na literatura como potencialmente relevantes para a cognição no TB, incluindo uso de substâncias, reserva cognitiva e subtipo do transtorno (TBI vs. TBII) não tem sido investigado utilizando esta abordagem. Até o presente momento, não identificamos na literatura investigação que utilizasse bateria de testagem extensa de componentes executivos em populações portadoras de TBI e TBII na tentativa de estabelecimento de modelos preditores, observação de possíveis mediadores e moderadores além da verificação do impacto de fatores clínicos e de reserva cognitiva nestes pacientes.

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo identificar e quantificar o impacto de fatores preditivos e mediadores de desfechos cognitivos em portadores de TB. Para além de fatores clínicos e demográficos, buscou-se investigar o impacto da reserva cognitiva nestes transtornos, comparando-o a influência de fatores cujas repercussões cognitivas já têm sido estudadas em maior escala na literatura. Esperava-se corroborar os resultados da literatura atual no que tange ao papel de fatores clínicos como sintomatologia de humor, tentativas de suicídio e histórico de uso de substâncias como fatores de risco para o prejuízo cognitivo. Em contraponto, esperava-se que fatores como idade jovem e alta reserva cognitiva, pudessem apresentar efeitos positivos em termos de menor impacto ou proteção no desempenho neuropsicológico destas populações.

Método

Amostra

Recomendações atuais na literatura apontam para a necessidade de 5 a 10 participantes por indicador em modelos de equação estrutural (Wolf, Harrington, Clark, & Miller, 2013). A amostra foi composta por 121 adultos controles não portadores de transtornos de humor, e 109 portadores de TB (TBI: n=48; TBII: n=61) oriundos dos serviços de atendimento PROPESTH (pertencente ao HPSP), SAPP (PUCRS), clínica particular e recrutamento por método *snowball*. A presença de diagnóstico psiquiátrico foi confirmada através de entrevista diagnóstica (MINI), complementada por critérios diagnósticos segundo o DSM 5 (APA, 2013).

As entrevistas diagnósticas foram realizadas por acadêmicos de graduação do curso de Psicologia e Medicina, devidamente treinados, assim como psicólogos e psiquiatras com experiência em avaliação clínica. Após realização de cada entrevista, a presença de quadros diagnósticos foi confirmada por consenso com especialistas supervisores, incluindo psicólogos clínicos e psiquiatras. Foram avaliados participantes de ambos sexos, com idades entre 18 e 67 anos, e no mínimo um ano de escolaridade formal. Critérios de exclusão incluíram a presença de sintomas psicóticos atuais, déficit sensorial ou motor não corrigidos que impedissem a realização da avaliação neuropsicológica, dependência/uso de substâncias psicoativas nos 30 dias anteriores à realização da testagem, assim como a presença de quadros demenciais ou neurológicos em geral. As avaliações neuropsicológicas, por sua vez, foram conduzidas por acadêmicos de psicologia e psicólogos devidamente treinados também sob supervisão de neuropsicólogo especialista.

Instrumentos e procedimentos

Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com os aspectos éticos envolvidos em investigações com seres humanos com participação voluntária. Este estudo faz parte de projeto maior previamente submetido à Comissão Científica da Faculdade de Psicologia, Comitê de Ética da PUCRS (CAEE no. 23995513.5.0000.5336; protocolo no. 482.688, 06/12/2013). As avaliações foram realizadas individualmente em ambientes adequados ao exame neuropsicológico e clínico, com suficiente luminosidade, ventilação e acústica.

Todos os participantes provenientes das diferentes fontes de recrutamento amostral passaram por avaliação clínica e neuropsicológica idêntica com realização de alteração randômica

da ordem dos instrumentos com intuito neutralizar possível efeito de fadiga. Os procedimentos foram efetuados em no máximo três encontros de aproximadamente uma hora e meia de duração. A bateria neuropsicológica utilizada no presente estudo foi desenvolvida com base em recomendações internacionais para a avaliação cognitiva de portadores de TB's (Katherine E Burdick et al., 2011; Yatham et al., 2010). Desta forma, foram administrados os seguintes instrumentos neuropsicológicos:

- Questionário sociocultural e de aspectos de saúde para pacientes com transtorno do humor (Cotrena, Branco & Fonseca, manuscrito em preparação). Este questionário semi-estruturado engloba questões sobre sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico, frequência dos hábitos de leitura e escrita (FHLE), uso de medicamentos, número de episódios do humor entre outras variáveis clínicas e 128subst.128mográficas.

- Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Originalmente de Folstein, Folstein e McHugh (1975); a versão utilizada foi adaptada por Chaves e Izquierdo (1992) para a população local e teve suas normas recentemente atualizadas (Kochhann, Varela, Lisboa, & Chaves, 2010). O instrumento trata-se de uma avaliação breve do estado cognitivo, para a verificação de sinais sugestivos de demência. Inclui cinco áreas cognitivas: orientação temporo-espacial, cálculo e atenção, memória de curto prazo, linguagem e habilidades visuoespaciais. O ponto de corte especificado por Kochhann et al., (2010) confere ao teste uma sensibilidade de 86% e especificidade de 83% na identificação de quadros demenciais.

- Subteste Cubos e Vocabulário da Escala de Inteligência Wechsler para adultos (WAIS-III) (Nascimento, 2004). O instrumento WAIS-III é amplamente utilizado para mensurar o desempenho intelectual global, além de averiguar especificamente as diferentes habilidades cognitivas expressas em cada subteste. Na literatura, há descrição de diversas formas curtas para avaliar a inteligência através WAIS-III (Wagner & Trentini, 2010), com objetivo de estimar rapidamente o funcionamento intelectual. A díade Vocabulário-Cubos tem sido a forma reduzida mais empregada em estudos que relacionam algumas características clínicas e o QI (Wagner, Pawlowski, Yates, Comey & Trentini, 2010; Kaufman & Kaufman, 2001; Cyr & Brooker, 1984), além de serem os subtestes que melhor se correlacionam com a escala verbal e de execução, respectivamente. Para calcular o QI estimado, os escores ponderados do vocabulário e cubos

foram somados e através da tabela de Jeyakumar, Warriner, Raval e Ahmad (2004) e então os valores foram convertidos em na soma para o QI estimado (Wagner et al., 2010).

- Teste Hayling – (Burgess & Shallice, 1996; adaptado para o Português Brasileiro por Fonseca, Oliveira, Gindri, Zimmermann, & Reppold 2010). O teste consiste de duas partes (A e B), cada uma composta de 15 frases nas quais está omitida a última palavra. Na parte A, o indivíduo deve produzir a palavra que completa de maneira coerente a sentença. Já na parte B, o participante deve produzir uma palavra que não apresente relação com a frase. As funções avaliadas por este instrumento são a velocidade de processamento, iniciação, processo de inibição verbal e flexibilidade cognitiva. Neste estudo, foram utilizados o tempo total e número de erros na parte B deste instrumento.

- *Trail Making Test* (TMT; Ait, 1944; Reitan & Wolfson, 1993, adaptado e normatizado por Fonseca et al., (em preparação). Tarefa de lápis e papel em que o avaliando deve ligar em ordem números (parte A) e números e letras intercalados em ordem crescente (parte B). Os componentes executivos investigados são flexibilidade cognitiva, inibição, a atenção alternada e velocidade de processamento. Neste estudo, foi utilizado o tempo utilizado para completar a parte B do teste.

- Tarefas de fluência verbal – Bateria Montreal de Avaliação da Comunicação (MAC) (Fonseca, Parente, Côté, Ska, & Joannette, 2008). Em cada uma destas tarefas, o examinando deve evocar o maior número de palavras dentro de uma categoria especificada pelo examinador, ao longo de um período pré-determinado. Nas tarefas de fluência verbal semântica (FVS) e ortográfica (FVO), os critérios de evocação são, respectivamente, roupas/vestimentas e palavras iniciando com a letra “p”. Ambas tarefas têm duração total de dois minutos. A tarefa de fluência verbal livre (FVL) não possui critério de evocação, podendo o examinando evocar qualquer palavra – exceto substantivos próprios e números – ao longo de dois minutos e meio. Estas tarefas avaliam a capacidade de iniciação, inibição e planejamento verbais, seleção de estratégias, memória e linguagem léxico-semânticas. No presente estudo, foi extraído o número total de palavras evocadas em cada modalidade da tarefa.

- *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (MWCST; Nelson, 1976; adaptada para a população brasileira). O participante recebe um baralho de 48 cartas e deve emparelhar cada uma com uma de 4 cartas que se encontram numa mesa conforme uma certa regra (cor, forma ou

número) que não lhe é ensinada e deve ter a capacidade de mudar a forma de emparelhar quando a regra já não é válida (Cunha et al., 2005). Este instrumento mensura FE como flexibilidade cognitiva, planejamento e categorização. Neste estudo, foram contabilizados o número de categorias completas pelo participante e o número de erros perseverativos cometidos.

- Tarefa *Span* auditivo de palavras em sentenças do Instrumento de Avaliação Neuropsicológica NEUPSILIN (Fonseca, Salles, & Parente, 2009). Esta tarefa envolve a repetição de frases em voz alta, memorizando-se a última palavra de cada frase e, após, recordando-se quais foram as últimas palavras de cada frase em ordem. O principal construto cognitivo avaliado nesta tarefa é a memória de trabalho (executivo central e *buffer* episódico). Foi avaliado o número total de acertos apresentados por cada participante.

- Subteste dígitos da *Wechsler Memory Scale-Revised* (WMS-R; Wechsler, 2002). Trata-se de um subteste no qual é repetida ao participante uma sequência de números. Na primeira parte (ordem direta), o avaliando repete a sequência tal qual foi lhe dita. Na segunda (ordem inversa), é pedida a repetição inversa da sequência. Avalia, principalmente, atenção seletiva auditiva e memória de trabalho. Foram contabilizados os totais de acertos dos participantes nas etapas de ordem direta e inversa, separadamente.

- Teste Stroop de cores e palavras (Stroop, 1935, versão adaptada por (Zimmermann et al., 2015). O teste é dividido em três partes, nas quais o participante deve ler uma série de palavras, nomear cores, e por último, nomear a cor em que palavras foram escritas, sem sua leitura. Esta tarefa mensura atenção seletiva e concentrada, flexibilidade cognitiva e inibição. Na presente análise, foi extraído para cada participante, o número de acertos na obtido na terceira etapa do instrumento.

A seguir, seguem os instrumentos utilizados na avaliação clínica de presença de psicopatologia e mensuração de estado de humor durante as sessões de testagem:

- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; adaptado ao português brasileiro por Amorim, 2000). Entrevista diagnóstica padronizada breve, compatível com os critérios diagnósticos do DSM-IV e da CID-10, aplicada pelo clínico. O instrumento foi utilizado para investigação da presença de TBI e TBII, histórico de tentativas de suicídio e transtornos por uso de substâncias.

- Escala de Hamilton para a Avaliação de Depressão (HAM-D) (Hamilton, 1960) – versão adaptada de Blacker (2000), publicada por Gorenstein, Andrade e Zuardi (2000). Preenchida pelo clínico através de entrevista semi-estruturada com o paciente. Contém 24 itens, que recebem escores de 0 a 2 ou 0 a 4. Estudos demonstram que a consistência interna da HAM-D varia de 0,83 a 0,94, e que estimativas da confiabilidade entre avaliadores são geralmente igual ou acima de 0,85 (Moreno & Moreno, 1998).

- Escala de Avaliação de Mania de Young: escala de avaliação de presença e intensidade de sintomas maníacos (Vilela, 2000). Aplicada pelo clínico através da realização de entrevista semiestruturada. Itens são avaliados com base no relato do paciente a respeito do seu humor e comportamento, e nas observações do aplicador durante a entrevista. Contém 11 itens, correspondendo a sintomas indicativos de estados maníacos de acordo com o DSM-IV. Cada item é pontuado em uma escala de intensidade entre 0 e 5. A pontuação dos itens 5, 6, 8 e 9 recebe peso duplo por corresponderem a sintomas mais severos.

Análise de dados

Os dados foram analisados de maneira descritiva e inferencial, utilizando o *software R*, versão 3.4.1 (Team, 2017), e os pacotes *lavaan*, *semTools* e *psych* (Jorgensen, Pornprasertmanit, Schoemann, & Rosseel, 2018; Revelle, 2015; Rosseel, 2014). Primeiramente, foram realizadas análises descritivas de variáveis clínicas, demográficas, cognitivas e comportamentais, através da obtenção de média e desvio-padrão. Posteriormente, foi realizada análise de componentes principais para redução das distintas variáveis que compuseram o fator de reserva cognitiva então permitindo a quantificação do construto. Por fim, foi realizada construção de modelo por meio da realização de equação estrutural com análise de caminhos para identificação de preditores, mediadores e moderadores associados a cada função executiva avaliada.

A quantificação do construto de reserva cognitiva foi realizada através da análise de componentes principais de variáveis associadas a este construto (número de anos de escolaridade, frequência de leitura e escrita (FHLE), e QI estimado). Este método foi adotado com o intuito de preservar a organização subjacente das variáveis, sem incorrer no aumento da probabilidade de erros tipo I associados a comparações múltiplas. Abordagem similar tem sido utilizada na literatura

com estes mesmos objetivos, como citado em estudos anteriores de equação estrutural envolvendo cognição (Roux, et al., 2017). A adequação dos dados para este procedimento foi confirmada através de testes de Kaiser-Meyer-Olkin e de esfericidade de Bartlett (Bartlett, 1951; Dziuban & Shirkey, 1974). A seleção do número de componentes principais foi guiada pelos parâmetros *Bayesian Information Criterion* (BIC) e *root mean square error of approximation* (RMSEA), sendo utilizado ponto de corte de $<0,06$ para este último, como recomendado pela literatura (Hooper, Coughlan, & Mullen, 2008).

Posteriormente, foi realizada a construção de modelos explicativos preliminares para cada função executiva avaliada. As variáveis neuropsicológicas coletadas neste estudo foram divididas de acordo com o construto avaliado por cada uma, de acordo com a literatura. A adequabilidade da divisão das variáveis entre funções executivas latentes foi verificada através de procedimentos de análise fatorial confirmatória (AFC).

Foi desenvolvido um modelo para cada função executiva a fim de alcançar maior parcimônia e especificidade na compreensão de cada construto. Para cada função executiva, portanto, foi construído um primeiro modelo incluindo seus indicadores manifestos (i.e. variáveis neuropsicológicas), a variável latente (função executiva) e os preditores avaliados no presente estudo. A variável diagnóstico, inicialmente representada por um fator categórico de três níveis (“Controle”, “TBI”, “TBII”) foi convertida em *dummy variables* para inserção nos modelos. As *dummy variables* resultantes referiam-se a presença de algum TB, ou a presença de TBI, especificamente. Um esboço do modelo inicial, exemplificado para a variável latente “Memória de Trabalho”, pode ser consultado na Figura 3.1.

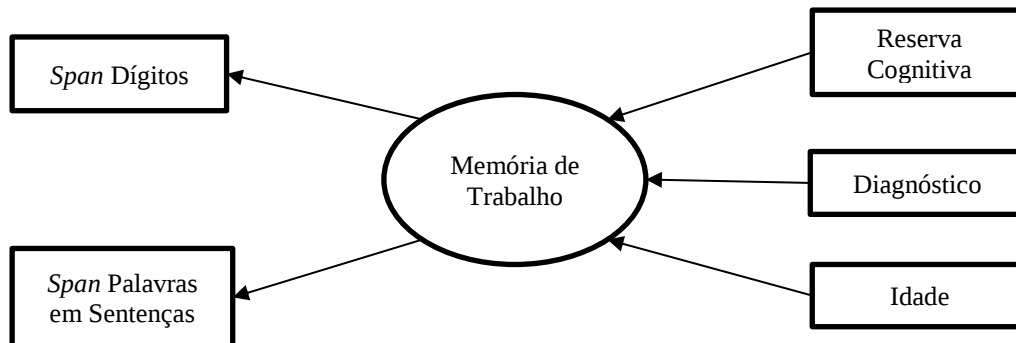


Figura 3.1. Possível modelo de equação estrutural da variável cognitiva memória de trabalho.

A partir deste modelo, foi realizado procedimento *stepwise backwards* com base no *Bayesian Information Criterion* (BIC). Neste procedimento, preditores foram retirados sucessivamente, com o objetivo de verificar a existência de um modelo reduzido, com BIC inferior ao modelo completo, porém ainda preenchendo critérios de ajuste identificados pela literatura. Os parâmetros e pontos de corte utilizados neste estudo foram o RMSEA, com ponto de corte de $<0,06$; índice comparativo de ajuste (*comparative fit index*; CFI e *Tucker-Lewis Index* (TLI) com ponto de corte de $>0,96$; e o *standardized root mean square residual* (SRMR), com ponto de corte de $<0,08$ para o SRMR (Hooper et al., 2008; Hu, L., y Bentler, 1995). Os modelos foram ajustados aos dados utilizando método de imputação múltipla e *pooling* dos coeficientes resultantes entre conjuntos de dados imputados. A significância do coeficiente de cada caminho foi avaliada através de sua respectiva magnitude, assim como o erro padrão e o valor t. Para aquelas associações que alcançaram significância estatística, foram utilizados os parâmetros recomendados por Cohen (1982) para interpretar a robustez da associação: valores menores do que 0,2 foram interpretados como fracos; aqueles entre 0,2 e 0,5 foram interpretados como moderados; por fim, aqueles acima de 0,5 foram interpretados como fortes.

Após a identificação de cada modelo, foram inseridas relações de mediação entre os preditores, e variáveis clínicas e sociodemográficas que pudessem influenciá-los, caso houvesse justificativa teórica para tal. Os índices de ajuste para cada versão do modelo foram então comparados, com o intuito de verificar se as relações esperadas entre preditores aplicam-se a

amostra avaliada. Na seção a seguir, são apresentadas duas versões de cada modelo resultante de procedimento *stepwise*: com e sem inclusão de relações de previsão e mediação entre preditores.

Resultados

Os dados descritivos dos participantes incluídos neste estudo podem ser consultados na Tabela 3.1. Além de características clínicas e sociodemográficas, a tabela apresenta o desempenho de cada grupo nas variáveis neuropsicológicas envolvidas nos modelos de equação estrutural.

Tabela 3.1. *Dados clínicos, sociodemográficos e de desempenho neurocognitivo.*

	TBI (n=48)	TBII(n=61)	C(n=121)		p	Post-hoc
Idade	44.63(12.03)	39.98(14.43)	29.17(11.51)	53.73	<0.001	C < TBI, TBII
Escolaridade	11.71(5.51)	15.05(5.07)	15.32(3.80)	22.50	<0.001	C, TBII < TBI
FHLE	11.38(5.39)	15.86(5.29)	18.49(4.24)	49.40	<0.001	C > TBII > TBI
QI	102.81(10.84)	110.83(12.98)	119.55(10.65)	39.41	<0.001	C > TBII > TBI
HAM-D	13.80(8.77)	12.87(9.86)	2.16(3.01)	104.56	<0.001	C < TBI, TBII
YMRS	2.56(3.57)	3.75(3.70)	0.75(1.44)	40.65	<0.001	C < TBI, TBII
HTS (n; %)	16(33.33%)	12(19.67%)	-	2.01	0.16	-
HADS (n; %)	22(45.83%)	16(26.23%)	4(3.31%)	48.27	<0.001	-
Span Dígitos – OD*	6.84(1.55)	7.87(1.83)	8.83(1.81)	38.01	<0.001	C > TBII > TBI
Span Dígitos – OI *	4.37(1.29)	5.13(1.71)	6.47(2.17)	43.51	<0.001	C > TBII > TBI
NEUPSILIN Span*	14(4.34)	15.55(4.50)	18.79(4.44)	43.58	<0.001	C > TBI, TBII
FVS*	20.98(6.27)	23.42(7.27)	28.13(6.84)	38.66	<0.001	C > TBI, TBII
FVO*	19.37(6.95)	22.95(7.56)	26.15(8.17)	24.40	<0.001	C > TBII > TBI
FVL	45.21(19.12)	53.18(18.38)	68.72(20.86)	27.34	<0.001	C > TBI, TBII
WCST Cat*	4.07(1.87)	5.16(1.49)	5.60(1.10)	31.15	<0.001	C > TBII > TBI
WCST Perr*	10.57(10.08)	5.96(8.63)	2.37(4.48)	29.94	<0.001	C > TBII > TBI

TMT B – Tempo*	154.39(102.99)	107.53(80.08)	69.37(34.65)	47.20	<0.001	C > TBII > TBI
Hayling B – Tempo*	66.88(43.41)	52.18(69.47)	30.39(16.49)	30.61	<0.001	C > TBII > TBI
Hayling B – Erros*	4.67(3.41)	3.60(2.99)	1.89(2.01)	35.21	<0.001	C > TBII > TBI
Stroop – Acertos	29.41(10.12)	36.27(14.30)	47.88(7.81)	36.34	<0.001	C > TBII > TBI

Nota: FHLE = Frequência de hábitos de leitura e escrita; QI = QI estimado com base em Vocabulário e Cubos, WAIS-III (Jeyakumar et al., 2004); HAM-D = Escala Hamilton de Depressão; YMRS = Escala Young de Mania; HTS = Histórico de tentativas de suicídio; HADS = Histórico de abuso ou dependência de substâncias; Span Dígitos OI = Span de Dígitos, Ordem Inversa; Span Dígitos OD = Span de Dígitos, Ordem Direta; FVS = Fluência Verbal Semântica; FVO = Fluência Verbal Ortográfica; FVL = Fluência Verbal Livre; WCST Cat = Modified Wisconsin Card Sorting Test, Categorias Completas; WCST Perr = Modified Wisconsin Card Sorting Test, Erros Perseverativos.

Foi então realizada análise de componentes principais (*principal component analysis*; PCA) para definir a variável correspondente a reserva cognitiva. As variáveis utilizadas para representar este construto foram a escolaridade de cada participante, seu QI estimado e a frequência de hábitos de leitura e escrita. Em conjunto, estas variáveis apresentaram adequação ao procedimento de PCA (KMO: MAS = 0.7; Bartlett's $\chi^2=287.48$, $p<0.001$). A análise revelou um único componente, capaz de explicar 68% da variância destes fatores. Cada uma das três variáveis apresentou carga fatorial superior a 0,8 neste componente principal, e a comunalidade entre elas mostrou-se superior a 0,6. Este componente principal foi então utilizado nas análises posteriores como *proxy* para o construto de reserva cognitiva conforme obtido pela análise.

Os doze escores cognitivos apresentados na Tabela 3.1 foram então submetidos a testes de Bartlett ($\chi^2=6513.1$, $p<0.001$) e Kaiser-Meyer-Olkin (MAS = 0.88), que confirmaram a aplicabilidade de análise fatorial ao conjunto de dados. Após análise exploratória preliminar apontando um modelo de quatro fatores como sendo o mais apropriado para o conjunto de dados, foi realizada análise fatorial confirmatória com este número de variáveis latentes. A distribuição de variáveis entre os quatro fatores foi realizada de acordo com os construtos avaliados por cada ferramenta, de acordo com a literatura. Foram permitidas covariâncias entre medidas providas do mesmo teste (p. ex. Hayling B Tempo, Hayling B Erros). O resultado deste processo, na forma de construtos latentes e variáveis neuropsicológicas correspondentes, pode ser consultado na Tabela 3.2. Este modelo apresentou ajuste satisfatório aos dados (RMSEA = 0.016, CFI = 0.998, TLI = 0.997 e SRMR = 0.031).

Tabela 3.2. *Funções executivas e indicadores manifestos avaliados no presente estudo.*

Construtos (Fatores)	Indicadores	Cargas fatoriais
Fluência Verbal	Fluência Verbal Fonêmica	0.686
	Fluência Verbal Semântica	0.799
	Fluência Verbal Livre	0.820
Memória de Trabalho	Span de Dígitos – Ordem Direta	0.682
	Span de Dígitos – Ordem Inversa	0.697

	NEUPSILIN - <i>Span</i> de Palavras em Sentenças	0.680
Inibição	Teste Hayling – Tempo B	0.545
	Teste Hayling – Erros B	0.509
	Teste Stroop – Acertos página palavra-cor	-0.784
Flexibilidade Cognitiva	WCST Categorias Completas	-0.718
	WCST Erros Perseverativos	0.799
	<i>Trail Making Test B</i> – tempo	0.839

Nota. WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*.

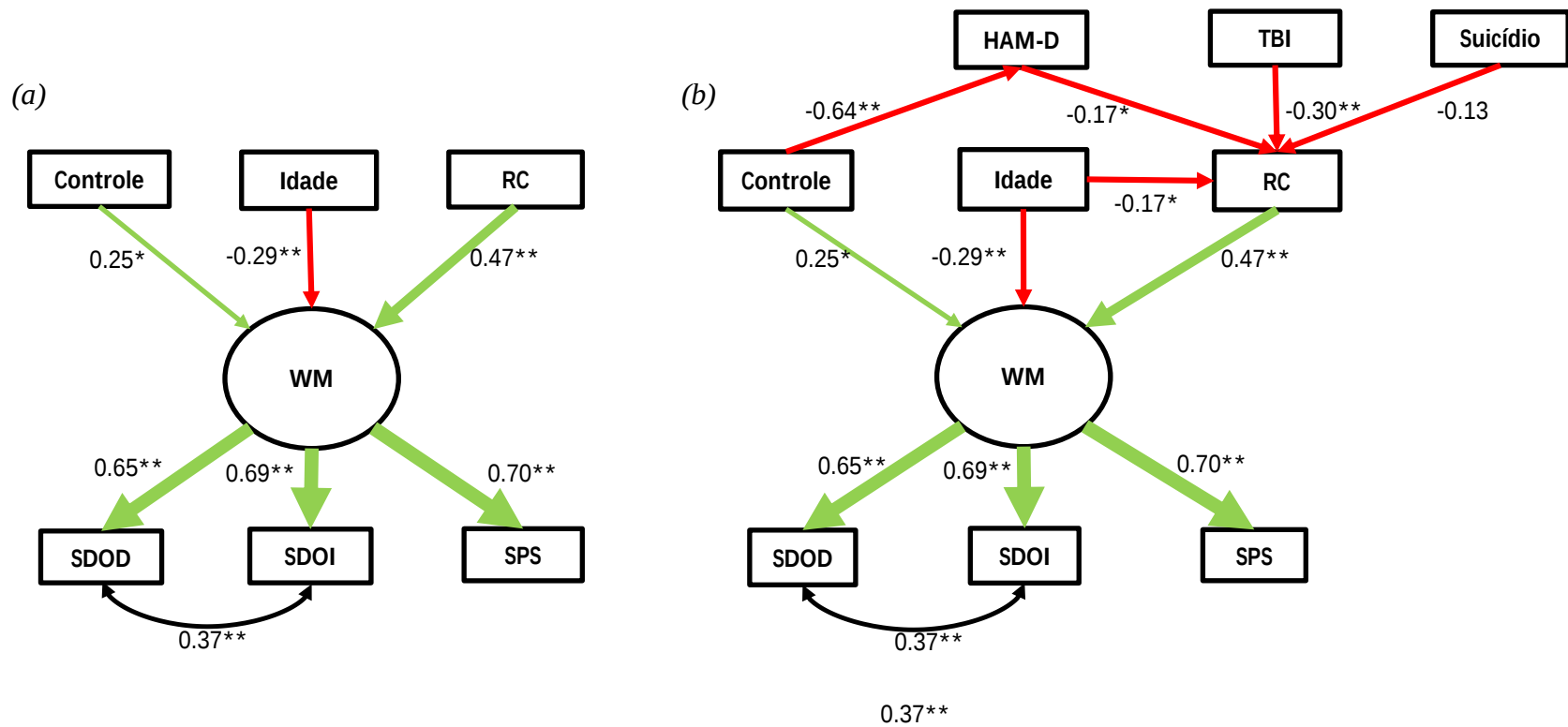
Após identificação das variáveis cognitivas latentes e medida de reserva cognitiva, foi realizado procedimento *stepwise* para identificação dos modelos lineares explicativos mais adequados para cada habilidade cognitiva analisada. Foram construídos quatro modelos, cada um correspondendo a uma das funções descritas na Tabela 3.2. As seguintes variáveis foram inseridas como potenciais preditores em cada modelo: presença/ausência de TB, presença/ausência de TBI, idade, escores na HAM-D e YMRS, reserva cognitiva, histórico de suicídio e histórico de transtornos por uso de substâncias. Foi permitida covariância entre variáveis retiradas de um mesmo teste (p. ex. Teste Hayling – Tempo B e Erros B). Foi então realizado procedimento *stepwise* para redução dos modelos e exclusão de preditores supérfluos. Os parâmetros de ajuste para cada modelo foram verificados, e modificações adicionais realizadas quando possível ou necessário para aumentar a robustez estatística ou teórica do modelo. Estas modificações, assim como os parâmetros de ajuste referentes a cada um dos quatro modelos construídos, serão descritas a seguir.

O modelo preditivo referente a variável latente memória de trabalho pode ser visualizado na Figura 3.2(a). Os preditores mais significativos do desempenho nesta variável foram reserva cognitiva e idade (ambos $p < 0,001$), seguidos pela presença de algum TB ($p = 0,001$). Após construção do modelo utilizando estes três preditores e as medidas neuropsicológicas referentes a memória de trabalho, foi inserida relação de covariância entre os escores nos testes Dígitos Ordem Direta e Inversa. Esta modificação se justifica por serem extraídos de um único teste bipartide, e,

portanto, administrados na mesma ocasião além de compartilharem diversas características de aplicação. Após esta modificação, observou-se excelente ajuste ao modelo, como apresentado pelos seguintes dados: RMSEA = 0.000, CFI = 1.000, TLI = 1.012 e SRMR = 0.000. O modelo foi capaz de explicar 61.8% da variância no construto latente *working memory*.

Com o intuito de mais bem explorar as relações entre os preditores de memória de trabalho e demais variáveis clínicas e sociodemográficas, foram inseridas relações adicionais entre os fatores no modelo. Foi inserida associação entre a reserva cognitiva e a idade, diagnóstico, sintomas depressivos e histórico de suicídio dos pacientes, uma vez que a literatura aponta relações significativas entre estes fatores. A idade está associada a fatores como o QI, incluído no presente estudo como medida de reserva cognitiva (Wardlaw et al., 2017). Já o TBI está associado tanto ao QI quanto a escolaridade na presente amostra, como pode ser observado na Tabela 3.1. A presença de sintomas depressivos está associada a redução no engajamento em atividades prazerosas, o que pode incluir a leitura e escrita (Goodman, Geiger, & Wolf, 2016; Leles da Costa Dias et al., 2019; Patel, Walker, & Feinstein, 2018). Ainda, alguns estudos apontam associação significativa entre sintomas depressivos e redução no QI (Allott, Fisher, Amminger, Goodall, & Hetrick, 2016; Khandaker et al., 2018). O histórico de suicídio, por sua vez, está associado a níveis educacionais reduzidos (Christiansen, Agerbo, Larsen, Bilenberg, & Stenager, 2015), contribuindo negativamente para a reserva cognitiva. Por fim, a presença do TB foi inserida como preditora dos escores de depressão, uma vez que – como apresentado na Tabela 3.1 – ambos grupos de portadores de TB apresentaram escores superiores de depressão quando comparados a sujeitos controle. O modelo resultante destas alterações está disponível na Figura 3.2(b), e apresentou excelente ajuste aos dados (RMSEA = 0.000, CFI = 1.000, TLI = 1.005 e SRMR = 0.000), explicando 61.6% da variância no construto latente *working memory*.

Figura 3.2. Modelo preditivo para variável latente *working memory*.

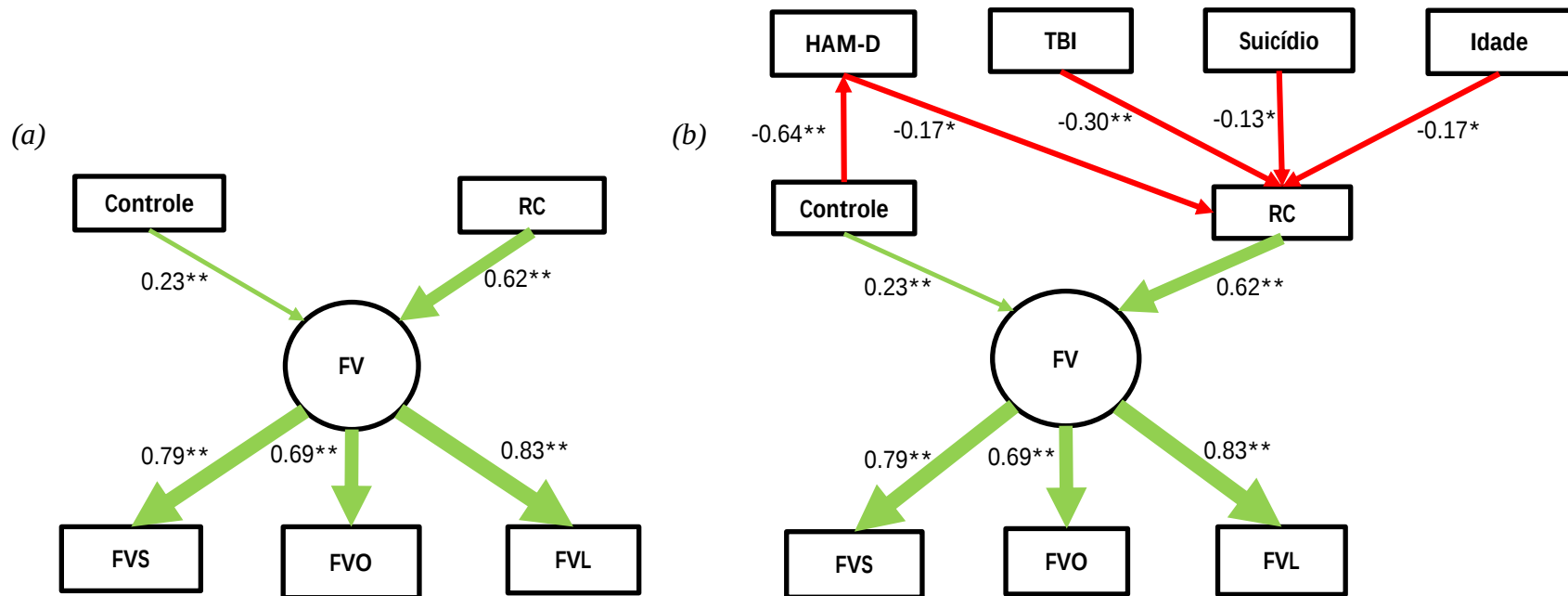


Nota. RC: Reserva Cognitiva; HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; WM: *working memory*; SDOD: *Span de Dígitos Ordem Direta*; SDOI: *Span de Dígitos Ordem Inversa*; SPS: *Span de Palavras em Sentenças*; ** $p < 0,001$; * $p < 0,01$.

O modelo preditivo resultante do procedimento *stepwise*, referente a variável latente fluência verbal, pode ser visualizado na Figura 3.3(a). Os preditores mais significativos do desempenho nesta variável foram as variáveis compiladas no construto de reserva cognitiva e pelo fator de presença de TB (ambos $p < 0,001$). O modelo construído a partir das variáveis neuropsicológicas de fluência verbal, a variável latente correspondente, e os dois preditores mencionados apresentou excelente ajuste aos dados (RMSEA = 0.000, CFI = 1.000, TLI = 1.001 e SRMR = 0.000). Estes fatores apresentaram capacidade explicativa de 56% da variância para o construto de fluência verbal.

De forma a investigar as associações entre preditores de fluência verbal, foram acrescentadas relações entre os fatores, a exemplo do que foi realizado no modelo referente à memória de trabalho. A idade, diagnóstico, sintomas depressivos e histórico de suicídio dos pacientes foram inseridos como preditores da reserva cognitiva. Já a presença do TB foi inserida como preditora dos escores de depressão. O modelo resultante destas alterações está disponível na Figura 3.3(b), e apresentou excelente ajuste aos dados (RMSEA = 0.000, CFI = 1.000, TLI = 1.005 e SRMR = 0.000), explicando 55.2% da variância no construto latente *fluência verbal*.

Figura 3.3. Modelos preditivos para variável latente *verbal fluency*.

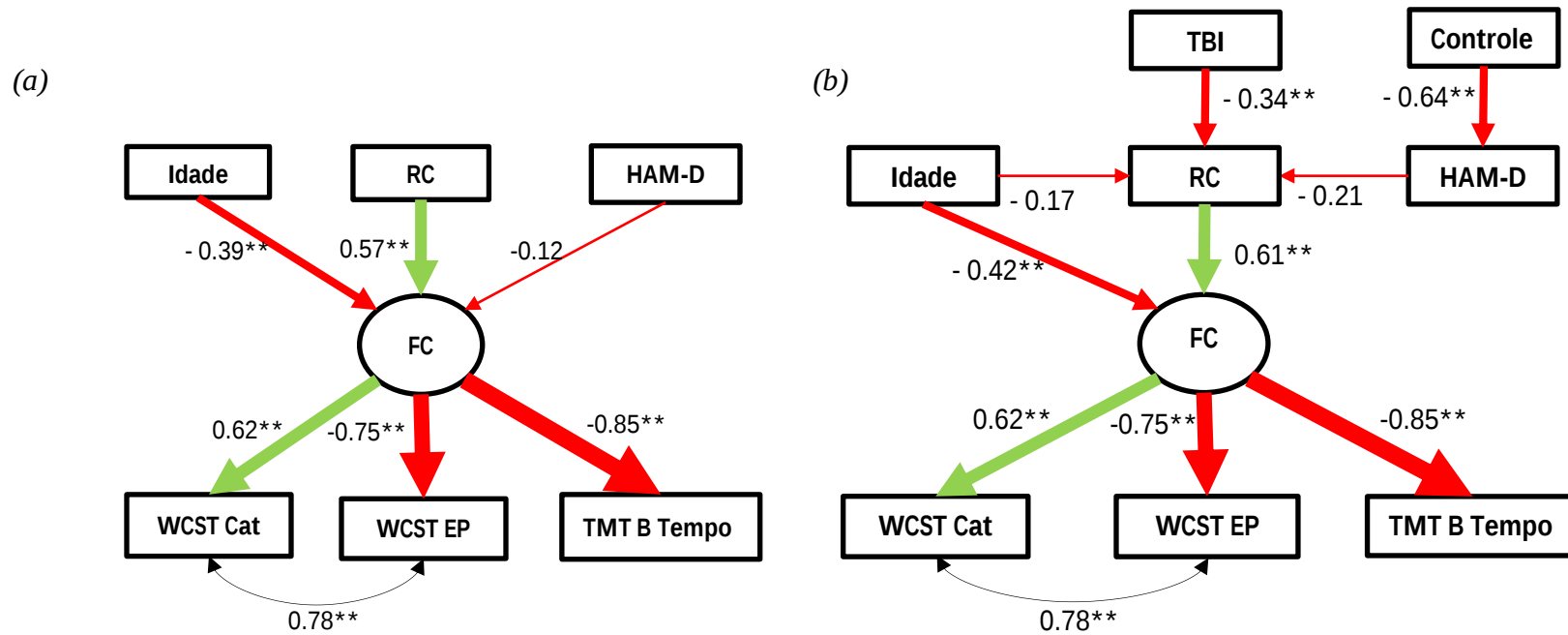


Nota. RC: Reserva Cognitiva; HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; FV: fluência verbal; FVS: fluência verbal semântica; FVO: fluência verbal ortográfica; FVL: fluência verbal livre; ** $p < 0,001$; * $p < 0,01$.

O modelo preditivo referente a variável latente FC pode ser visualizado na Figura 3.4 (a). Este modelo foi capaz de explicar 74% da variância no construto de flexibilidade cognitiva, e apresentou índices satisfatórios de ajuste: RMSEA = 0.014, CFI = 0.999, TLI = 0.998 e SRMR = 0.000. Como pode ser observado na Figura 3.4(a), apenas reserva cognitiva e idade exerceram *main effects* significativos sobre a variável cognitiva latente (ambos $p < 0,001$). No entanto, a retirada da variável HAM-D teve impacto negativo sobre as medidas de ajuste do modelo, sugerindo que sua presença – embora não significativa em nível de *main effect* – contribuiu para a variabilidade do construto investigado, possivelmente através de um efeito indireto sobre algum dos preditores. Desta forma, foi realizado o próximo passo metodológico, com a inserção de relações ente os preditores, a exemplo dos modelos anteriores.

Primeiramente, o escore na HAM-D, a idade e a presença de TBI foram inseridos como preditores da reserva cognitiva. O histórico de suicídio, inserido em modelos anteriores, não apresentou relação significativa com a reserva cognitiva, de modo que este caminho não foi mantido no modelo. Foi inserida, ainda, relação entre a presença de TB e o escore na HAM-D. O caminho não significativo entre a HAM-D e a flexibilidade cognitiva foi removido. O modelo resultante destas modificações encontra-se na Figura 3.4(b). Seu ajuste mostrou-se satisfatório, embora inferior ao modelo original (RMSEA = 0.040, CFI = 0.988, TLI = 0.980 e SRMR = 0.000), e foi capaz de explicar 72.2% da variância no construto de flexibilidade cognitiva.

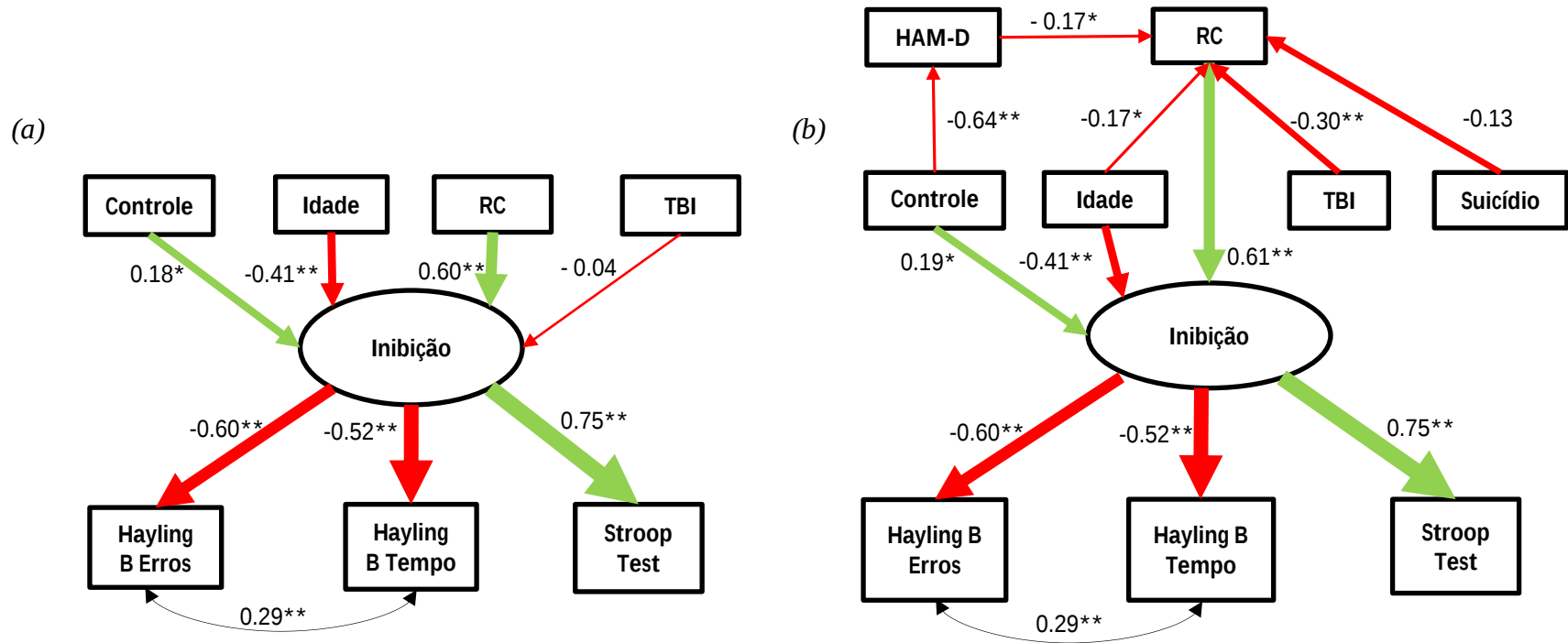
Figura 3.4. Modelos preditivos para a variável latente Flexibilidade Cognitiva.



Nota. RC: Reserva Cognitiva; FC: Flexibilidade Cognitiva; HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; WCST Cat: *Wisconsin Card Sorting Test* Categorias; WCST EP: *Wisconsin Card Sorting Test* Erros Perseverativos; TMT B: *Trail Making Test* Parte B; $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,01$.

O modelo preditivo referente a variável latente Inibição pode ser visualizado na Figura 3.5(a). Este modelo foi capaz de explicar 93% da variância no construto de controle inibitório, e apresentou índices satisfatórios de ajuste: RMSEA = 0.050, CFI = 0.988, TLI = 0.974 e SRMR = 0.000.

Como pode ser observado na Figura 3.5(a), a presença de TBI não exerceu *main effect* significativo sobre a variável cognitiva latente ($p = 0,579$). Portanto, hipotetizou-se – de forma similar ao modelo anterior – que esta variável contribuisse para o construto latente de maneira indireta. Foram inseridas, portanto, associações entre o TBI, a idade e reserva cognitiva, como realizado nos modelos anteriores. O histórico de suicídio e os escores na HAM-D também foram inseridos como preditores da reserva cognitiva. A ausência de transtorno bipolar, por sua vez, foi inserida como preditora dos escores na HAM-D. O caminho não-significativo entre o TBI e a inibição foi removido. O ajuste deste modelo, apresentado na Figura 3.5(b), foi superior ao modelo original (RMSEA = 0.030, CFI = 0.993, TLI = 0.988 e SRMR = 0.000). Ainda, esta configuração de fatores foi capaz de explicar 92.4% da variância na variável latente inibição.



Nota. HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; RC: *Reserva Cognitiva*; TBI: *Transtorno Bipolar Tipo I*; $\dagger p < 0,05$; $**p < 0,001$; $*p < 0,01$.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi identificar e quantificar o impacto de fatores clínicos, sociodemográficos e de reserva cognitiva no desempenho cognitivo de adultos portadores de TBI e TBII e indivíduos controles no contexto de componentes neurocognitivos memória de trabalho, fluência verbal, flexibilidade cognitiva e inibição. Ainda, objetivou-se o estabelecimento de modelos preditores por equação estrutural das possíveis relações, moderações e mediações entre fatores clínicos (histórico de tentativas de suicídio, sinais e sintomas depressivos, sinais e sintomas maníacos, presença de diagnóstico clínico e uso/abuso substâncias), de reserva cognitiva (FHLE, QI estimado, escolaridade) e sociodemográficos (idade) estudados. Entre os principais achados, foram confirmadas as hipóteses iniciais acerca do impacto negativo geral dos transtornos bipolares para o desempenho neurocognitivo. Da mesma forma, observou-se que a presença de alterações sintomáticas de humor e o fator envelhecimento foram potencializadores para redução de capacidade cognitiva. Em contrapartida, porém dentro do esperado, houve evidência de efeito protetivo da RC na totalidade dos modelos investigados. Os procedimentos estatísticos empregados permitiram, ainda, a identificação de preditores do fator de RC para cada um dos modelos observados.

Modelos preditivos: funções executivas

Entre os componentes de FE, o modelo preditivo para a WM incluiu, como preditores diretos, a RC, a ausência de diagnóstico de TB e a variável idade. A RC apresentou o maior potencial de impacto dentre os preditores, de modo que o aumento em uma unidade desta variável resultou em um aumento de 0.47 desvios-padrão no desempenho de WM. Por sua vez, a ausência de TB contribuiu para o aumento na *performance* da WM em 0.25 desvios-padrão, ao passo que a variável idade teve impacto negativo na ordem de 0.29 desvios-padrão no componente. Os presentes achados ressaltam a importância da RC como fator protetivo, ao passo que a idade e a presença de TB contribuíram para a redução no desempenho de WM. Achados similares aos observados em estudos recentes (Amoretti et al., 2018; Anaya et al., 2016; Coppola, Courtet, & Olié, 2018; Kanady, Soehner, Klein, & Harvey, 2017).

O modelo referente à fluência verbal apresentou como preditores a ausência de diagnóstico de TB e a RC. A ausência do transtorno levou ao aumento de 0.23 desvios-padrão na *performance*

de FV, ao passo que a RC gerou aumento de 0.62 desvios-padrão para cada unidade de FV. Novamente, os achados corroboram o impacto negativo do TB nesta habilidade, e ressaltam a importância relativa da RC (Grande et al., 2017; Raucher-Chéné, Achim, Kaladjian, & Besche-Richard, 2017). De maneira interessante, tanto neste caso quanto no anterior referente à WM, a influência da RC mostrou-se relativamente maior do que o impacto do TB. Estes resultados corroboram a hipótese de que níveis elevados de RC poderiam exercer um efeito compensatório/protetivo, minimizando prejuízos cognitivos apresentados por portadores de TB (Hinrichs et al., 2017).

O modelo referente a FC incluiu efeitos diretos das variáveis idade e de RC. A idade levou a redução de 0.42 desvios-padrão na flexibilidade cognitiva para cada unidade adicional, enquanto aumentos proporcionais na RC contribuíram para uma melhora de 0.61 desvios-padrão. O impacto da variável idade na *performance* de FC corrobora achados recentes na literatura, que apontam esta FE como sendo uma das mais suscetíveis à influência da idade no TB (O'Donnell, Deldin, Pester, et al., 2017; Seelye et al., 2019). No entanto, a comparação entre a influência da idade *versus* RC neste modelo sugere que o impacto negativo do envelhecimento possa ser amenizado pela RC. No entanto, esta hipótese necessita de evidência futura em estudos adicionais.

Por sua vez, o modelo preditivo referente à inibição incluiu como preditores diretos a idade, a ausência de TB e a RC. O aumento de uma unidade em cada um destes fatores levou a mudanças de -0.41, 0.19 e 0.61 desvios-padrão, respectivamente, na *performance* de inibição. Estes achados estão de acordo com estudos anteriores, que apontam o impacto do TB e idade no controle inibitório (Adólfssdóttir, Wollschlaeger, Wehling, & Lundervold, 2017; Yep et al., 2018). Já o efeito de variáveis que compõem a RC sobre o desempenho executivo de inibição, necessita de maior investigação na literatura, no entanto resultados preliminares apontam associações positivas entre estas variáveis em amostras de pacientes portadores de TB (Cotrena, et al., 2017).

Modelos preditivos: Reserva cognitiva

As evidências obtidas referentes à RC constituem uma das principais revelações do presente estudo. Para além de seu papel como preditora direta de todas as FE avaliadas, a RC agiu como mediadora do impacto cognitivo para diferentes variáveis clínicas e sociodemográficas. Em todos os modelos, a RC foi prevista pelo diagnóstico dos pacientes, idade e sintomas depressivos.

Por sua vez, o histórico de tentativas de suicídio foi identificado como preditor da RC em três dos quatro modelos avaliados. A associação negativa entre a presença do diagnóstico de TBI e a RC pode ser explicada pelo impacto do transtorno no QI dos participantes (Collin et al., 2016), ou pela baixa escolaridade dos portadores de TBI em comparação ao restante da amostra. Característica que também pode ser influenciada pela psicopatologia e suas dificuldades cognitivas potencialmente impactantes no âmbito acadêmico. A possível redução da RC no TBI foi observada no presente estudo e corrobora achados recentes na literatura (Blanco et al., 2017).

Por sua vez, a relação negativa entre a idade e RC pode ser explicada pela contribuição inerente do envelhecimento para o declínio da inteligência fluida, avaliada no presente estudo por meio de QI estimado e incluída na medida de RC (Salthouse, 2011; Witthoft, Sander, Suss, & Wittmann, 2009). Em relação aos achados de humor e a RC, a relação negativa entre sintomas depressivos e a reserva pode ser explicada pelo impacto da depressão na realização de atividades de lazer (Leles da Costa Dias et al., 2019; Patel et al., 2018) ou mesmo no QI (Allott et al., 2016; Khandaker et al., 2018). Indivíduos com sintomas depressivos podem ser menos propensos a ler e escrever no seu tempo livre, e apresentar pior desempenho em avaliações de QI, resultando em escores inferiores de RC (pois tanto a frequência de leitura e escrita quanto medidas de QI foram compiladas estatisticamente na constituição da variável de RC empregada no presente estudo). Por fim, a associação entre o histórico de tentativas de suicídio e a RC pode ser explicada pela relação entre o suicídio e níveis educacionais. De acordo com as evidências prévias, a mortalidade ocasionada por suicídio é significativamente maior entre indivíduos com níveis educacionais inferiores (Lorant et al., 2018; Park, Lee, & Kim, 2018). Estes resultados constituem uma oportunidade importante para futuros estudos, pois revelam potencial modelo preditivo para a RC no TB. As variáveis com associações negativas a este construto, como a presença de TBI e o histórico de tentativas de suicídio, podem auxiliar na identificação de populações com níveis de “risco” ou baixos RC, dada sua importância para os demais fatores de desempenho neurocognitivo. Desta forma, para estes indivíduos, a realização de intervenções que incentivem a aquisição de RC pode ser especialmente importante.

Modelos preditivos: fator envelhecimento

De maneira interessante, a idade dos participantes apresentou influência tanto nas FE, quanto na RC. Estes resultados sugerem efeito ‘*double burden*’ da idade em funções como a inibição, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho. Em todos estes casos, a idade exerceu efeitos negativos diretos em cada habilidade cognitiva, mas também indiretos, através de sua influência na RC. O poder preditivo da idade observado sugere que com o envelhecimento devem ser priorizados intervenções direcionadas especialmente à cognição com intuito de aumento da reserva. Evidentemente, hipotetizamos que a observação do fator RC deve ser empregada para a população em geral, tanto pela aquisição inicial de hábitos protetivos para a RC mas, especialmente, para aqueles indivíduos com idade avançada. Embora a idade em si não seja um fator modificável, atividades educacionais ou fontes de lazer cognitivamente estimulantes estão mais facilmente ao alcance de parte da população. O aumento da frequência de leitura e escrita – variável incluída no presente estudo como medida de RC – pode ser uma das áreas incentivadas em intervenções cognitivas direcionadas ao TB. Tais iniciativas poderão contribuir para a redução do impacto do envelhecimento nas FE destes pacientes.

Modelos preditivos: variáveis clínicas

Ao mesmo tempo que os presentes resultados corroboraram o impacto de fatores como a idade, RC e TB sobre as FE, alguns preditores mostraram-se ausentes dos modelos. Este foi o caso do uso de substâncias e escores na YMRS, que não foram selecionados como preditores em nenhum dos modelos estudados. A ausência de influência da YMRS na presente amostra pode estar relacionada ao fato de que nenhum dos pacientes encontrava-se em estado maníaco durante a avaliação. Mesmo a frequência de sintomas hipomaníacos foi extremamente baixa, como pode ser observado na Tabela 3.1. Os escores médios de ambos grupos clínicos na YMRS mostraram-se muito inferiores aos pontos de corte geralmente utilizados como indicativos de hipomania (YMRS > 8; Dickinson et al., 2017). Desta forma, é possível que os participantes do presente estudo não tenham apresentado sintomas clinicamente significativos, de modo que este fator não tenha influenciado os fatores neuropsicológicos mensurados para a construção dos modelos preditivos. Já o uso de substâncias, pode ter se mostrado menos influente na presente amostra por representar um *histórico* de transtornos por uso de substâncias, e não um padrão de uso atual. A

presença de abuso ou dependência de substâncias no momento da avaliação foi utilizada, inclusive, como critério de exclusão, de modo a evitar que os efeitos agudos de alguma substância interferissem e comprometessem os resultados do estudo dentro dos objetivos empregados. Outra possibilidade é que estes resultados se devam aos modelos de equação estrutural empregados nas análises realizadas. Ao longo do procedimento *stepwise*, estas variáveis podem ter sido removidas em favor de fatores com influências relativamente maiores sobre os desfechos investigados. É possível, ainda, que a ausência de influência da YMRS e uso de substâncias seja atribuída a uma peculiaridade da presente amostra uma vez que, no caso do uso de substâncias, incluímos na variável ambos os quadros de abuso e dependência química passados. Aponta-se, no entanto, que grande parte dos estudos anteriores que constatarem um impacto cognitivo de sintomas hipomaniacos e uso de substâncias utilizou abordagens comparativas e de correlação. Ao contrário do método utilizado no presente estudo, estas abordagens não permitem a avaliação conjunta destes fatores assim como sua interrelação com demais variáveis que sabidamente exercem efeito na cognição. Desta forma, de modo a investigar esta possibilidade, faz-se necessária a replicação do método do presente estudo em demais amostras e condições clínicas.

Limitações

Os achados do presente estudo devem ser interpretados sendo consideradas algumas limitações. A amostra do presente estudo apresentou variabilidade em níveis de sintomas depressivos. Essa característica clínica pode ter auxiliado na investigação do impacto cognitivo dos sintomas depressivos, e contribuído para a característica naturalística do estudo. No entanto, aponta-se a possibilidade de este fator ter operado como confundidor na identificação de associações entre demais variáveis e as FE. Já a gravidade de sintomas de hipomania e mania na amostra analisada foi inferior a gravidade de sintomas depressivos. A intensidade relativamente baixa dos sintomas de (hipo)mania pode ter comprometido sua potencialidade para predição nos modelos estruturais do presente estudo.

Como mais um fator entre as limitações, aponta-se a necessidade de maior controle de variáveis farmacológicas. Apesar de não ter sido objetivo da presente investigação, não foi realizado controle sobre os tipos de fármacos e dosagens utilizados pelos pacientes. No entanto, aponta-se a limitação uma vez que há a necessidade na literatura de melhor compreensão acerca

do impacto/benefícios cognitivos da farmacoterapia em terapêuticas empregadas para os transtornos bipolares.

Conclusões

De maneira geral, apesar das limitações apontadas, o presente estudo realiza uma importante contribuição para a literatura acerca do desempenho cognitivo no TB. Os resultados apresentados acrescentam à literatura pelo potencial demonstrativo de não apenas a presença, mas a magnitude relativa da influência de fatores clínicos e sociodemográficos nas FE de portadores de TB. Estudos anteriores avaliam a influência de fatores como a RC de forma isolada, por meio de comparações entre grupos ou análises de correlação. Já a abordagem adotada no presente estudo permitiu a avaliação do impacto da reserva cognitiva na presença de outras variáveis cuja influência na cognição já é conhecida. Este procedimento permitiu a constatação de que, em amostras como a do presente estudo, a influência da RC pode suplantiar o impacto cognitivo de variáveis como sintomas depressivos e o subtipo de TB. Juntamente com estudos apontando o efeito protetivo da educação contra o desenvolvimento de transtornos mentais (Erickson et al., 2016), os presentes resultados apoiam o incentivo da RC como intervenção corretiva ou mesmo preventiva direcionada ao TB. Esta área de estudo faz-se especialmente importante dada a presença de múltiplas barreiras ao acesso à educação por parte de indivíduos com este transtorno (Kruse & Sushil, 2018).

O mesmo raciocínio se aplica a demais fatores investigados, como a idade e o diagnóstico dos pacientes. Na presente amostra, a idade apresentou maior influência do que a presença do TB em funções como a inibição e memória de trabalho. Já a fluência verbal sofreu influência do diagnóstico, mas não da idade dos pacientes. Apesar de haver influência das características amostrais, estes resultados auxiliam no planejamento de intervenções e identificação das demandas de diferentes populações. No caso da idade e diagnóstico, por exemplo, pode-se hipotetizar que intervenções direcionadas a sujeitos idosos devem priorizar habilidades como a flexibilidade cognitiva, inibição e memória de trabalho, pois em todos os casos, a idade apresentou maior influência do que o diagnóstico no desempenho executivo. Já no caso de indivíduos com histórico de tentativas de suicídio ou sintomas depressivos, pode-se esperar redução da RC, o que poderia influenciar a cognição. Nestes casos, é possível que pacientes portadores de TB beneficiem-se de

intervenções preventivas direcionadas à RC, principalmente terapêuticas análogas à esfera direta e facilmente modificável da RC como a FHLE e escolaridade, mesmo antes da identificação de prejuízos executivos com intuito de profilaxia.

Em suma, a característica marcante de heterogeneidade neurocognitiva presente no TB, com prevalência estimada entre 5 a 50% (Cullen et al., 2016), muitas vezes oferece desafio para a obtenção de evidência robusta sobre como o transtorno afeta e é impactado pela neurocognição. O presente estudo realiza importantes contribuições ao demonstrar as relações de mediação, moderação e predição entre os fatores clínicos, sociodemográficos e de RC investigados. Os achados contribuem para a maior capacidade de compreensão sobre quais variáveis, para além da categorização diagnóstica, contribuem positiva e negativamente para o desempenho executivo nos transtornos bipolares.

Referências

- Abé, C., Rolstad, S., Petrovic, P., Ekman, C.-J. J., Sparding, T., Ingvar, M., & Landén, M. (2018). Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(4), 325–335. <https://doi.org/10.1111/acps.12922>
- Abramovic, L., Boks, M. P. M., Vreeker, A., Verkooijen, S., van Bergen, A. H., Ophoff, R. A., ... van Haren, N. E. M. (2018). White matter disruptions in patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 743–751. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.01.001>
- Adólfssdóttir, S., Wollschlaeger, D., Wehling, E., & Lundervold, A. J. (2017). Inhibition and Switching in Healthy Aging: A Longitudinal Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(1), 90–97. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000898>
- Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P., Goodall, J., & Hetrick, S. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain and Behavior*, 6(10). <https://doi.org/10.1002/brb3.527>
- Altamura, A. C., Buoli, M., Caldiroli, A., Caron, L., Cumerlato Melter, C., Dobrea, C., ... Zanelli Quarantini, F. (2015). Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 182, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.024>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th Ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Aminoff, S. R., Jensen, J., Lagerberg, T. V., Hellvin, T., Sundet, K., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2012). An association between affective lability and executive functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 198(1), 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.044>
- Amoretti, S., Cabrera, B., Torrent, C., Mezquida, G., Lobo, A., González-Pinto, A., ... Balanzá-Martínez, V. (2018). Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 441–455.

<https://doi.org/10.1111/acps.12949>

- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 103–115.
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F. F., Vieta, E., Bonnín, C. del M., Ayuso-Mateos, J. L., ... Vega, P. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 386–398. <https://doi.org/10.1111/acps.12535>
- Andersen, C. M., & Bro, R. (2010). Variable selection in regression-a tutorial. *Journal of Chemometrics*, 24(11–12), 728–737. <https://doi.org/10.1002/cem.1360>
- Angst, J., Gamma, A., Neuenschwander, M., Ajdacic-Gross, V., Eich, D., Rössler, W., & Merikangas, K. R. (2005). Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale*, 14(2), 68–76. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00006278>
- Aparicio, A., Santos, J. L., Jiménez-López, E., Bagney, A., Rodríguez-Jiménez, R., & Sánchez-Morla, E. M. (2017). Emotion processing and psychosocial functioning in euthymic bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 339–350. <https://doi.org/10.1111/acps.12706>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., & Os, J. Van. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(3), 190–205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x>
- Barendregt, J. J., & Doi, S. a. (2016a). MetaXL User Guide, version 5.3.
- Barendregt, J. J., & Doi, S. A. R. (2016b). MetaXL. Sunrise Beach, Australia: Epigear.
- Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., & Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, 36(8), 1053–1064. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007501>
- Bartlett, M. S. (1951). The Effect of Standardization on a χ^2 Approximation in Factor Analysis.

- Biometrika*, 38(3/4), 337. <https://doi.org/10.2307/2332580>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., ... Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Berkol, T., İslam, S., Kırılı, E., Pınarbaşı, R., & Özyıldırım, İ. (2016). Suicide attempts and clinical features of bipolar patients. *Saudi Medical Journal*, 37(6), 662–667. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.6.12776>
- Bersani, F. S., Minichino, A., Fattapposta, F., Mannarelli, D., Pauletti, C., Imperatori, C., ... Chiaie, R. D. (2015). P300 component in euthymic patients with bipolar disorder type I, bipolar disorder type II and healthy controls: A preliminary event-related potential study. *NeuroReport*, 26(4), 206–210. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000329>
- Bhatia, P., Sidana, A., Das, S., & Bajaj, M. (2018). Neuropsychological functioning in euthymic phase of bipolar affective disorder. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(3), 213. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_531_17
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T. D., Goldstein, B. I., Ruan, W. J., Huang, B., & Grant, B. F. (2016). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T. D., Goldstein, B. I., Ruan, W. J., Huang, B., & Grant, B. F. (2017). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
- Bo, Q., Mao, Z., Li, X., Wang, Z., Wang, C., & Ma, X. (2017). Use of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) to evaluate cognitive deficits in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(4), e0176212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176212>
- Bonnín, C. del M., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Valentí, M., Solé, B., Jiménez, E., ... Rosa, A. R. (2018). Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning

- assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 240, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.045>
- Bonnín, C. del M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bonnín, C. del M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B. L., Sole, B., Gonzalez-Pinto, A., ... Martinez-Aran, A. (2016). Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 208(1), 87–93. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162123>
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(10), 2017–2026. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002085>
- Bora, E., Hıdıroğlu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö. F., Sarısoy, G., Civil Arslan, F., ... Tümkaya, S. (2016). Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1338–1347. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.04.002>
- Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 47(16), 2753–2766. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001490>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1095–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>

- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Bourne, C., Bilderbeck, A., Drennan, R., Atkinson, L., Price, J., Geddes, J. R., & Goodwin, G. M. (2015). Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BDI v BDII. *Journal of Affective Disorders*, 182, 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.021>
- Bowie, C. R., Best, M. W., Depp, C., Mausbach, B. T., Patterson, T. L., Pulver, A. E., & Harvey, P. D. (2018). Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12654>
- Bradley, A. J., Anderson, K. N., Gallagher, P., & McAllister-Williams, R. H. (2019). The association between sleep and cognitive abnormalities in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S0033291718004038>
- Brady Jr., R. O., Tandon, N., Masters, G. A., Margolis, A., Cohen, B. M., Keshavan, M., & Öngür, D. (2017). Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 207, 367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.041>
- Branco, L. D., Cotrena, C., Ponsoni, A., Salvador-Silva, R., Vasconcellos, S. J. L., & Fonseca, R. P. (2018). Identification and Perceived Intensity of Facial Expressions of Emotion in Bipolar Disorder and Major Depression. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(4), 491–501. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx080>
- Bredemeier, K., Warren, S. L., Berenbaum, H., Miller, G. A., & Heller, W. (2016). Executive function deficits associated with current and past major depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 204, 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.070>
- Broder, M. S., Greene, M., Chang, E., Hartry, A., Yan, T., & Yermilov, I. (2019). Atypical antipsychotic adherence is associated with lower inpatient utilization and cost in bipolar I disorder. *Journal of Medical Economics*, 22(1), 63–70. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1543188>

- Bücker, J., Popuri, S., Muralidharan, K., Kozicky, J.-M., Baitz, H. A., Honer, W. G., ... Yatham, L. N. (2014). Sex differences in cognitive functioning in patients with bipolar disorder who recently recovered from a first episode of mania: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Journal of Affective Disorders*, 155, 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.044>
- Burdick, K. E., Goldberg, T. E., Cornblatt, B. a, Keefe, R. S., Gopin, C. B., Derosse, P., ... Malhotra, A. K. (2011). The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1587–1592. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.36>
- Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., & Malhotra, A. K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: Clinical implications. *Psychological Medicine*, 44(14), 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton Tests: Thames Valley Test Company Bury St. *Edmonds, England*.
- Calabrese, J. R., Sanchez, R., Jin, N., Amatniek, J., Cox, K., Johnson, B., ... Carson, W. H. (2018). Symptoms and functioning with aripiprazole once-monthly injection as maintenance treatment for bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 227, 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.035>
- Camelo, E. V. M., Mograbi, D., de Assis da Silva, R., Bifano, J., Wainstok, M., Silveira, L. A. S., ... Cheniaux, E. (2016). Performance of Bipolar Disorder Patients in Attention Testing: Comparison with Normal Controls and Among Manic, Depressive, and Euthymic Phases. *Psychiatric Quarterly*. <https://doi.org/10.1007/s11126-016-9430-6>
- Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., Bauer, I. E., Zunta-Soares, G. B., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2016). Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 73, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.012>
- Cardoso, G., Xavier, M., Vilagut, G., Petukhova, M., Alonso, J., Kessler, R. C., & Caldas-de-Almeida, J. M. (2017). Days out of role due to common physical and mental conditions in

- Portugal: Results from the WHO World Mental Health Survey. *BJPsych Open*, 3(1), 15–21. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002402>
- Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, 17(9), 75. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>
- Carmody, T. J., Rush, A. J., Bernstein, I. H., Brannan, S., Husain, M. M., & Trivedi, M. H. (2006). Making clinicians lives easier: Guidance on use of the QIDS self-report in place of the MADRS. *Journal of Affective Disorders*, 95(1–3), 115–118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.024>
- Carmody, T. J., Rush, A. J., Bernstein, I., Warden, D., Brannan, S., Burnham, D., ... Trivedi, M. H. (2006). The Montgomery Åsberg and the Hamilton ratings of depression: A comparison of measures. *European Neuropsychopharmacology*, 16(8), 601–611. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.008>
- Carrus, D., Christodoulou, T., Hadjulis, M., Haldane, M., Galea, A., Koukopoulos, A., ... Frangou, S. (2010). Gender differences in immediate memory in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 40(8), 1349–1355. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991644>
- Ceylan, D., Akdede, B. B., Bora, E., Hidiröglü, C., Tunca, Z., & Alptekin, K. (2017). Neurocognitive functions in remission vs. psychotic states: A comparative study between bipolar disorder and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 27(Supplement 4), S731–S732. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=619297110>
- Chakrabarty, T., Kozicky, J.-M., Torres, I. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2015). Verbal memory impairment in new onset bipolar disorder: Relationship with frontal and medial temporal morphology. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(4), 249–260. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.1000373>
- Chaves, M. L. F., & Izquierdo, I. (1992). Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(6), 378–382.
- Chen, M.-H., Li, C.-T., Tsai, C.-F., Lin, W.-C., Chang, W.-H., Chen, T.-J., ... Bai, Y.-M. (2015).

- Risk of Subsequent Dementia Among Patients With Bipolar Disorder or Major Depression: A Nationwide Longitudinal Study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(6), 504–508. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.01.084>
- Chen, P.-H., Chang, C.-K., Chiang, S.-J., Lin, Y.-K., Tsai, S.-Y., & Huang, S.-H. (2017). Diabetes mellitus and first episode mania associated with cardiovascular diseases in patients with older-age bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 249, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.004>
- Cheung, E. Y. W., Halari, R., Cheng, K. M., Leung, S. K., Young, A. H., Eric, Y. W., ... Young, A. H. (2013). Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with Bipolar 1 Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.070>
- Christiansen, E., Agerbo, E., Larsen, K. J., Bilenberg, N., & Stenager, E. (2015). Youth, suicide attempts and low level of education: A Danish historical register-based cohort study of the outcome of suicide attempt. *International Journal of Social Psychiatry*, 61(8), 802–810. <https://doi.org/10.1177/0020764015597460>
- Chrobak, A. A., Siuda-Krzywicka, K., Siwek, G. P., Arciszewska, A., Siwek, M., Starowicz-Filip, A., & Dudek, D. (2015). Implicit motor learning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 174, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.043>
- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, (ahead), 00–00. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>
- Collin, G., van den Heuvel, M. P., Abramovic, L., Vreeker, A., de Reus, M. A., van Haren, N. E. M., ... Kahn, R. S. (2016). Brain network analysis reveals affected connectome structure in bipolar I disorder. *Human Brain Mapping*, 37(1), 122–134. <https://doi.org/10.1002/hbm.23017>
- Cooper, H., Hedges, L., & Valentine, J. (Eds.). (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (2nd ed.). New York: Russell Sage Foundation. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=ar&lr=&id=LUGd6B9eyc4C&oi=fnd&pg=PR7&dq=m>

eta+analysis&ots=5NGLwUWrbP&sig=KwdoAAGnqy0uq9TvM-qb1CyDuJs

- Coppola, F., Courtet, P., & Oli  , E. (2018). Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63(5), 314–321. <https://doi.org/10.1177/0706743717744777>
- Correll, C. U., Ng-Mak, D. S., Stafkey-Mailey, D., Farrelly, E., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2017). Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Annals of General Psychiatry*, 16(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0133-7>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Cardoso, C. de O., Wong, C. E. I., & Fonseca, R. P. (2015). The Predictive Impact of Biological and Sociocultural Factors on Executive Processing: The Role of Age, Education, and Frequency of Reading and Writing Habits. *Applied Neuropsychology:Adult*, 23(2), 75–84. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1012760>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Kochhann, R., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016a). Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Research*, 241. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.102>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Kochhann, R., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016b). Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Research*, 241, 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.102>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>
- Cotrena, C., Damiani Branco, L., Ponsoni, A., Milman Shansis, F., Kochhann, R., & Paz Fonseca, R. (2017). The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 252, 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.011>
- Cotrena, C., Damiani Branco, L., Ponsoni, A., Milman Shansis, F., & Paz Fonseca, R. (2017). Neuropsychological Clustering in Bipolar and Major Depressive Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(7), 584–593. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000418>

- Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205, 165–181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- De la Fuente-Tomás, L., Sierra, P., Sanchez-Autet, M., García-Blanco, A., Safont, G., Arranz, B., & García-Portilla, M. P. (2018). Sleep disturbances, functioning, and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 269, 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.104>
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., ... Dougherty, D. (2010). RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16(5), 298–307. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x>
- Del Re, A. C., & Hoyt, W. T. (2014). MAd: Meta-Analysis with Mean Differences.
- Delis, D. C., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *The California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation.
- Dell’Osso, B., Camuri, G., Cremaschi, L., Dobrea, C., Buoli, M., Ketter, T. A., & Altamura, A. C. (2017). Lifetime presence of psychotic symptoms in bipolar disorder is associated with less favorable socio-demographic and certain clinical features. *Comprehensive Psychiatry*, 76, 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.04.005>
- Demmo, C., Lagerberg, T. V., Aminoff, S. R., Hellvin, T., Kvitland, L. R., Simonsen, C., ... Ueland, T. (2016). History of psychosis and previous episodes as potential explanatory factors for neurocognitive impairment in first-treatment bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 136–147. <https://doi.org/10.1111/bdi.12377>
- Demmo, C., Lagerberg, T. V., Aminoff, S. R., Hellvin, T., Kvitland, L. R., Simonsen, C., ... Ueland, T. (2017). Course of neurocognitive function in first treatment bipolar I disorder: One-year follow-up study. *Psychiatry Research*, 249, 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.048>
- Dervic, K., Garcia-Amador, M., Sudol, K., Freed, P., Brent, D. a., Mann, J. J., ... Oquendo, M. a. (2015). Bipolar I and II versus unipolar depression: Clinical differences and

- impulsivity/aggression traits. *European Psychiatry*, 30(1), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.06.005>
- Diamond, A. (2014). Executive Functions. *Annual Review of Clinical psychology* *Psychol.*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>.Executive
- Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
- Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Cao, F., Gildengers, A., Soares, J. C., Butters, M. A., & Reynolds, C. F. (2017). History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(4), 357–362. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.014>
- Doi, S. A. R., Barendregt, J. J., Khan, S., Thalib, L., & Williams, G. M. (2015). Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials I: The inverse variance heterogeneity model. *Contemporary Clinical Trials*, 45, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.05.009>
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V., Frampton, C. M., ... Porter, R. J. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(3), 260–274. <https://doi.org/10.1111/bdi.12602>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). A Nonparametric “Trim and Fill” Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 95(449), 89–98. <https://doi.org/10.1118/1.2761405>
- Dziuban, C. D., & Shirkey, E. C. (1974). When is a correlation matrix appropriate for factor analysis? Some decision rules. *Psychological Bulletin*, 81(6), 358–361. <https://doi.org/10.1037/h0036316>
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Erickson, J., El-Gabalawy, R., Palitsky, D., Patten, S., Mackenzie, C. S., Stein, M. B., & Sareen, J. (2016). EDUCATIONAL ATTAINMENT AS A PROTECTIVE FACTOR FOR PSYCHIATRIC DISORDERS: FINDINGS FROM A NATIONALLY REPRESENTATIVE LONGITUDINAL STUDY. *Depression and Anxiety*, 33(11), 1013–1022.

<https://doi.org/10.1002/da.22515>

- Esan, O., Osunbote, C., Oladele, O., Fakunle, S., Ehindero, C., & Fountoulakis, K. N. (2017). Bipolar I disorder in remission vs. schizophrenia in remission: Is there a difference in burden? *Comprehensive Psychiatry*, 72, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.10.009>
- Espinós, U., Fernández-Abascal, E. G., & Ovejero, M. (2018). What your eyes tell me: Theory of mind in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 262, 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.039>
- Ferrari, A. J., Stockings, E., Khoo, J.-P., Erskine, H. E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*, 18(5), 440–450. <https://doi.org/10.1111/bdi.12423>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. Retrieved from http://www.health.fgov.be/internet2Prd/groups/public/@public/@dg1/@acutecare/documents/ie2divers/19074388_nl.pdf
- Fonseca, R. P., Oliveira, C., Gindri, G., Zimmermann, N., Reppold, C., & Parente, M. (2010). Teste Hayling: um instrumento de avaliação de componentes das funções executivas. In C. S. Hutz (Ed.), *Avanços em avaliação psicológica e neuropsicológica de crianças e adolescentes* (1st ed., pp. 337–364). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Fonseca, R. P., Salles, J. F. de, & Parente, M. A. de M. P. (2009). *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin*. Porto Alegre: Vetor.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., & Portella, M. J. (2015). The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>
- Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., Vázquez, G. H., Pompili, M., & Girardi, P. (2015). Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 178, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
- Frieden, T. R. (2017). Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled

- Trials. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 465–475.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1614394>
- Gallagher, P., Nilsson, J., Finkelmeyer, A., Goshawk, M., Macritchie, K. A., Lloyd, A. J., ... Watson, S. (2015). Neurocognitive intra-individual variability in mood disorders: effects on attentional response time distributions. *Psychological Medicine*, 45(14), 2985–2997.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715000926>
- Gitlin, M. J. (2018). Thinking about cognitive impairment in bipolar disorder: A clinical perspective. *Bipolar Disorders*, 20(7), 578–580. <https://doi.org/10.1111/bdi.12694>
- Gitlin, M. J., & Miklowitz, D. J. (2017). The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 209, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021>
- Glahn, D. C., Barrett, J., Bearden, C. E., Mintz, J., Green, M. F., Serap Monkul, E., ... Velligan, D. I. (2006). Dissociable mechanisms for memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36(8), 1085–1095.
<https://doi.org/10.1017/S0033291706007902>
- Gold, L. H. (2014). DSM-5 and the assessment of functioning: the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 42(2), 173–181. <https://doi.org/42/2/173> [pii]
- Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: A review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1148–1156.
<https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1148>
- Gong, J., Chen, G., Jia, Y., Zhong, S., Zhao, L., Luo, X., ... Wang, Y. (2019). Disrupted functional connectivity within the default mode network and salience network in unmedicated bipolar II disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88, 11–18.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.012>
- Goodman, W. K., Geiger, A. M., & Wolf, J. M. (2016). Differential Links Between Leisure Activities and Depressive Symptoms in Unemployed Individuals. *Journal of Clinical Psychology*, 72(1), 70–78. <https://doi.org/10.1002/jclp.22231>
- Gorenstein, C., Andrade, L. H. S. G., & Zuardi, A. W. (2000). *Escalas de*

avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. Lemos Editorial.

- Grande, I., Goikolea, J. M., de Dios, C., González-Pinto, A., Montes, J. M., Saiz-Ruiz, J., ... Vieta, E. (2013). Occupational disability in bipolar disorder: Analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(5), 403–411. <https://doi.org/10.1111/acps.12003>
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., ... Martinez-Aran, A. (2017). High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*, 208, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>
- Guilera, G., Gómez-Benito, J., Pino, Ó., Rojo, E., Vieta, E., Cuesta, M. J., ... Rojas, J. (2015). Disability in bipolar disorder: The 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Journal of Affective Disorders*, 174, 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.028>
- Hajbi, K., Baati, I., Ellouze, S., Mkaouer, S., Abida, I., & Masmoudi, J. (2017). Cognitive function in older euthymic bipolar patients. *European Psychiatry*, 41, S116–S117. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1902>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23(1), 56–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/>
- Hedges, L. V., & Olkin, I. (1985). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando, FL: Academic Press.
- Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S. R., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2012). Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(3), 227–238. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01004.x>
- Hernández-Orduña, O., Robles-García, R., Martínez-López, N., Muñoz-Toledo, C., González-Salas, A., Cabello, M., ... Medina-Mora, M. E. (2017). WHODAS and the evaluation of disability among people with mental disorders with and without psychotic symptoms. *Salud Mental*, 40(5), 209–217. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2017.027>

- Hinrichs, K. H., Easter, R. E., Angers, K., Pester, B., Lai, Z., Marshall, D. F., ... Ryan, K. A. (2017). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disorders*, 19(1), 50–59. <https://doi.org/10.1111/bdi.12470>
- Hooper, D., Coughlan, J., & Mullen, M. R. (2008). Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*, 6(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.036>
- Hower, H., Lee, E. J., Jones, R. N., Birmaher, B., Strober, M., Goldstein, B. I., ... Yen, S. (2019). Predictors of longitudinal psychosocial functioning in bipolar youth transitioning to adults. *Journal of Affective Disorders*, 246, 578–585. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.108>
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1995). *Evaluating model fit. Structural equation modelling: concepts, issues and applications*. Sage Publications, Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385148-2.00007-0>
- Huizinga, M., Baeyens, D., & Burack, J. A. (2018). Editorial: Executive Function and Education. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01357>
- Hunt, G. E., Malhi, G. S., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Sitharthan, T. (2016). Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 1990–2015. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.011>
- I.G., B., R.F., de A., N.P., R., G.C., M., F., da M. C. L., I.E., B., & A.L., T. (2018). Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: The role of educational degree and inflammatory markers. *Journal of Psychiatric Research*, 106, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.003> LK
http://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=18791379&id=doi:10.1016%2Fj.jpsychires.2018.09.003&atitle=Predictors+of+cognitive+performance+in+bipolar+disorder%3A+The+role+of+educational+degree+and+inflammatory+markers&stitle=J.+Psychiatr.+Res.&title=Journal+of+Psychiatric+Research&volume=106&issue=&spage=31&epage=37&a_ulaast=Barbosa&aufirst=Izabela+Guimar%C3%A3es&aunit=I.G.&aufull=Barbosa+I.G.&coden=JPYRA&isbn=&pages=31-37&date=2018&aunit1=I&aunitm=G

- Izci, F., Fınlı, E., Zincir, S., Bozkurt Zincir, S., & Iris Koc, M. (2016). The differences in temperament–character traits, suicide attempts, impulsivity, and functionality levels of patients with bipolar disorder I and II. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 177. <https://doi.org/10.2147/NDT.S90596>
- J., S.-M., C.M., B., A., G.-P., B.L., A., B., S., V., B.-M., ... C., T. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: Sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/acps.12894>
- Jackson, D., & Turner, R. (2017). Power analysis for random-effects meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 8(3), 290–302. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1240>
- Janiri, D., Sani, G., Danese, E., Simonetti, A., Ambrosi, E., Angeletti, G., ... Spalletta, G. (2015). Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type i and type II. *Journal of Affective Disorders*, 175, 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.055>
- Jefferson, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carvalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. A., & Jones, R. N. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1403–1411. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03499.x>
- Jeyakumar, S. L. E., Warriner, E. M., Raval, V. V., & Ahmad, S. A. (2004). Balancing the Need for Reliability and Time Efficiency: Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educational and Psychological Measurement*, 64(1), 71–87. <https://doi.org/10.1177/0013164403258407>
- Johnson, S., Persaud, K., Alabedy, M. A., Nayak, K., Syed, O., & Baranabas, M. J. (2017). The Effects of Lurasidone in Treatment of Bipolar Depression and its Effects in Improving Depressive Symptoms and Psychosocial Functioning : With Case Studies. *GSTF Journal of Advances in Medical Research*, 2(1), 1–5.
- Jorgensen, T. D., Pornprasertmanit, S., Schoemann, A. M., & Rosseel, Y. (2018). semTools: Useful tools for structural equation modeling. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=semTools>
- Juselius, S., Kieseppa, T., Kaprio, J., Lonnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2009). Executive

- Functioning in Twins with Bipolar I Disorder and Healthy Co-Twins. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(6), 599–606. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp047>
- Kanady, J. C., Soehner, A. M., Klein, A. B., & Harvey, A. G. (2017). The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 88, 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.01.001>
- Keilp, J. G., Gorlyn, M., Russell, M., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Harkavy-Friedman, J., & Mann, J. J. (2013). Neuropsychological function and suicidal behavior: Attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychological Medicine*, 43(3), 539–551. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001419>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2015). IQ and Schizophrenia in a Swedish National Sample: Their Causal Relationship and the Interaction of IQ With Genetic Risk. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 259–265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040516>
- Kennedy-Martin, T., Curtis, S., Faries, D., Robinson, S., & Johnston, J. (2015). A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*, 16(1), 495. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4>
- Khandaker, G. M., Stochl, J., Zammit, S., Goodyer, I., Lewis, G., & Jones, P. B. (2018). Childhood inflammatory markers and intelligence as predictors of subsequent persistent depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *Psychological Medicine*, 48(9), 1514–1522. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003038>
- Kochhann, R., Varela, J. S., Lisboa, C. S. D. M., & Chaves, M. L. F. (2010). The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dementia & Neuropsychologia*, 4(1), 35–41. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40100006>
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., ... Caspi, A. (2009). Childhood IQ and Adult Mental Disorders: A Test of the Cognitive Reserve Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 50–57.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030343>

- Krukow, P., Harciarek, M., Grochowski, C., Makarewicz, A., Jonak, K., & Karakuła-Juchnowicz, H. (2019). What specifically contributes to disturbed non-verbal fluency in patients with bipolar disorder: Ineffective performance initiation, slowed processing or lack of the execution strategy? *Psychiatry Research*, 271, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.012>
- Kruse, A. K., & Sushil, K. O. (2018). Barriers to Higher Education for Students with Bipolar Disorder: A Critical Social Model Perspective. *Social Inclusion*, 6(4), 194–206. Retrieved from https://digitalcommons.tacoma.uw.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2025&context=ias_pub
- Kuo, S. S., Almasry, L., Gur, R. C., Prasad, K., Roalf, D. R., Gur, R. E., ... Pogue-Geile, M. F. (2018). Cognition and community functioning in schizophrenia: The nature of the relationship. *Journal of Abnormal Psychology*, 127(2), 216–227. <https://doi.org/10.1037/abn0000326>
- 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. <https://doi.org/10.1037/a0016277>
- Lai, S., Zhong, S., Liao, X., Wang, Y., Huang, J., Zhang, S., ... Jia, Y. (2018). Biochemical abnormalities in basal ganglia and executive dysfunction in acute- and euthymic-episode patients with bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, 225, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.036>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Kaur, M., Guastella, A. J., Glozier, N., ... Hickie, I. B. (2018). Clinical, neurocognitive and demographic factors associated with functional impairment in the Australian Brain and Mind Youth Cohort Study (2008–2016). *BMJ Open*, 8(12), e022659. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022659>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., Jones, A., Scott, J., ... Hickie, I. B. (2015). Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: A longitudinal cohort study. *Translational Psychiatry*, 5(4), e555-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.50>

Leeson, V. C., Barnes, T. R. E., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S. H., ...

Joyce, E. M. (2010). The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 400–409. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn100>

Leles da Costa Dias, F., Teixeira, A. L., Cerqueira Guimarães, H., Borges Santos, A. P., Rios Fonseca Ritter, S., Barbosa Machado, J. C., ... Caramelli, P. (2019). Prevalence of late-life depression and its correlates in a community-dwelling low-educated population aged 75+ years: The Pietà study. *Journal of Affective Disorders*, 242, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.012>

Leritz, E., Bean, J., Ferland, T., McGlinchey, R., & Milberg, W. (2018). POOR SLEEP AND REDUCED MOBILITY ARE RISK FACTORS FOR COGNITIVE DECLINE IN METABOLIC SYNDROME. *Innovation in Aging*, 2(suppl_1), 634–634. <https://doi.org/10.1093/geroni/igy023.2365>

Levy, B., & Manove, E. (2012). Functional outcome in bipolar disorder: The big picture. *Depression Research and Treatment*, 2012, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/949248>

Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., Keshavan, M. S., Sperry, S. H., & Öngür, D. (2013). Neuropsychological functioning predicts community outcomes in affective and non-affective psychoses: A 6-month follow-up. *Schizophrenia Research*, 148(1–3), 34–37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.012>

Lin, L., & Chu, H. (2016). almeta: Alternative Meta-Analysis Methods. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=altmeta>

Lindenmayer, J. P., Ozog, V. A., Khan, A., Ljuri, I., Fregenti, S., & McGurk, S. R. (2017). Predictors of response to cognitive remediation in service recipients with severe mental illness. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 40(1), 61–69. <https://doi.org/10.1037/prj0000252>

Liu, T., Zhong, S., Wang, B., Liao, X., Lai, S., & Jia, Y. (2019). Similar profiles of cognitive domain deficits between medication-naïve patients with bipolar II depression and those with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 243, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.040>

Lorant, V., De Gelder, R., Kapadia, D., Borrell, C., Kalediene, R., Kovács, K., ... Mackenbach, J.

- P. (2018). Socioeconomic inequalities in suicide in Europe: The widening gap. *British Journal of Psychiatry*, 212(6), 356–361. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.32>
- Lv, D., Lin, W., Xue, Z., Pu, W., Yang, Q., Huang, X., ... Liu, Z. (2016). Decreased functional connectivity in the language regions in bipolar patients during depressive episodes but not remission. *Journal of Affective Disorders*, 197, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.026>
- Lynham, A. J., Hubbard, L., Tansey, K. E., Hamshire, M. L., Legge, S. E., Owen, M. J., ... Walters, J. T. R. (2018). Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 43(4), 245–253. <https://doi.org/10.1503/jpn.170076>
- MacQueen, G. M., & Memedovich, K. A. (2017). Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 18–27. <https://doi.org/10.1111/pcn.12463>
- Mak, A. D. P., Lau, D. T. Y., Chan, A. K. W., So, S. H. W., Leung, O., Wong, S. L. Y., ... Lee, S. (2018). Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20295-3>
- Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce P., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Fritz, K., ... Singh, A. B. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087–1206.
- Malhi, G. S., Mcaulay, C., Gershon, S., Gessler, D., Fritz, K., Das, P., & Outhred, T. (2016). The Lithium Battery: Assessing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 102–115. <https://doi.org/10.1111/bdi.12375>
- Malhotra, N., Kulhara, P., Chakrabarti, S., & Grover, S. (2016). Lifestyle related factors & impact of metabolic syndrome on quality of life, level of functioning & self-esteem in patients with bipolar disorder & schizophrenia. *Indian Journal of Medical Research*, 143(4), 434. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.184284>
- Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. *Frontiers in Psychology*, 9.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509>

- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- Mansell, W., Morrison, A. P., Tai, S., Mansella, W., Morrison, A. P., Reid, G., ... Tai, S. (2007). The Interpretation of, and Responses to, Changes in Internal States: An Integrative Cognitive Model of Mood Swings and Bipolar Disorders. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 35(5), 515–539. <https://doi.org/10.1017/S1352465807003827>
- Marotta, A., Delle Chiaie, R., Bernabei, L., Grasso, R., Biondi, M., & Casagrande, M. (2018). Investigating gaze processing in euthymic bipolar disorder: Impaired ability to infer mental state and intention, but preservation of social attentional orienting. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), 71(10), 2041–2051. <https://doi.org/10.1177/1747021817737769>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., ... Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- Martino, D. J., Igoa, A., Marengo, E., Scápola, M., & Strejilevich, S. A. (2018). Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 225, 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.011>
- Martino, D. J., Igoa, A., Scápola, M., Marengo, E., Samamé, C., & Strejilevich, S. A. (2017). Functional outcome in the middle course of bipolar disorder: A longitudinal study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(3), 203–206. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000583>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., & Strejilevich, S. a. (2018). Neurocognitive heterogeneity

- in older adults with bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 262(September 2017), 510–512. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.035>
- Martino, D. J., Samamé, C., Ibáñez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, 226(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.044>
- Mattson, M. P. (2015). Lifelong brain health is a lifelong challenge: From evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Research Reviews*, 20, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.12.011>
- McKnight, P. E., Monfort, S. S., Kashdan, T. B., Blalock, D. V., & Calton, J. M. (2016). Anxiety symptoms and functional impairment: A systematic review of the correlation between the two measures. *Clinical Psychology Review*, 45, 115–130. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.005>
- Mcteague, L. M., Ph, D., Huemer, J., Carreon, D. M., Jiang, Y., Eickhoff, S. B., & Etkin, A. (2017). Identification of common neural circuit disruptions in cognitive control across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 174(7), 676–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16040400>
- Medici, C. R., Videbech, P., Gustafsson, L. N., & Munk-Jørgensen, P. (2015). Mortality and secular trend in the incidence of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 183, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.032>
- Miguélez-Pan, M., Pousa, E., Cobo, J., & Duño, R. (2014). Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema*, 26(2), 166–173. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.111>
- Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martínez-Arán, A., Bonnín, C. del M., Bowie, C., Carvalho, A., ... Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disorders*, 20(3), 184–194. <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
- Miskowiak, K. W., Carvalho, A. F., Vieta, E., & Kessing, L. V. (2016). Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: A systematic review and methodological recommendations.

- European Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1541–1561.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.011>
- Mitchell, P. B., Goodwin, G. M., Johnson, G. F., & Hirschfeld, R. M. A. (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disorders*.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
- Miyake, Y., Eguchi, E., Ito, H., Nakamura, K., Ito, T., Nagaoka, K., ... Ogino, K. (2018). Association between Occupational Dysfunction and Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Japanese Adults in a Cross-Sectional Study: Ibara Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph15112575>
- Moher, D. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Mora, E., Portella, M. J., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2012). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychological Medicine*.
- Moreira, F. P., Jansen, K., Cardoso, T. de A., Mondin, T. C., Magalhães, P. V. da S., Kapczinski, F., ... Wiener, C. D. (2017). Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>
- 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. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(5), 712–719. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435565>
- 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*, 118(5), 373–381. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01245.x>
- Murru, A., Pacchiarotti, I., Verdolini, N., Reinares, M., Torrent, C., Geoffroy, P.-A., ... Samalin, L. (2018). Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment

- during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 749–755. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0811-0>
- Naismith, S. L., Redoblado-Hodge, M. A., Lewis, S. J. G., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2010). Cognitive training in affective disorders improves memory: A preliminary study using the NEAR approach. *Journal of Affective Disorders*, 121(3), 258–262. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.028>
- Nascimento, E. (2004). *WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Nguyen, T. T., Kovacevic, S., Dev, S. I., Lu, K., Liu, T. T., & Eyler, L. T. (2017). Dynamic functional connectivity in bipolar disorder is associated with executive function and processing speed: A preliminary study. *Neuropsychology*, 31(1), 73–83. <https://doi.org/10.1037/neu0000317>
- Niu, M., Wang, Y., Jia, Y., Wang, J., Zhong, S., Lin, J., ... Huang, R. (2017). Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders. *EBioMedicine*, 16, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.010>
- Nunes, C. S., Maes, M., Roomruangwong, C., Moraes, J. B., Bonifacio, K. L., Vargas, H. O., ... Nunes, S. O. V. (2018). Lowered quality of life in mood disorders is associated with increased neuro-oxidative stress and basal thyroid-stimulating hormone levels and use of anticonvulsant mood stabilizers. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(4), 869–878. <https://doi.org/10.1111/jep.12918>
- Nunnari, D., Bramanti, P., & Marino, S. (2014). Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurological Sciences*, 35(10), 1513–1518. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1897-z>
- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Grogan-Kaylor, A., McInnis, M. G., Weintraub, J., Ryan, K. A., & Himle, J. A. (2017). Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 215, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.015>
- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Pester, B., McInnis, M. G., Langenecker, S. A., & Ryan, K. A. (2017). Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness.

- Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1–9.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1296935>
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., ... Knöchel, C. (2015). Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 174, 627–635.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.060>
- Oliveira, S., Kapczinski, F., Camey, S., & Trentini, C. (2011). Assessment of Executive Functions in a Brazilian Sample of Bipolar Subjects. *Spanish Journal of Psychology*.
- Ospina, L. H., Nitzburg, G. C., Shanahan, M., Perez-Rodriguez, M. M., Larsen, E., Latifoglu, A., & Burdick, K. E. (2018). Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 235, 7–14.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.013>
- Pagliaccio, D., Wiggins, J. L., Adleman, N. E., Harkins, E., Curhan, A., Towbin, K. E., ... Leibenluft, E. (2017). Behavioral and Neural Sustained Attention Deficits in Bipolar Disorder and Familial Risk of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 82(9), 669–678.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.09.006>
- Pallaskorpi, S., Suominen, K., Rosenström, T., Mantere, O., Arvilommi, P., Valtonen, H., ... Isometsä, E. (2019). Predominant polarity in bipolar I and II disorders: A five-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 246(39), 806–813.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.093>
- Palmier-Claus, J. E., Dodd, A., Tai, S., Emsley, R., & Mansell, W. (2016). Appraisals to affect: Testing the integrative cognitive model of bipolar disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 55(3), 225–235. <https://doi.org/10.1111/bjc.12081>
- Palsson, E., Figueras, C., Johansson, A. G., Ekman, C.-J. J., Hultman, B., Ostlind, J., ... Landén, M. (2013). Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry*, 13(1), 165. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-165>
- Park, S. K., Lee, C. K., & Kim, H. (2018). Suicide mortality and marital status for specific ages, genders, and education levels in South Korea: Using a virtually individualized dataset from

- national aggregate data. *Journal of Affective Disorders*, 237, 87–93.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.003>
- Patel, V. P., Walker, L. A., & Feinstein, A. (2018). Revisiting cognitive reserve and cognition in multiple sclerosis: A closer look at depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), 186–195.
<https://doi.org/10.1177/1352458517692887>
- Păunescu, R., & Micluța, I. (2015). Outcome of cognitive performances in bipolar euthymic patients after a depressive episode: a longitudinal naturalistic study. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0070-2>
- Pawlowski, J., Remor, E., Parente, M. A. de M. P., de Salles, J. F., Fonseca, R. P., & Bandeira, D. R. (2012). The influence of reading and writing habits associated with education on the neuropsychological performance of Brazilian adults. *Reading and Writing*, 25(9), 2275–2289. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/s11145-012-9357-8>
- Perry, A., Roberts, G., Mitchell, P. B., & Breakspear, M. (2018). Connectomics of bipolar disorder: a critical review, and evidence for dynamic instabilities within interoceptive networks. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0267-2>
- Peters, A. T., Peckham, A. D., Stange, J. P., Sylvia, L. G., Hansen, N. S., Salcedo, S., ... Deckersbach, T. (2014). Correlates of real world executive dysfunction in bipolar I disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 53, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.018>
- Phillips, C. (2017). Physical Activity Modulates Common Neuroplasticity Substrates in Major Depressive and Bipolar Disorder. *Neural Plasticity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7014146>
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., ... Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disorders*, 15(5), 457–490. <https://doi.org/10.1111/bdi.12087>
- Ponsoni, A., Branco, L. D., Cotrena, C., Shansis, F. M., Grassi-Oliveira, R., & Fonseca, R. P. (2018). Self-reported inhibition predicts history of suicide attempts in bipolar disorder and major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 82, 89–94.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.01.011>
- Preiss, M., Shatil, E., Čermáková, R., Cimermanová, D., & Ram, I. (2013). Personalized Cognitive

- Training in Unipolar and Bipolar Disorder: A Study of Cognitive Functioning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 108. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00108>
- Raucher-Chéné, D., Achim, A. M., Kaladjian, A., & Besche-Richard, C. (2017). Verbal fluency in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 207, 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.039>
- Raust, A., Daban, C., Cochet, B., Henry, C., Bellivier, F., & Scott, J. (2014). Neurocognitive performance as an endophenotype for bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed)*, 6, 89–103. <https://doi.org/24389145>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1995). Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(1), 50–56. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13854049508402057>
- Revelle, W. (2015). *psych: Procedures for Personality and Psychological Research*. Evanston, Illinois: Northwestern University.
- Robinson, L. J., & Nicol Ferrier, I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, 8(2), 103–116. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x/full>
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectrums*, 18(3), 139–149. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000072>
- Roldán, L. Á. (2015). Inhibición y actualización en comprensión de textos: una revisión* Inhibition and Updating in Text Comprehension: a Review. *Univ. Psychol. Bogotá*, 15(2), 87–96. <https://doi.org/10.11144/Javeriana,upsy15-2.iact>
- Romero, E., Holtzman, J. N., Tannenhau, L., Monchablon, R., Rago, C. M., Lolich, M., & Vázquez, G. H. (2016). Neuropsychological performance and affective temperaments in Euthymic patients with bipolar disorder type II. *Psychiatry Research*, 238, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.032>
- Rosa, A. R., Bonnín, C. del M., Vázquez, G. H., Reinares, M., Solé, B., Tabarés-Seisdedos, R., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *Journal of Affective Disorders*, 127(1–3), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.014>

- Rosseel, Y. (2014). lavaan : an R package for structural equation modeling. *Presentation: London School of Economics*, 48(2), 1–21. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>
- Roux, P., Etain, B., Cannavo, A. S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J. M., ... Passerieux, C. (2018). Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Psychological Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001186>
- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A.-S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J.-M., ... Passerieux, C. (2017). Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *British Journal of Psychiatry*, 211(6), 381–387. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201335>
- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A. S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J. M., ... Medecin, I. (2017). Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Bipolar Disorders*, 19(2), 146–153. <https://doi.org/10.1111/bdi.12485>
- Russo, M., Van Rheenen, T. E., Shanahan, M., Mahon, K., Perez-Rodriguez, M. M., Cuesta-Diaz, A., ... Burdick, K. E. (2017). Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychological Medicine*, 47(16), 2892–2905. <https://doi.org/10.1017/S003329171700143X>
- Ryan, K. A., Assari, S., Pester, B. D., Hinrichs, K., Angers, K., Baker, A., ... Langenecker, S. A. (2016). Similar Trajectory of Executive Functioning Performance over 5 years among individuals with Bipolar Disorder and Unaffected Controls using Latent Growth Modeling. *Journal of Affective Disorders*, 199, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.016>
- Saffer, B. Y., & Klonsky, E. D. (2017). The Relationship of Self-reported Executive Functioning to Suicide Ideation and Attempts: Findings from a Large U.S.-based Online Sample. *Archives of Suicide Research*, 21(4), 577–594. <https://doi.org/10.1080/13811118.2016.1211042>
- Saffer, B. Y., & Klonsky, E. D. (2018). Do neurocognitive abilities distinguish suicide attempters from suicide ideators? A systematic review of an emerging research area. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 25(1). <https://doi.org/10.1111/cpsp.12227>
- Salthouse, T. A. (2011). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychological Bulletin*, 137(5), 753–784. <https://doi.org/10.1037/a0023262>

- Saltychev, M., Mattie, R., McCormick, Z., & Laimi, K. (2017). Confirmatory factor analysis of 12-Item World Health Organization Disability Assessment Schedule in patients with musculoskeletal pain conditions. *Clinical Rehabilitation*, 31(5), 702–709. <https://doi.org/10.1177/0269215516652930>
- Samalin, L., Boyer, L., Murru, A., Pacchiarotti, I., Reinares, M., Bonnin, C. M., ... Vieta, E. (2017). Determinants of functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A structural equation modelling approach. *European Psychiatry*, 41, S77. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.246>
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 164, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.028>
- Samamé, C., Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2017). Are major depression and bipolar disorder neuropsychologically distinct? A meta-analysis of comparative studies. *European Psychiatry*, 39, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.06.002>
- Sanches, M., Bauer, I. E., Galvez, J. F., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2015). The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder. *American Journal of Therapeutics*, 22(6), 477–486. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000120>
- Sánchez-Meca, J., & Marín-Martínez, F. (1998). Testing continuous moderators in meta-analysis: A comparison of procedures. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 51(2), 311–326. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8317.1998.tb00683.x>
- Sanchez-Moreno, J., Bonnin, C. del M., González-Pinto, A., Amann, B. L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., ... Vieta, E. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 145–154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>
- Sánchez-Morla, E. M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A. I., Martínez-Vizcaino, V., Roberto, R. J., ... Santos, J. L. (2018). Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: A 5-year follow-up study. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001885>

- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, 25(5), 625–633. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., ... Yatham, L. N. (2015). International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
- Schouws, S. N., Comijs, H. C., Dols, A., Beekman, A. T., & Stek, M. L. (2016). Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 148–154. <https://doi.org/10.1111/bdi.12374>
- Schretlen, D. J., Pena, J., Aretouli, E., Orue, I., Cascella, N. G., Pearlson, G. D., & Ojeda, N. (2013). Confirmatory factor analysis reveals a latent cognitive structure common to bipolar disorder, schizophrenia, and healthy adults. *Bipolar Disord*, 15, 422–433. <https://doi.org/doi:10.1111/bdi.12075>
- Scott, J. C., Matt, G. E., Wrocklage, K. M., Crnich, C., Jordan, J., Southwick, S. M., ... Schweinsburg, B. C. (2015). A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*, 141(1), 105–140. <https://doi.org/10.1037/a0038039>
- Seelye, A., Thuras, P., Doane, B., Clason, C., VanVoorst, W., & Urošević, S. (2019). Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 246(December 2018), 595–602. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.076>
- Sehmbi, M., Rowley, C. D., Minuzzi, L., Kapeczinski, F., Steiner, M., Sassi, R. B., ... Frey, B. N. (2018). Association of intracortical myelin and cognitive function in bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(1), 62–72. <https://doi.org/10.1111/acps.12875>
- Şentürk Cankorur, V., Demirel, H., & Atbaşoğlu, C. (2017). Cognitive functioning in euthymic bipolar patients on monotherapy with novel antipsychotics or mood stabilizers. *Noropsikiyatri Arsivi*, 54(3), 244–250. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.15883>
- Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., Kakuta, Y., Yuzuriha, T., Tanaka, N., ... Tamaoka, A. (2015).

- Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35(3), 245–253. <https://doi.org/10.1111/neup.12191>
- Shippee, N. D., Shah, N. D., Williams, M. D., Moriarty, J. P., Frye, M. a., & Ziegenfuss, J. Y. (2011). Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: Results from a nationally representative sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-90>
- Silveira, C., Parpinelli, M. A., Pacagnella, R. C., Camargo, R. S. de, Costa, M. L., Zanardi, D. M., ... Andreucci, C. B. (2013). [Cross-cultural adaptation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) into Portuguese]. *Revista Da Associação Médica Brasileira (1992)*, 59, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.005>
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Færden, A., ... Melle, I. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 73–83. Retrieved from <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/37/1/73.short>
- Snethen, PhD, CTRS, G., & Vargas, PhD, CTRS, G. B. (2017). Pilot outcomes of an online physical activity intervention for individuals with serious mental illnesses. *American Journal of Recreation Therapy*, 16(1), 17. <https://doi.org/10.5055/ajrt.2017.0123>
- Snyder, H. R. (2012). Major Depressive Disorder Is Associated With Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychological Bulletin*.
- Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>
- Solé, B., Bonnín, C. del M., Mayoral, M., Amann, B. L., Torres, I., González-Pinto, A., ... Vega, P. (2015). Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.05.010>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., Torres, I., Reinares, M., ... Martínez-Arán,

- A. (2016). Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12385>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnín, C. del M., Torres, I., ... Vieta, E. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Soraggi-Frez, C., Santos, F. H., Albuquerque, P. B., & Malloy-Diniz, L. F. (2017). Disentangling Working Memory Functioning in Mood States of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00574>
- Sparding, T., Silander, K., Pålsson, E., Östlind, J., Sellgren, C., Ekman, C.-J. J., ... Landén, M. (2015). Cognitive functioning in clinically stable patients with bipolar disorder I and II. *PLoS ONE*, 10(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115562>
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research Diagnostic Criteria. Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773–782. Retrieved from <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/35/6/773.pdf>
- Stern, Y. (2009a). Cognitive Reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2009b). Cognitive reserve . *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Strassnig, M., Kotov, R., Fochtmann, L., Kalin, M., Bromet, E. J., & Harvey, P. D. (2018). Associations of independent living and labor force participation with impairment indicators in schizophrenia and bipolar disorder at 20-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 197, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.009>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Stroup, D. F. (2000). MOOSE Statement: Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *Jama*, 283(15), 2008. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>

- Swaroopachary, R., Kalasapati, L. K., Ivaturi, S. C., & Reddy, C. M. P. K. (2018). Disability in bipolar affective disorder patients in relation to the duration of illness and current affective state. *Archives of Mental Health*, 19(1), 37–41. https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_5_18
- Sylvia, L. G., Montana, R. E., Deckersbach, T., Thase, M. E., Tohen, M., Reilly-Harrington, N., ... Nierenberg, A. A. (2017). Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0078-4>
- Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Lomastro, J., Smith, J. M., Chiappe, V., Martino, D. J., & Igoa, A. (2018). Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *Journal of Affective Disorders*, 228(November 2017), 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.015>
- Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Smith, J. M., Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2017). Neuropsychological profiles of major depressive disorder and bipolar disorder during euthymia. A systematic literature review of comparative studies. *Psychiatry Research*, 248, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.031>
- Tandon, R. (2015). Bipolar and depressive disorders in diagnostic and statistical manual of mental disorders-5: Clinical implications of revisions from diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(1), 1. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.150796>
- Team, R. C. (2017). R: A language and environment for statistical computing. <http://www.R-Project.org/>. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.r-project.org/>
- Tondo, L., Pompili, M., Forte, A., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(3), 174–186. <https://doi.org/10.1111/acps.12517>
- Tondo, L., Vázquez, G. H., Pinna, M., Vaccotto, P. A., & Baldessarini, R. J. (2018). Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 243–252. <https://doi.org/10.1111/acps.12911>
- Torrent, C., Bonnín, C. del M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A.,

- ... Vieta, E. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: A multicenter randomized controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 852–859. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17–26. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x/full>
- Tournikioti, K., Ferentinos, P., Michopoulos, I., Alevizaki, M., Soldatos, C. R., Dikeos, D., & Douzenis, A. (2017). Clinical and treatment-related predictors of cognition in bipolar disorder: focus on visual paired associative learning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(7), 661–669. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0743-0>
- Toyoshima, K., Kako, Y., Toyomaki, A., Shimizu, Y., Tanaka, T., Nakagawa, S., ... Kusumi, I. (2019). Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Research*, 271, 510–515. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.061>
- Trotta, A., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(2), 381–394. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001512>
- Tsitsipa, E., & Fountoulakis, K. N. (2015). The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0081-z>
- Ustun, T. B., Kostanjsek, N., Catterji, S., & Rehm, J. (Eds.). (2010). *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*. Geneva: World Health Organization.
- Van Der Voort, T. Y. G., Van Meijel, B., Hoogendoorn, A. W., Goossens, P. J. J., Beekman, A. T. F., & Kupka, R. W. (2015). Collaborative care for patients with bipolar disorder: Effects on functioning and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 179, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.005>
- Van Rheenen, T. E., Meyer, D., & Rossell, S. L. (2014). Pathways between neurocognition, social

- cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 397–405. <https://doi.org/10.1111/acps.12295>
- 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. <https://doi.org/10.1037/a0022677>
- Venza, E. E., Chapman, S. B., Aslan, S., Zientz, J. E., Tyler, D. L., & Spence, J. S. (2016). Enhancing Executive Function and Neural Health in Bipolar Disorder through Reasoning Training. *Frontiers in Psychology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01676>
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48.
- Viechtbauer, W., & Cheung, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 112–125. <https://doi.org/10.1002/jrsm.11>
- Vieta, E., Torrent, C., & Martinez-Arán, A. (2014). *Functional Remediation for Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Vilela, J., & Loureiro, S. (2000). Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. In C. Gorenstein, C. L. Andrade, & A. W. Zuardi (Eds.), *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia* (pp. 113–124). São Paulo: Lemos Editorial.
- Vinberg, M., Mikkelsen, R. L., Kirkegaard, T., Christensen, E. M., & Kessing, L. V. (2017). Differences in clinical presentation between bipolar I and II disorders in the early stages of bipolar disorder: A naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 208, 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.031>
- Vlad, M., Raucher-Chéné, D., Henry, A., & Kaladjian, A. (2018). Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? *European Psychiatry*, 52, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.002>
- Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 4(August), 87. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00087>

- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., ... Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.017>
- Vrabie, M., Marinescu, V., Talaşman, A., Tăutu, O., Drima, E., & Micluţia, I. (2015). Cognitive impairment in manic bipolar patients: important, understated, significant aspects. *Annals of General Psychiatry*, 14(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0080-0>
- Vreeker, A., Abramovic, L., Boks, M. P. M., Verkooijen, S., van Bergen, A. H., Ophoff, R. A., ... van Haren, N. E. M. (2017). The relationship between brain volumes and intelligence in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 223, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.009>
- Wang, J., Wang, Y., Wu, X., Huang, H., Jia, Y., Zhong, S., ... Huang, R. (2018). Shared and specific functional connectivity alterations in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Brain Imaging and Behavior*, 16, 162–171. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9978-x>
- Wardlaw, J. M., Allerhand, M., Eadie, E., Thomas, A., Corley, J., Pattie, A., ... Deary, I. J. (2017). Carotid disease at age 73 and cognitive change from age 70 to 76 years: A longitudinal cohort study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(8), 3042–3052. <https://doi.org/10.1177/0271678X16683693>
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale: Administration and Scoring Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2002). *Memory Scale* (3rd ed.). San Antonio: Psychological Corporation.
- Wells, R., Swaminathan, V., Sundram, S., Weinberg, D., Bruggemann, J., Jacomb, I., ... Weickert, T. W. (2015). The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: cognitive, symptom, and functional outcomes. *Npj Schizophrenia*, 1, 15043. <https://doi.org/10.1038/npjrschz.2015.43>
- Wesley, M. S., Manjula, M., & Thirthalli, J. (2018). Interepisodic Functioning in Patients with Bipolar Disorder in Remission. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(1), 52–60. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_211_17

- Witthoft, M., Sander, N., Suss, H. M., & Wittmann, W. W. (2009). Adult age differences in inhibitory processes and their predictive validity for fluid intelligence. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 16(2), 133–163. <https://doi.org/10.1080/13825580802348554>
- Wolf, E. J., Harrington, K. M., Clark, S. L., & Miller, M. W. (2013). Sample size requirements for structural equation models: An evaluation of power, bias, and solution propriety. *Educational and Psychological Measurement*, 76(6), 913–934. <https://doi.org/10.1177/0013164413495237>
- Wongupparaj, P., Kumari, V., & Morris, R. G. (2015). Executive function processes mediate the impact of working memory impairment on intelligence in schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.06.001>
- Wu, K.-Y., Chang, C.-M., Liang, H.-Y., Wu, C.-S., Chia-Hsuan Wu, E., Chen, C.-H., ... Tsai, H.-J. (2013). Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disorders*, 15(7), 787–794. <https://doi.org/10.1111/bdi.12116>
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., ... Chen, J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.029>
- Yang, T., Zhao, G., Mao, R., Huang, J., Xu, X., Su, Y., ... Fang, Y. (2018). The association of duration and severity of disease with executive function: Differences between drug-naïve patients with bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 238, 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.051>
- Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., ... Chengappa, K. N. R. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, 12(4), 351–363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>
- Yep, R., Soncin, S., Brien, D. C., Coe, B. C., Marin, A., & Munoz, D. P. (2018). Using an emotional saccade task to characterize executive functioning and emotion processing in

- attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Brain and Cognition*, 124, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.04.002>
- Young, D., Ng, P. Y.-N., Cheng, D., & Hong, L. C. (2018). Effects of Physical Activity Intervention for Chinese People With Severe Mental Illness. *Research on Social Work Practice*, 104973151880490. <https://doi.org/10.1177/1049731518804900>
- Zaval, L., Li, Y., Johnson, E. J., & Weber, E. U. (2015). Complementary Contributions of Fluid and Crystallized Intelligence to Decision Making Across the Life Span. In *Aging and Decision Making* (pp. 149–168). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417148-0.00008-X>
- Zhang, Q., Shen, Q., Xu, Z., Chen, M., Cheng, L., Zhai, J., ... Chen, C. (2012). The Effects of CACNA1C Gene Polymorphism on Spatial Working Memory in Both Healthy Controls and Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37(3), 677–684. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.242>
- Zimmermann, N., Cardoso, C. de O., Trentini, C. M., Grassi-Oliveira, R., & Fonseca, R. P. (2015). Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(2), 120–127. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000006>
- Zyto, S., Jabben, N., Schulte, P. F. J. J., Regeer, B. J., & Kupka, R. W. (2016). A pilot study of a combined group and individual functional remediation program for patients with bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 194, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.029>

4.4 ESTUDO 4

Modelo preditivo de funcionalidade por equação estrutural no transtorno bipolar: contribuições de variáveis clínicas, demográficas, neurocognitivas e de reserva cognitiva

Resumo

O prejuízo funcional tem sido foco de crescente atenção na literatura acerca do transtorno bipolar (TB). No entanto, a recuperação funcional no TB ainda é um desafio para intervenções terapêuticas, e a interação entre fatores modificáveis e não-modificáveis no que tange ao impacto funcional do transtorno ainda é pouco compreendida. Desta forma, o presente estudo teve como objetivo identificar e quantificar o impacto de fatores clínicos (diagnóstico, sintomas de humor, tentativas de suicídio, histórico de abuso/dependência de substâncias), demográficos (idade, escolaridade) e cognitivos (funções executivas, QI, frequência de hábitos de leitura e escrita) na previsão, moderação e mediação tendo o impacto funcional no TB como desfecho. Participaram deste estudo 121 adultos não portadores de TB, 48 portadores de TB tipo I, e 61 portadores de TB tipo II. Todos os pacientes foram avaliados por meio do WHODAS 2.0, além de uma bateria neuropsicológica e instrumentos de avaliação clínica. Através de análise fatorial confirmatória, foram identificados dois domínios de funcionalidade subjacentes aos escores do WHODAS 2.0: denominados funcionalidade instrumental e interpessoal. Através de modelo de equação estrutural, observou-se que ambos fatores latentes de funcionalidade foram previstos negativamente pelos sintomas depressivos, e positivamente pela reserva cognitiva. Para além destas variáveis, a funcionalidade interpessoal sofreu efeito negativo do TBI e histórico de transtornos por uso de substâncias. Já a funcionalidade instrumental foi influenciada negativamente pela presença de um TB. Os resultados obtidos pelo presente estudo, apresentam potencial para o desenvolvimento de intervenções complementares aos tratamentos atualmente disponíveis. Ações específicas, que enfoquem fatores com maior potencial de modificação, conferem maior eficácia às terapêuticas atuais, e podem contribuir para a recuperação funcional nos transtornos bipolares.

Palavras-chave: transtorno bipolar; Classificação Internacional de Funcionalidade, incapacidade e saúde; função executiva; reserva cognitiva; depressão.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) está associado a altas taxas de prejuízo funcional, sendo classificado como a quinta maior causa de *disease burden* dentre as doenças mentais (Ferrari et al., 2016). No entanto, a grande maioria de tratamentos farmacológicos e psicoterápicos para o TB enfatizam a recuperação sintomática, que nem sempre é acompanhada pela recuperação funcional (Gitlin & Miklowitz, 2017). Mesmo em períodos de eutimia, a funcionalidade de portadores de TB pode se mostrar inferior ao esperado, assemelhando-se ao perfil observado em indivíduos portadores de esquizofrenia (Esan et al., 2017). Desta forma, o prejuízo funcional, aliado aos baixos índices de qualidade de vida muitas vezes observados em pacientes acometidos por TB, tem levado a uma maior atenção em relação aos desfechos possíveis em intervenções psicológicas e farmacológicas direcionadas ao quadro (Bonnín et al., 2016; Zyto, Jabben, Schulte, Regeer, & Kupka, 2016). No entanto, o estudo da funcionalidade no TB ainda é incipiente, de modo que modelos teóricos e estatísticos para a compreensão destas variáveis ainda estão sendo construídos (Van Der Voort et al., 2015).

Alguns dos fatores mais explorados como preditores de impacto funcional no TB são o estágio da doença, a presença de comorbidades, além de características clínicas como o número de episódios e o tempo de doença (Sylvia et al., 2017; Wesley, Manjula, & Thirthalli, 2018). Estes estudos apontam, de modo geral, prejuízos na funcionalidade associados a ocorrência de comorbidades, maior número de episódios e duração da doença. Embora estes achados contribuam para a compreensão do TB e seu impacto nos portadores do transtorno, possuem aplicabilidade limitada em termos de intervenção, uma vez que os fatores supracitados não são modificáveis. Desta forma, em busca de aliar a compreensão teórica do TB a aplicabilidade prática, estudos recentes tem direcionado sua atenção ao estudo de fatores modificáveis que podem influenciar a funcionalidade no TB. Alguns dos fatores estudados neste sentido são alterações de sono, obesidade e sintomas de humor (Bradley, Anderson, Gallagher, & McAllister-Williams, 2019; De la Fuente-Tomás et al., 2018; J. et al., 2018; Malhotra, Kulhara, Chakrabarti, & Grover, 2016).

O estudo destas variáveis é essencial para o desenvolvimento de intervenções embasadas em evidências. Tais investigações contribuirão para o desenvolvimento de programas de intervenção direcionados, de forma específica, aos fatores que tem se mostrado empiricamente associados a recuperação funcional. O estudo de Malhotra e colaboradores (2016), por exemplo,

sugere que fatores como obesidade, nutrição e nível de atividade física podem ser alvos importantes de intervenções buscando melhora da funcionalidade no TB. No entanto, apesar de produzirem achados promissores, estudos que avaliam apenas fatores modificáveis possuem uma limitação importante. Tais investigações não permitem a comparação entre a influência de fatores modificáveis e não-modificáveis na funcionalidade. Para atingir este objetivo, é necessário estudar fatores modificáveis e não-modificáveis de maneira conjunta. Esta abordagem permitirá que a influência relativa de cada preditor seja quantificada, podendo contribuir tanto para a identificação, quanto para a hierarquização de variáveis-alvo para possíveis intervenções. Iniciativas neste sentido vem sendo realizadas por estudos recentes, que utilizam análises de regressão e métodos similares para comparar a influência de diferentes variáveis clínicas e sociodemográficas na qualidade de vida e funcionalidade do TB (Murru et al., 2018). No entanto, estes estudos ainda mostram-se pouco abrangentes em termos de fatores modificáveis, detendo-se a aspectos como sintomatologia subclínica, em detrimento de variáveis como uso de substâncias, o desempenho neuropsicológico e a reserva cognitiva (RC).

A inclusão de fatores cognitivos no estudo da funcionalidade faz-se especialmente necessária frente a crescente preocupação com o impacto cognitivo do TB (Douglas et al., 2018). A existência de uma relação clara entre o prejuízo cognitivo e o desempenho funcional em outros quadros psiquiátricos, como a esquizofrenia (Kuo et al., 2018), reforça a possibilidade de que estes fatores mostrem-se associados no contexto do TB. De maneira similar, a RC tem se mostrado um preditor significativo de âmbitos similares aos de funcionalidade interpessoal no TB (Forcada et al., 2015), embora sua influência não tenha sido verificada no contexto de outros fatores modificáveis e não-modificáveis. Sendo a cognição e RC fatores possivelmente modificáveis, torna-se relevante a verificação de seu papel como possíveis alvos de programas de intervenção funcional e de qualidade de vida no TB.

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo identificar e quantificar o impacto de fatores preditivos e mediadores de funcionalidade em portadores de TB. Os fatores preditivos estudados incluíram nos modelos preditivos características clínicas, demográficas e cognitivas. Esperava-se corroborar os resultados da literatura atual no que tange ao impacto negativo do TB e prejuízos cognitivos sobre a funcionalidade.

Método

Amostra

A amostra do presente estudo incluiu 121 adultos controles e 109 pacientes portadores de TB (TBI, n=48; TBII, n=61) oriundos dos serviços de atendimento PROPESTH (pertencente ao HPSP), SAPP (PUCRS), centro de atendimento em clínica particular e recrutamento por método *snowball*. A presença de psicopatologia foi confirmada através de entrevista diagnóstica (MINI), complementada por critérios diagnósticos segundo o DSM 5 (APA, 2013) conduzidas em contexto clínico. As avaliações diagnósticas foram realizadas por acadêmicos de graduação dos cursos de Psicologia e Medicina, devidamente treinados, assim como psicólogos com experiência em avaliação clínica e psicológica. Após realização de cada entrevista, a presença de quadros diagnósticos foi confirmada por consenso de especialistas, incluindo psicólogos clínicos e psiquiatras. Foram avaliados participantes de ambos sexos, com idades entre 18 e 67 anos, e no mínimo um ano de escolaridade formal. Critérios de exclusão incluíram a presença de sintomas psicóticos no momento da testagem, déficit sensorial ou motor não corrigidos que impedissem a realização dos procedimentos, dependência/uso de substâncias psicoativas nos 30 dias anteriores à realização da avaliação, assim como a presença quaisquer indícios de quadros neurológicos atuais ou prévios em âmbito geral (traumatismo cranioencefálico, neoplasias, etc.) ou demenciais.

Instrumentos e procedimentos

Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com os aspectos éticos envolvidos em investigações com seres humanos com participação voluntária. Este estudo faz parte de projeto maior previamente submetido à Comissão Científica da Faculdade de Psicologia, Comitê de Ética da PUCRS (CAEE no. 23995513.5.0000.5336; protocolo no. 482.688, 06/12/2013). As avaliações foram realizadas individualmente em ambientes adequados ao exame neuropsicológico e clínico, com suficiente luminosidade, ventilação e acústica.

Todos os participantes provenientes das diferentes fontes de recrutamento amostral passaram por procedimentos avaliativos semelhantes. Além da avaliação de qualidade de vida e funcionalidade, participantes com e sem TB realizaram bateria clínica e neuropsicológica idêntica.

Os procedimentos foram efetuados em no máximo três encontros de aproximadamente uma hora e meia de duração.

A funcionalidade foi investigada através da Escala de Avaliação de Incapacidades da Organização Mundial da Saúde (WHODAS 2.0; Ustun et al., 2010; adaptado para o português brasileiro por Silveira et al., 2013). Esta entrevista avalia seis domínios da vida (cognição, mobilidade, autocuidado, convivência social, atividades de vida e participação na sociedade), para os quais fornece escores distintos de funcionalidade. O WHODAS 2.0 é avaliado de modo que escores altos indicam maior dificuldade/prejuízo funcional, enquanto escores baixos indicam ausência de prejuízos.

A bateria neuropsicológica utilizada no presente estudo foi desenvolvida com base em recomendações internacionais para a avaliação cognitiva de portadores de transtornos bipolares (Burdick et al., 2011; Yatham et al., 2010). Desta forma, foram administrados os seguintes instrumentos neuropsicológicos:

- Questionário sociocultural e de aspectos de saúde para pacientes com transtorno do humor (Cotrena, Branco & Fonseca, manuscrito em preparação). Este questionário semiestruturado engloba questões sobre sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico, frequência dos hábitos de leitura e escrita, uso de medicamentos, número de episódios do humor entre outras variáveis clínicas e sociodemográficas.

- Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Originalmente de Folstein, Folstein e McHugh (1975); a versão utilizada foi adaptada por Chaves e Izquierdo (1992) para a população local e teve suas normas recentemente atualizadas (Kochhann, Varela, Lisboa, & Chaves, 2010). O instrumento trata-se de uma avaliação breve do estado cognitivo, para a verificação de sinais sugestivos de demência. Inclui cinco áreas cognitivas: orientação temporo-espacial, cálculo e atenção, memória de curto prazo, linguagem e habilidades visuoespaciais. O ponto de corte especificado por Kochhann et al., (2010) confere ao teste uma sensibilidade de 86% e especificidade de 83% na identificação de quadros demenciais.

- Subteste Cubos e Vocabulário da Escala de Inteligência Wechsler para adultos (WAIS-III) (Nascimento, 2004). O instrumento WAIS-III é amplamente utilizado para mensurar o desempenho intelectual global, além de averiguar especificamente as diferentes habilidades cognitivas expressas em cada subteste. Na literatura, há descrição de diversas formas curtas para

avaliar a inteligência através WAIS-III (Wagner & Trentini, 2010), com objetivo de estimar rapidamente o funcionamento intelectual. A díade Vocabulário-Cubos tem sido a forma reduzida mais empregada em estudos que relacionam algumas características clínicas e o QI (Wagner, Pawlowski, Yates, Comey & Trentini, 2010; Kaufman & Kaufman, 2001; Cyr & Brooker, 1984), além de serem os subtestes que melhor se correlacionam com a escala verbal e de execução, respectivamente. Para calcular o QI estimado, os escores ponderados do vocabulário e cubos serão somados e através da tabela de Jeyakumar, Warriner, Raval e Ahmad (2004) em que ocorrerá a conversão do valor da soma para o QI estimado (Wagner et al., 2010).

- Teste Hayling – (Burgess & Shallice, 1996; adaptado para o Português Brasileiro por Fonseca, Oliveira, Gindri, Zimmermann, & Reppold 2010). O teste consiste de duas partes (A e B), cada uma composta de 15 frases nas quais está omitida a última palavra. Na parte A, o indivíduo deve produzir a palavra que completa de maneira coerente a sentença. Já na parte B, o participante deve produzir uma palavra que não apresente relação com a frase. As funções avaliadas por este instrumento são a velocidade de processamento, iniciação, processo de inibição verbal e flexibilidade cognitiva. Neste estudo, foi utilizado o número de erros na parte B deste instrumento.

- *Trail Making Test* (TMT; Ait, 1944; Reitan & Wolfson, 1993, adaptado e normatizado por Fonseca et al., (manuscrito não publicado). Tarefa de lápis e papel em que o participante deve ligar em ordem números (parte A) e números e letras intercalados em ordem crescente (parte B). Os componentes executivos investigados são flexibilidade cognitiva, inibição, a atenção alternada e velocidade de processamento. Neste estudo, foram utilizados o tempo e número de erros durante a parte B do teste.

- Tarefas de fluência verbal – Bateria Montreal de Avaliação da Comunicação (MAC) (Fonseca, Parente, Côté, Ska, & Joannette, 2008). Em cada uma destas tarefas, o examinando deve evocar o maior número de palavras dentro de uma categoria especificada pelo examinador, ao longo de um período pré-determinado. Nas tarefas de fluência verbal semântica (FVS) e ortográfica (FVO), os critérios de evocação são, respectivamente, roupas/vestimentas e palavras iniciando com a letra ‘p’. Ambas as tarefas têm duração total de dois minutos. A tarefa de fluência verbal livre (FVL) não possui critério de evocação, podendo o examinando evocar qualquer palavra – exceto por nomes próprios e números – ao longo de dois minutos e meio. Estas tarefas

avaliam a capacidade de iniciação, inibição e planejamento verbais, seleção de estratégias, memória e linguagem léxico-semânticas. No presente estudo, foi extraído o número total de palavras evocadas em cada modalidade da tarefa.

- *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (MWCST; Nelson, 1976; adaptada para a população brasileira). O participante recebe um baralho de 48 cartas e deve emparelhar cada uma com uma de 4 cartas que se encontram numa mesa conforme uma certa regra (cor, forma ou número) que não lhe é ensinada e deve ter a capacidade de mudar a forma de emparelhar quando a regra já não é válida (Cunha et al., 2005). Este instrumento mensura FE como flexibilidade cognitiva, planejamento e categorização. Neste estudo, foram contabilizados o número de categorias completadas pelo participante, e o número de erros perseverativos cometidos.

- Tarefa *Span* auditivo de palavras em sentenças do Instrumento de Avaliação Neuropsicológica NEUPSILIN (Fonseca, Salles, & Parente, 2009). Esta tarefa envolve a repetição de frases em voz alta, memorizando-se a última palavra de cada frase e, após, recordando-se quais foram as últimas palavras de cada frase em ordem. O principal construto cognitivo avaliado nesta tarefa é a memória de trabalho (executivo central e *buffer* episódico). Foi avaliado o número total de acertos apresentados por cada participante.

- Subteste dígitos da Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R; Wechsler, 2002). Trata-se de um subteste no qual é repetida ao participante uma sequência de números. Na primeira parte (ordem direta), o avaliando repete a sequência tal qual foi lhe dita. Na segunda (ordem inversa), é pedida a repetição inversa da sequência. Avalia, principalmente, atenção seletiva auditiva e memória de trabalho. Foram contabilizados os totais de acertos dos participantes nas etapas de ordem direta e inversa, separadamente.

- Teste Stroop de cores e palavras (Stroop, 1935, versão adaptada por (Zimmermann, Cardoso, Trentini, Grassi-Oliveira, & Fonseca, 2015). O teste é dividido em três partes, nas quais o participante deve ler uma série de palavras, nomear cores, e por último, nomear a cor em que palavras foram escritas, sem sua leitura. Esta tarefa mensura atenção seletiva e concentrada, flexibilidade cognitiva e inibição. Foi extraído para cada participante o número de acertos na terceira etapa do estudo.

A seguir, seguem os instrumentos utilizados na avaliação clínica de presença de psicopatologia e mensuração de humor:

- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; adaptado ao português brasileiro por Amorim, 2000). Entrevista diagnóstica padronizada breve, compatível com os critérios diagnósticos do DSM-IV e da CID-10, aplicada pelo clínico. O instrumento foi utilizado para para investigação da presença de TBI e TBII, histórico de tentativas de suicídio e transtornos por uso de substâncias.

- Escala de Hamilton para a Avaliação de Depressão (HAM-D) (Hamilton, 1960) - versão adaptada de Blacker (2000), publicada por Gorenstein, Andrade e Zuardi (2000). Preenchida pelo clínico através de entrevista semiestruturada com o paciente. Contem 24 itens, que recebem escores de 0 a 2 ou 0 a 4. Estudos demonstram que a consistência interna da HAM-D varia de 0,83 a 0,94, e que estimativas da confiabilidade entre avaliadores são geralmente igual ou acima de 0,85 (Moreno & Moreno, 1998).

- Escala de Avaliação de Mania de Young: escala de avaliação de presença e severidade de sintomas maníacos (Vilela, 2000). Aplicada pelo clínico através de uma entrevista semiestruturada. Itens são avaliados com base no relato do paciente a respeito do seu humor e comportamento, e nas observações do aplicador durante a entrevista. Contém 11 itens, correspondendo a sintomas indicativos de estados maníacos de acordo com o DSM-IV. Cada item é pontuado em uma escala de severidade entre 0 e 5. A pontuação dos itens 5, 6, 8 e 9 recebe peso duplo por corresponderem a sintomas mais severos.

Análise de dados

Os dados foram analisados de maneira descritiva e inferencial, utilizando o *software R*, versão 3.4.1 (Team, 2017), e os pacotes *lavaan*, *semTools* e *psych* (Jorgensen, Pornprasertmanit, Schoemann, & Rosseel, 2018; Revelle, 2015; Rosseel, 2014). Primeiramente, foram realizadas análises descritivas de variáveis de qualidade de vida e funcionalidade, assim como fatores clínicos, sociodemográficos e cognitivos, através de média e desvio-padrão. Posteriormente, foram realizados procedimentos para identificação de variáveis latentes aos domínios do WHODAS 2.0. Ainda, a bateria neuropsicológica e as medidas correspondentes a reserva cognitiva (escolaridade, QI estimado e FHLE) foram submetidas a análise de componentes principais. Por fim, foi realizada construção de modelo de equação estrutural por utilização de procedimentos de *path analysis* com

intuito de identificar preditores associados a cada variável latente dos domínios de funcionalidade mensurados.

A identificação de variáveis latentes ao WHODAS 2.0 foi realizada através de análise fatorial. Foram utilizados escores brutos correspondentes aos diferentes domínios do instrumento, com o objetivo de identificar construtos latentes correspondentes a funcionalidade. Assim, seria possível desenvolver modelos explicativos considerando tanto os escores observáveis do WHODAS 2.0, quanto os construtos subjacentes. A adequação dos dados para este procedimento foi confirmada através de testes de Kaiser-Meyer-Olkin e de esfericidade de Bartlett (Bartlett, 1951; Dziuban & Shirkey, 1974). A seleção de modelo de análise fatorial foi guiada pelos parâmetros *Bayesian Information Criterion* (BIC) e *root mean square error of approximation* (RMSEA), sendo utilizado ponto de corte de $<0,06$ para este último, como recomendado pela literatura (Hooper, Coughlan, & Mullen, 2008).

Posteriormente, foi realizado procedimento de análise de componentes principais (*principal component analysis*; PCA) para simplificação das variáveis referentes a cognição e RC. Este método foi adotado com o intuito de preservar a organização subjacente das variáveis, sem incorrer no aumento da probabilidade de erros tipo I associados a comparações múltiplas. Abordagem similar tem sido utilizada na literatura com estes mesmos objetivos, como citado em estudos anteriores de equação estrutural envolvendo cognição (Roux et al., 2017).

Por fim, foi realizada identificação de preditores de cada variável latente de funcionalidade, utilizando método *stepwise* com base no BIC. O método *stepwise* foi selecionado pois não há literatura que permita a construção de um modelo teórico *a priori* a partir das variáveis investigadas no presente estudo. Desta forma, o método *stepwise* fornece uma alternativa eficaz para que seja encontrado o modelo com o melhor ajuste possível aos dados coletados. A variável nominal diagnóstico, inicialmente representada por um fator categórico de três níveis (“Controle”, “TBI”, “TBII”) foi convertida em duas *dummy variables* para inserção nos modelos. Este procedimento permite que as diferenças entre categorias variem, sem a necessidade de presumir, por exemplo, que a diferença entre ‘Controles’ e ‘TBI’ será equivalente diferença entre ‘TBI’ e ‘TBII’. As *dummy variables* resultantes referiam-se a presença de algum transtorno bipolar, ou a presença de TBI, especificamente. Desta forma, foi criado inicialmente um modelo contendo

escores por domínio do WHODAS 2.0, a variável latente correspondente, e todos os possíveis preditores.

Foram então retirados preditores sucessivamente, de acordo com o procedimento *stepwise backwards*. Este método foi selecionado por permitir que o efeito combinado de múltiplas variáveis seja considerado (Andersen & Bro, 2010). O procedimento *stepwise* foi interrompido quando foi encontrado um modelo com o mais baixo BIC possível, que ainda preenchesse demais critérios de ajuste identificados na literatura. Os critérios utilizados foram, além do *RMSEA*, os índices comparativos de ajuste (*comparative fit index*; CFI), *standardized root mean square residual* (SRMR) e *Tucker-Lewis Index* (TLI). Os pontos de corte empregados para cada um destes fatores foram $>0,96$ para o CFI e TLI, e $<0,09$ para o SRMR (Hooper et al., 2008; Hu, L., y Bentler, 1995). Dados faltantes foram estimados com o procedimento de imputação múltipla do pacote *semTools*, e as estimativas do modelo final foram derivadas das *pooled estimates* de 5 conjuntos de dados imputados.

Após a identificação de cada modelo, foram inseridas relações de mediação entre os preditores, e variáveis clínicas e sociodemográficas que pudessem influenciá-los, caso houvesse justificativa teórica para tal. Os índices de ajuste para cada versão do modelo foram então comparados, com o intuito de verificar se as relações esperadas entre preditores aplicam-se a amostra avaliada. Na seção a seguir, são apresentadas duas versões de cada modelo resultante de procedimento *stepwise*: com e sem inclusão de relações de previsão e mediação entre preditores.

Resultados

Os dados descritivos dos participantes incluídos neste estudo podem ser consultados na Tabela 4.1. Além de características clínicas e sociodemográficas, a tabela apresenta os resultados referentes a qualidade de vida e funcionalidade dos participantes.

Tabela 4.1. Dados clínicos, sociodemográficos, e de funcionalidade dos participantes.

	TBI (n=48)	TBII(n=61)	C(n=121)		p-values	Post-hoc	
	M(dp)	M(dp)	M(dp)				
Idade*	44.63(12.03)	39.98(14.43)	29.17(11.51)	53.73	<0.001	C < TBI, TBII	
Escolaridade*	11.71(5.51)	15.05(5.07)	15.32(3.80)	22.50	<0.001	C, TBII < TBI	
FHLE*	11.38(5.39)	15.86(5.29)	18.49(4.24)	49.40	<0.001	C > TBII > TBI	
QI	102.81(10.84)	110.83(12.98)	119.55(10.65)	39.41	<0.001	C > TBII > TBI	
HAM-D*	13.80(8.77)	12.87(9.86)	2.16(3.01)	104.56	<0.001	C < TBI, TBII	
YMRS*	2.56(3.57)	3.75(3.70)	0.75(1.44)	40.65	<0.001	C < TBI, TBII	
Hist. Suicídio (n; %)	16(33.33%)	12(19.67%)	-	2.01	0.16	-	
Hist. Abuso/DQ (n; %)	22(45.83%)	16(26.23%)	4(3.31%)	48.27	<0.001	-	
WHODAS	Cognição*	16.88(4.00)	14.00(6.70)	8.33(2.86)	87.70	<0.001	C < TBI,TBII
	Mobilidade*	12.53(4.60)	10.07(4.57)	5.58(0.90)	64.83	<0.001	C < TBI,TBII
	Autocuidado*	7.59(2.48)	5.87(2.13)	4.15(0.62)	75.17	<0.001	C < TBI,TBII
	Relacionamentos*	14.82(4.89)	10.60(4.94)	6.21(2.19)	73.07	<0.001	C < TBII < TBII
	A. de vida*	23.88(10.19)	21.73(7.71)	12.88(3.87)	48.68	<0.001	C < TBI,TBII
	Participação*	26.18(7.84)	21.07(7.56)	10.30(3.81)	99.37	<0.001	C < TBI,TBII

Nota. FHLE = Frequência de hábitos de leitura e escrita; QI = QI estimado com base em Vocabulário e Cubos, WAIS-III (Jeyakumar et al., 2004); HAM-D = Escala Hamilton de Depressão; YMRS = Escala Young de Mania; DQ: Dependência Química; * Comparado por meio de teste Kruskal-Wallis.

Os escores de funcionalidade apresentados na Tabela 4.1 foram então submetidos a testes de Bartlett e Kaiser-Meyer-Olkin. Estes procedimentos confirmaram a aplicabilidade de análise fatorial aos domínios do WHODAS 2.0 (Bartlett's $\chi^2=431.01$, $p<0.001$; KMO: MAS = 0.9). Desta forma, foram realizados procedimentos de análise exploratória preliminar, seguidos por análise fatorial confirmatória para cada um dos questionários. A análise do WHODAS 2.0 revelou uma estrutura bifatorial, com construtos subjacentes referentes ao fator latente no estudo denominado como *funcionalidade instrumental* (domínios de locomoção/mobilidade; autocuidado; e atividades da vida: tarefas domésticas/trabalho/escola; respectivamente 2, 3 e 5 do WHODAS 2.0) e o fator latente denominado no presente estudo de *funcionalidade interpessoal* (domínios cognição, compreensão e comunicação; relacionamentos com pessoas; e participação na sociedade; respectivamente 1, 4 e 6 do WHODAS 2.0), (RMSEA = 0.055, CFI = 0.993, TLI = 0.988, SRMR = 0.017).

Tabela 4.2. Variáveis latentes de funcionalidade e indicadores manifestos avaliados no presente estudo.

Construtos (fatores)	Domínios WHODAS 2.0	Cargas Fatoriais
Funcionalidade Instrumental	Mobilidade	0.779
	Autocuidado	0.803
	Atividades de vida	0.698
Funcionalidade Interpessoal	Cognição, Compreensão e Comunicação	0.816
	Relacionamentos	0.873
	Participação na Sociedade	0.866

Por sua vez, as variáveis neuropsicológicas e de RC foram então submetidas a análise de componentes principais (*principal component analysis*; PCA). Os escores da bateria neuropsicológica (número de categorias completadas no MWCST; número de erros perseverativos no MWCST; número de acertos no *Span* de Dígitos, ordem direta; número de acertos no *Span* de Dígitos, ordem inversa; número de acertos no *Span* de Palavras em Sentenças – NEUPSILIN; FVS; FVO; FVL; Tempo no TMT B; Erros no TMT B; Erros no Teste Hayling B; acertos no teste Stroop, página palavra-cor) mostraram-se adequados ao PCA (KMO: MAS = 0.87; Bartlett's $\chi^2=7300.2$, $p<0.001$). A análise revelou um único componente, capaz de explicar 48% da variância nestes fatores. A carga dos escores neste fator foi superior a 0.5, e a comunalidade entre elas foi superior a 0.3. Este fator foi, portanto, utilizado em análises posteriores como indicativo de FE gerais.

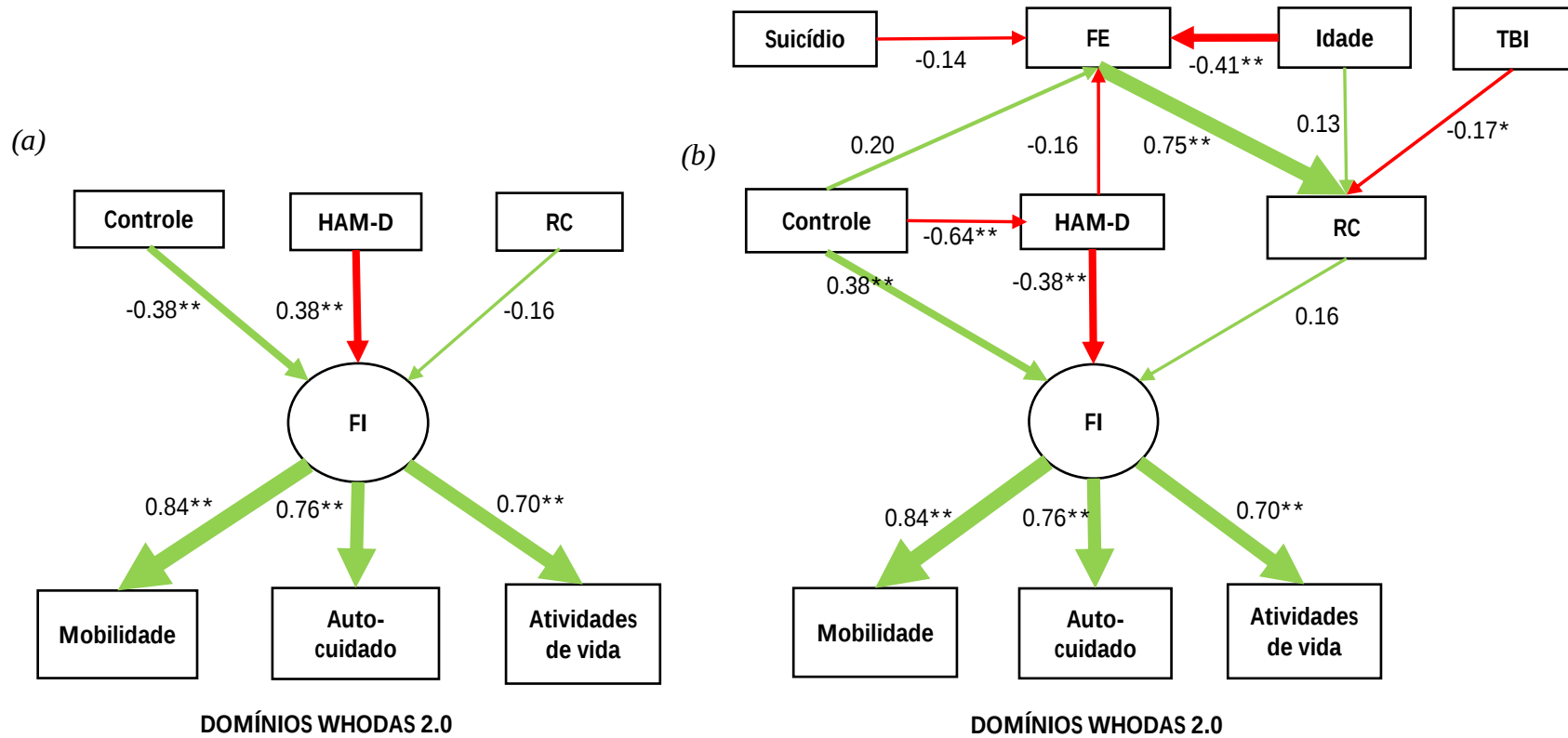
De maneira similar, as variáveis utilizadas para representar a RC – escolaridade, QI estimado e frequência de hábitos de leitura e escrita (FHLE) – mostraram-se adequadas ao procedimento de PCA (KMO: MAS = 0.7; Bartlett's $\chi^2=287.48$, $p<0.001$). A análise revelou um único componente, capaz de explicar 68% da variância destes fatores. Cada uma das três variáveis apresentou carga fatorial superior a 0,8 neste componente principal, e a comunalidade entre elas mostrou-se superior a 0,6. Este componente principal foi então utilizado nas análises posteriores como *proxy* para RC.

Desta forma, foi realizado procedimento *stepwise* para identificação dos modelos lineares explicativos mais adequados para cada habilidade cognitiva analisada. As seguintes variáveis foram inseridas como potenciais preditores em cada modelo: diagnóstico (*dummy variables*: presença/ausência de algum TB, presença/ausência de TBI), idade, escores na HAM-D e YMRS, desempenho neurocognitivo, RC, histórico de suicídio e histórico de transtornos por uso de substâncias. Foram, ainda, inseridas as variáveis latentes a serem previstas, e seus indicadores manifestos (domínios do WHODAS 2.0). Após a identificação do conjunto de fatores capaz de prever cada variável latente em um modelo com o menor BIC possível, foram inseridas relações de mediação entre variáveis, de acordo com pressupostos teóricos. Os modelos resultantes do procedimento *stepwise*, e os modelo acrescidos de relações de mediação, são apresentados a seguir, juntamente com seus parâmetros de ajuste.

O modelo preditivo resultante do procedimento *stepwise* referente a variável latente de *funcionamento físico* no WHODAS 2.0 pode ser visualizado na Figura 4.1(a). Este modelo apresentou excelente ajuste aos dados (RMSEA = 0.000, CFI = 1.000, TLI = 1.002 e SRMR = 0.000). Como pode ser observado na figura, a ausência de TB e o escore de RC exerceram impacto positivo na funcionalidade instrumental. Já o escore de depressão influenciou negativamente esta medida. O modelo apresentado foi capaz de explicar 58.8% da variabilidade no construto de funcionalidade instrumental.

A fim de explicitar as associações entre os preditores, e verificar a presença de relações adicionais entre fatores no modelo, foram inseridos caminhos adicionais no modelo com base em pressupostos teóricos. A presença de um TB, o histórico de suicídio, o escore na HAMD e a idade dos participantes foram inseridos como preditores do escore de FE, uma vez que todos estes fatores tem se mostrado associados ao funcionamento executivo (Ponsoni et al., 2018; Seelye et al., 2019; Szmulewicz et al., 2018). Já o desempenho nas FE, a presença de TBI e a idade dos participantes foram inseridos como preditores da reserva cognitiva. A associação entre as FE e a reserva cognitiva já tem sido apontada em amostras de portadores de TB (Anaya et al., 2016). A idade está associada a fatores como o QI, incluído no presente estudo como medida de reserva cognitiva (Wardlaw et al., 2017). Já o TBI está associado tanto ao QI quanto a escolaridade na presente amostra, como pode ser observado na Tabela 4.1. Por fim, a presença de um TB foi inserida como preditora dos escores de depressão, uma vez que – como apresentado na Tabela 4.1 – ambos grupos de portadores de TB apresentaram escores superiores de depressão quando comparados a sujeitos controle. Este modelo, apresentado na Figura 4.1(b), obteve ajuste satisfatório aos dados (RMSEA = 0.039, CFI = 0.987, TLI = 0.979 e SRMR = 0.000), explicando 58.7% da funcionalidade instrumental.

Figura 4.1. Modelo preditivo para funcionalidade instrumental.

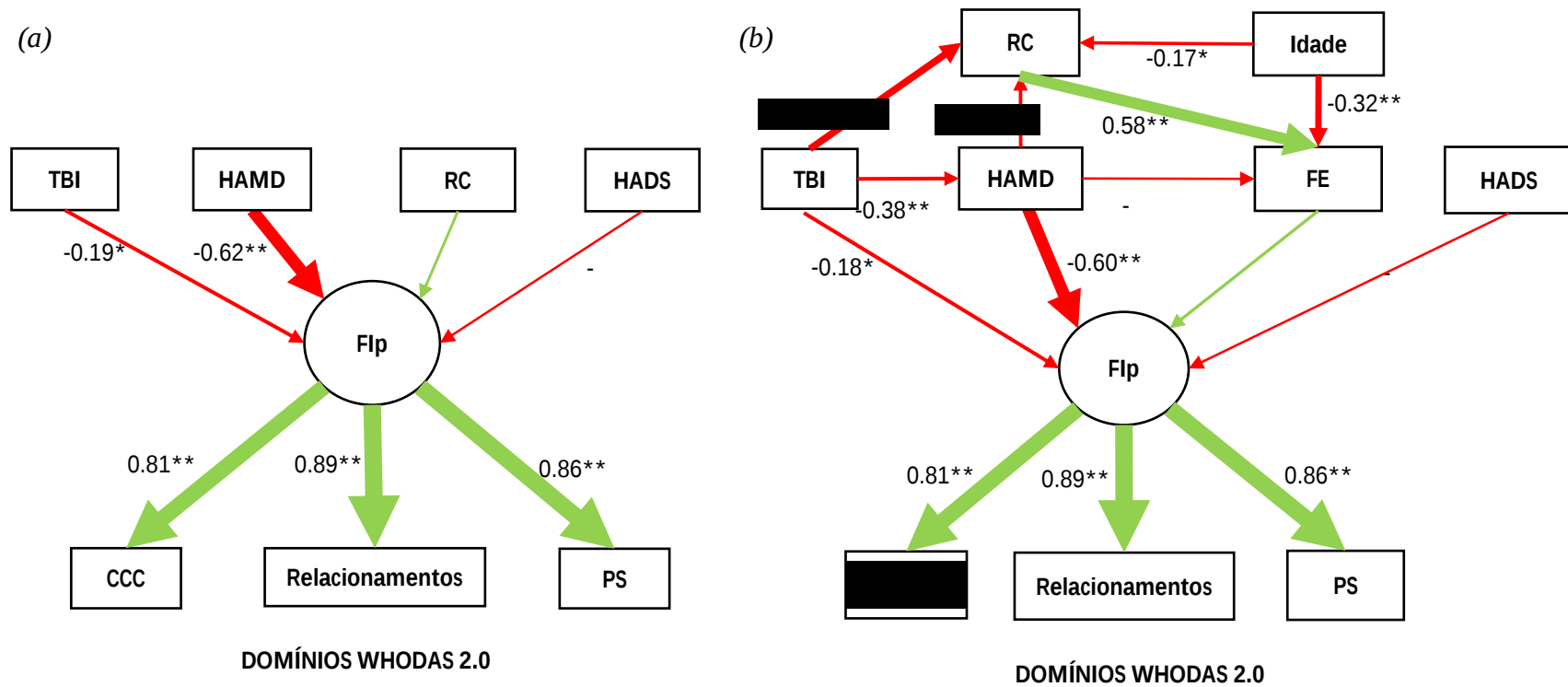


Nota. FI: Funcionalidade Instrumental; FE: Funções Executivas; RC: Reserva Cognitiva; HAM-D: *Hamilton Depression Scale*; TBI: Transtorno Bipolar tipo I; † $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

O modelo preditivo referente a variável latente de *funcionalidade interpessoal* no WHODAS 2.0 pode ser visualizado na Figura 4.2(a). Este modelo apresentou ajuste satisfatório aos dados (RMSEA = 0.05, CFI = 0.991, TLI = 0.983 e SRMR = 0.000). De acordo com o modelo, a presença de sintomas depressivos exerceu a maior influência negativa na funcionalidade interpessoal, seguida pela presença de TB tipo I e transtorno por uso de substâncias. Já a reserva cognitiva apresentou influência positiva nesta medida de funcionalidade. Este modelo foi capaz de explicar 69.4% da variância no construto de funcionalidade interpessoal.

Após a construção modelo preditivo, foram acrescentadas associações entre os preditores, de acordo com a literatura. As variáveis RC, idade e escores na HAMD, foram inseridas como preditores do desempenho de FE. Foram, ainda, inseridas associações entre a RC e os seguintes fatores: idade, escores na HAMD e presença de TBI. Por fim, a presença de TBI foi inserida como preditora dos escores na HAMD. Este modelo, apresentado na Figura 4.2(b), obteve ajuste satisfatório aos dados (RMSEA = 0.053, CFI = 0.984, TLI = 0.972 e SRMR = 0.000), explicando 68.8% da funcionalidade interpessoal.

Figura 4.2. Modelo preditivo para funcionalidade interpessoal .



Nota. Flp: Funcionalidade Interpessoal; RC: Reserva Cognitiva; CCC: Cognição, Compreensão e Comunicação; PS: Participação na Sociedade; FE: Funções Executivas; HADS: Histórico de Abuso/Dependência de Substâncias; HAMD: *Hamilton Depression Scale*; † $p < 0,05$; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi identificar e quantificar o impacto de fatores preditivos, moderadores e mediadores para a funcionalidade de pacientes portadores de TB tipos I e II pela construção de modelos preditivos de equação estrutural por *path analysis*. As variáveis preditivas investigadas incluíram características clínicas (sintomas depressivos, sintomas de hipomania, diagnóstico, histórico de tentativas de suicídio, histórico de transtornos por uso de substâncias), sociodemográficas (idade, escolaridade) e cognitivas (FE, QI, hábitos de leitura e escrita). Foi identificada estrutura bifatorial subjacente aos domínios que compõem o WHODAS 2.0, resultado que compreendeu fatores latentes então denominados *funcionalidade instrumental* (domínios de locomoção/mobilidade; autocuidado; atividades da vida compostas por tarefas domésticas/trabalho/escola; respectivamente, os domínios 2, 3 e 5 do WHODAS 2.0) e *funcionalidade interpessoal* (domínios cognição, compreensão e comunicação; relacionamentos com pessoas; participação na sociedade; respectivamente 1, 4 e 6 do WHODAS 2.0). Achados similares, correspondendo à verificação de fatores latentes provenientes de domínios do WHODAS, têm sido identificados em estudo recente (Saltychev, Mattie, McCormick, & Laimi, 2017).

Entre os principais resultados, os modelos de equação estrutural sustentaram a hipótese de que fatores como a presença do TB, sintomas depressivos e reserva cognitiva estiveram relacionados à ocorrência de impacto negativo em ambos os construtos de FI_p e FI. Ainda, no âmbito da FI_p, destacou-se a influência negativa do TBI e histórico de transtornos por uso de substâncias. A investigação de relações entre variáveis associadas à funcionalidade destacou o papel da idade, diagnóstico clínico, reserva cognitiva, sintomas depressivos e histórico de tentativas de suicídio como preditores do funcionamento executivo. Dentre os preditores da RC, foram identificados a presença do TBI, os sintomas depressivos e a idade dos participantes.

Modelo estrutural preditivo para funcionalidade instrumental

A ausência de diagnóstico clínico de TB e a variável de RC apresentaram influência significativa positiva sobre a variável latente de funcionalidade instrumental. O aumento de uma unidade em cada um destes fatores apresentou aumento de 0.38 e 0.16 desvios-padrão, respectivamente, da funcionalidade instrumental. O escore de sintomas depressivos apresentou impacto negativo na funcionalidade instrumental, exercendo influência de -0.38 desvios-padrão para cada unidade de aumento. A magnitude destes efeitos permaneceu estável mesmo

após inserção de relações adicionais entre estes preditores. Estes resultados corroboram achados recentes acerca do impacto negativo do TB e sintomas depressivos em medidas de que compuseram a variável latente de funcionalidade instrumental (Cotrena, Branco, Kochhann, Shansis, & Fonseca, 2016; Strassnig et al., 2018).

Aponta-se a ausência da influência das categorias diagnósticas de TB na funcionalidade instrumental na presente amostra. Estes achados vão ao encontro de estudos que apontam prejuízos funcionais em intensidade similar entre o TB tipos I e II (Rosa et al., 2010; Vinberg, Mikkelsen, Kirkegaard, Christensen, & Kessing, 2017). Alguns investigadores sugerem que o impacto funcional do TBII pode estar associado a maior predominância da polaridade depressiva em portadores deste transtorno (Pallaskorpi et al., 2019). O impacto negativo da presença de sintomas depressivos na funcionalidade instrumental foi corroborado pelo presente estudo. Estes resultados sugerem que, na presença de sintomas depressivos significativos, indivíduos apresentarão maior impacto funcional, independente do subtipo diagnóstico. Assim, o modelo de equação estrutural referente a funcionalidade instrumental corrobora achados atuais acerca da similaridade entre o impacto funcional de ambos subtipos de TB, e apoiam a hipótese de que esta similaridade pode estar associada à gravidade de sintomas depressivos em portadores destes diagnósticos.

Apesar de o controle destes fatores não ter sido objetivo do presente estudo, observamos que parte do impacto do TB sobre o fator de funcionalidade instrumental pode estar associado a maior incidência de quadros como a síndrome metabólica e doenças cardiovasculares nesta população (Chen et al., 2017; Correll et al., 2017; Moreira et al., 2017). Estas condições clínicas possuem impacto funcional significativo em âmbitos como a mobilidade e o desempenho ocupacional (Leritz, Bean, Ferland, McGlinchey, & Milberg, 2018; Miyake et al., 2018), ambos compreendidos na variável latente de funcionalidade instrumental no presente estudo. Estes achados realçam a importância de intervenções direcionadas a funcionalidade instrumental em portadores de TB, como programas de incentivo ao exercício físico (Snethen & Vargas, 2017; Young, Cheng, & Hong, 2018). Apesar de não ter sido investigado na presente amostra, para além de contribuir para a mobilidade e locomoção, o exercício físico está associado a melhoras na RC (Mandolesi et al., 2018; Phillips, 2017). Uma vez que a RC foi preditora da variável de funcionalidade instrumental nos presentes achados, aponta-se a importância da contribuição da RC para a funcionalidade no TB, tanto na realização de estudos futuros com intuito de compreender a relação observada, quanto na necessidade de desenvolvimento de programas de intervenção específica.

Modelo estrutural preditivo para funcionalidade interpessoal

A funcionalidade interpessoal sofreu efeitos negativos da presença da condição clínica de TBI, histórico de abuso ou dependência de substâncias e escore de sintomas depressivos. Estes fatores levaram a reduções de 0.18, 0.12 e 0.60 desvios-padrão na capacidade de funcionalidade interpessoal, respectivamente. Em contraste, a RC e o desempenho cognitivo evidenciaram efeito positivo nesta variável. A influência do histórico de abuso ou dependência de substâncias e sintomas depressivos em fatores similares aos compreendidos pela funcionalidade interpessoal já tem sido evidenciada na literatura (Aparicio et al., 2017; Hower et al., 2019; Samalin et al., 2017).

Em relação à categorização diagnóstica do TB tipo I e II observada no presente estudo, alguns estudos recentes identificaram maior prejuízo funcional em pacientes portadores de TBI quando comparados aqueles com TBII (Cotrena, Branco, Shansis, & Fonseca, 2016). No entanto, há resultados que sugerem o contrário (Vinberg et al., 2017). Aponta-se que, além da escassez de estudos na literatura comparando diferentes aspectos da funcionalidade entre portadores de TB tipos I e II, os poucos estudos existentes adotam métodos comparativos ou de correlação, abordagens que muitas vezes inviabilizam a avaliação simultânea de múltiplos preditores potencialmente envolvidos tendo a funcionalidade como desfecho. Desta forma, o presente estudo ao empregar métodos estatísticos mais sensíveis, observou que o TBI exerceu maior influência negativa para o desfecho de funcionalidade interpessoal corroborando achados de estudos prévios (Cotrena, et al., 2016; Izci, Fınlıklı, Zincir, Bozkurt Zincir, & Iris Koc, 2016) mesmo estas investigações utilizando diferentes metodologias. No entanto, de modo a explorar esta hipótese com maior nível de evidência, são necessários estudos futuros com abordagens de equação estrutural ou *path analysis* em diferentes amostras.

Reserva Cognitiva

A análise de relações de moderação e mediação entre os preditores da funcionalidade instrumental revelou impacto negativo do TBI na RC, e influência positiva das FE e, de maneira interessante, da idade dos participantes. No âmbito da funcionalidade interpessoal, a RC foi negativamente influenciada pela presença de TBI, intensidade de sintomas depressivos e idade dos participantes.

A literatura aponta uma associação sólida entre o envelhecimento e o declínio da inteligência fluida, avaliada no presente estudo por meio de QI estimado e incluída na medida de reserva cognitiva (Salthouse, 2011; Witthoft, Sander, Suss, & Wittmann, 2009). Estes resultados hipotetizamos, podem explicar o impacto negativo da idade na RC no modelo referente a funcionalidade interpessoal. Já a influência positiva da idade na RC no modelo referente à funcionalidade instrumental pode ser explicada pelo aumento da inteligência cristalizada associado a idade (Zaval, Li, Johnson, & Weber, 2015). De qualquer forma, o fato de que a idade exerceu influência positiva na RC em um dos modelos e negativa no outro requer a realização de investigações futuras.

Já o diagnóstico de TB está associado a variáveis como o QI e a escolaridade, inseridos no presente estudo como medidas de reserva cognitiva. Como observado no presente estudo e em investigações anteriores, portadores de TB apresentam escores inferiores de QI e menores níveis de escolaridade do que indivíduos sem transtornos de humor (Blanco et al., 2017; Trotta, Murray, & MacCabe, 2015). Dentre subtipos de TB, pacientes com TBI costumam apresentar desempenho inferior aqueles com TBII em termos de QI e nível educacional (Bersani et al., 2015; Janiri et al., 2015). A presença de sintomas depressivos está associada a redução no engajamento em atividades prazerosas, o que pode incluir a leitura e escrita (Dias et al., 2019; Patel, Walker, & Feinstein, 2018). Ainda, alguns estudos apontam associação significativa entre sintomas depressivos e redução no QI (Allott, Fisher, Amminger, Goodall, & Hetrick, 2016; Khandaker et al., 2018). Estes resultados podem explicar a associação entre sintomas depressivos e reserva cognitiva reportada no presente estudo. Por fim, o desempenho nas FE pode se mostrar associado a reserva cognitiva tanto através da escolaridade quanto através do QI (Huizinga, Baeyens, & Burack, 2018; Wongupparaj, Kumari, & Morris, 2015).

Estes resultados ressaltam a complexidade do construto de reserva cognitiva, e de sua associação com variáveis clínicas e sociodemográficas em portadores de TB. Ao mesmo tempo que possui papel protetivo para a cognição, a reserva cognitiva mostra-se suscetível a interferência negativa de fatores como o diagnóstico de TB e a presença de sintomas depressivos. Estes resultados ressaltam a importância de intervenções que incentivem a estimulação cognitiva em portadores de TB, especialmente aqueles com TBI, sintomas depressivos e idade avançada. Tal intervenção poderá trazer benefícios tanto em termos cognitivos quanto em termos funcionais para estes pacientes.

Funções Executivas

No que tange aos preditores de FE no modelo referente a funcionalidade instrumental, foi identificado efeito negativo do histórico de tentativas de suicídio, idade, e sintomas depressivos. Já a ausência do TB exerceu efeito positivo nas FE. No modelo referente à funcionalidade interpessoal, foi observado efeito negativo dos sintomas depressivos e idade, e efeito positivo da reserva cognitiva. A associação entre as FE e a RC já tem sido apontada por estudos anteriores (Cotrena et al., 2017; Grande et al., 2017). O impacto negativo da idade nas FE também tem sido apontado (O'Donnell et al., 2017; Seelye et al., 2019), e vai ao encontro da hipótese neurodegenerativa do transtorno (Shioya et al., 2015). A influência do diagnóstico nas FE é um resultado importante, pois a disfunção executiva vem sendo identificada como uma das alterações mais frequentes em portadores de TB (Dickinson, Baccerra, & Coombes, 2017). A associação entre o histórico de tentativas de suicídio e as FE tem sido menos investigada, mas vem surgindo nos últimos anos como uma área de interesse na literatura neuropsicológica (Saffer & Klonsky, 2017, 2018). Dada a alta prevalência de ideação e tentativas de suicídio em portadores de TB (Berkol, İslam, Kırılı, Pınarbaşı, & Özyıldırım, 2016), a identificação precoce de indivíduos cujo perfil está associado a estes fenômenos é uma grande preocupação do ponto de vista da saúde pública.

Os presentes achados apoiam uma relação negativa entre o histórico de tentativas de suicídio e as FE, indicando um possível enfoque para intervenções preventivas no âmbito do TB. Por fim, houve uma associação negativa entre sintomas depressivos e as FE, corroborando resultados anteriores (Bredemeier, Warren, Berenbaum, Miller, & Heller, 2016). A comparação da magnitude das associações entre as FE e os preditores supracitados indicou que a idade e reserva cognitiva apresentam o maior poder preditivo sobre as habilidades executivas. Embora a idade exerça influência negativa nas FE, esta relação é comparativamente menor do que a associação positiva entre a reserva cognitiva e o funcionamento executivo. Estes resultados são promissores, pois sugerem que o aumento da reserva cognitiva poderá compensar o impacto negativo de demais fatores como a idade e diagnóstico. O fato de que a medida de reserva cognitiva utilizada no presente estudo incluiu fatores modificáveis como a frequência de leitura e escrita é especialmente importante, pois indica esta variável como um foco específico para intervenções no âmbito do TB.

Limitações

Estes resultados devem ser avaliados com base em algumas limitações. Aponta-se a ausência de informações acerca do histórico da doença dos pacientes, incluindo número de episódios de humor e idade de início do TB. Variáveis como estas podem influenciar a capacidade funcional com possível efeito cumulativo ao longo do tempo e devem ser investigadas em futuros estudos. Ainda, apesar de não ter sido objetivo da presente investigação, não foi realizado controle sobre os tipos de fármacos e dosagens utilizados pelos pacientes. Aponta-se a limitação uma vez que há a necessidade na literatura de melhor compreensão acerca do impacto/benefícios cognitivos da farmacoterapia em terapêuticas empregadas para os transtornos bipolares.

A ausência do uso da eutimia como critério de inclusão para o estudo também pode ser vista como limitação, uma vez que a amostra de portadores de TB contou com pacientes sintomáticos e assintomáticos. A heterogeneidade da sintomatologia pode introduzir fatores confundidores na análise, o que tem levado alguns estudos a endossar o uso de amostras exclusivamente eutímicas. Em estudo de Roux et al. (2017), por exemplo, foi realizado modelo de equação estrutural para investigar a relação entre sintomas depressivos residuais, cognição e funcionalidade em amostra de sujeitos eutímicos. Neste estudo, de maneira interessante, embora sintomas depressivos subclínicos tenham apresentado associação com a funcionalidade, não se mostraram relacionados a nenhum domínio cognitivo. É possível que a inclusão de indivíduos com intensidades variadas de sintomatologia depressiva confira maior sensibilidade para observação de possíveis nuances na capacidade funcional e de desempenho cognitivo conforme as diferentes apresentações do TB. Aponta-se, ainda, a maior característica naturalística de amostras com níveis variáveis de sintomatologia de humor. Por estas razões, estudos recentes têm abdicado do uso da eutimia como critério de inclusão amostral, precisamente com o objetivo de verificar o impacto de sintomas de humor em fatores como a cognição e a qualidade de vida (Nunes et al., 2018; Van Rheenen, Meyer, & Rossell, 2014). Dadas as vantagens do pareamento pelo nível sintomático de humor, sugere-se que, uma vez que o modelo utilizado no presente estudo já foi investigado em amostra com sintomatologia heterogênea, futuros estudos poderão buscar replicá-lo em amostras exclusivamente eutímicas com intuito de observar possibilidade de generalização dos atuais resultados.

Por fim, aponta-se que não foram considerados no presente estudo fatores relacionados à cognição social. Variáveis como a teoria da mente e o processamento emocional tem se mostrado associados ao desfecho funcional de portadores de TB (Ospina et al., 2018; Vlad,

Raucher-Chéné, Henry, & Kaladjian, 2018). Dada a presença de prejuízos na cognição social destes indivíduos (Branco et al., 2018; Marotta et al., 2018), estudos futuros poderão incluir variáveis associadas ao processamento emocional ou teoria da mente ao elaborar modelos preditivos de funcionalidade em indivíduos com TB.

Apesar destas limitações, o presente estudo constitui um esforço inovador na identificação dos mecanismos envolvidos na funcionalidade e sua relação com fatores clínicos, sociodemográficos e de RC em pacientes portadores de TB. Dado o foco atual em termos de esforços para ampliação de terapêuticas nos transtornos bipolares, com intuito de busca da recuperação funcional para além da sintomática, faz-se especialmente importante o mapeamento acerca do maior número de preditores passíveis de influenciar o desfecho funcional. Os resultados do presente estudo evidenciaram a importância do incentivo a atividades relacionadas a RC, além da já estabelecida necessidade de monitoramento e tratamento contínuo de sintomas depressivos em portadores de TB. Ambos os fatores estão relacionados tanto ao desempenho cognitivo quanto à funcionalidade instrumental e interpessoal dos pacientes, podendo contribuir para sua recuperação. Os dados coletados no presente estudo podem auxiliar no desenvolvimento de intervenções complementares a tratamentos atualmente disponíveis, que enfoquem de forma mais específica fatores modificáveis que impactam influenciam diferentes aspectos da funcionalidade, conferindo maior especificidade às intervenções.

Referências

- Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P., Goodall, J., & Hetrick, S. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain and Behavior*, 6(10). <https://doi.org/10.1002/brb3.527>
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F. F., Vieta, E., Bonnín, C. del M., Ayuso-Mateos, J. L., ... Vega, P. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 386–398. <https://doi.org/10.1111/acps.12535>
- Andersen, C. M., & Bro, R. (2010). Variable selection in regression-a tutorial. *Journal of Chemometrics*, 24(11–12), 728–737. <https://doi.org/10.1002/cem.1360>
- Aparicio, A., Santos, J. L., Jiménez-López, E., Bagney, A., Rodríguez-Jiménez, R., & Sánchez-Morla, E. M. (2017). Emotion processing and psychosocial functioning in euthymic bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 339–350. <https://doi.org/10.1111/acps.12706>
- Bartlett, M. S. (1951). The Effect of Standardization on a χ^2 Approximation in Factor Analysis. *Biometrika*, 38(3/4), 337. <https://doi.org/10.2307/2332580>
- Berkol, T., İslam, S., Kırılı, E., Pınarbaşı, R., & Özyıldırım, İ. (2016). Suicide attempts and clinical features of bipolar patients. *Saudi Medical Journal*, 37(6), 662–667. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.6.12776>
- Bersani, F. S., Minichino, A., Fattapposta, F., Mannarelli, D., Pauletti, C., Imperatori, C., ... Chiaie, R. D. (2015). P300 component in euthymic patients with bipolar disorder type I, bipolar disorder type II and healthy controls: A preliminary event-related potential study. *NeuroReport*, 26(4), 206–210. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000329>
- Blanco, C., Compton, W. M., Saha, T. D., Goldstein, B. I., Ruan, W. J., Huang, B., & Grant, B. F. (2017). Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>
- Bonnín, C. del M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B. L., Sole, B., Gonzalez-Pinto, A., ... Martinez-Aran, A. (2016). Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-

- up of neurocognitive and functional outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 208(1), 87–93. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162123>
- Bradley, A. J., Anderson, K. N., Gallagher, P., & McAllister-Williams, R. H. (2019). The association between sleep and cognitive abnormalities in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S0033291718004038>
- Branco, L. D., Cotrena, C., Ponsoni, A., Salvador-Silva, R., Vasconcellos, S. J. L., & Fonseca, R. P. (2018). Identification and Perceived Intensity of Facial Expressions of Emotion in Bipolar Disorder and Major Depression. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(4), 491–501. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx080>
- Bredemeier, K., Warren, S. L., Berenbaum, H., Miller, G. A., & Heller, W. (2016). Executive function deficits associated with current and past major depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 204, 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.070>
- Burdick, K. E., Goldberg, T. E., Cornblatt, B. a, Keefe, R. S., Gopin, C. B., Derosse, P., ... Malhotra, A. K. (2011). The MATRICS consensus cognitive battery in patients with bipolar I disorder. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1587–1592. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.36>
- Chen, P.-H., Chang, C.-K., Chiang, S.-J., Lin, Y.-K., Tsai, S.-Y., & Huang, S.-H. (2017). Diabetes mellitus and first episode mania associated with cardiovascular diseases in patients with older-age bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 249, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.004>
- Correll, C. U., Ng-Mak, D. S., Stafkey-Mailey, D., Farrelly, E., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2017). Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Annals of General Psychiatry*, 16(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0133-7>
- Cotrena, C., Branco, L. D., Kochhann, R., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Research*, 241, 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.102>

- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>
- Cotrena, C., Damiani Branco, L., Ponsoni, A., Milman Shansis, F., Kochhann, R., & Paz Fonseca, R. (2017). The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 252, 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.011>
- De la Fuente-Tomás, L., Sierra, P., Sanchez-Autet, M., García-Blanco, A., Safont, G., Arranz, B., & García-Portilla, M. P. (2018). Sleep disturbances, functioning, and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 269, 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.104>
- Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V., Frampton, C. M., ... Porter, R. J. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(3), 260–274. <https://doi.org/10.1111/bdi.12602>
- Dziuban, C. D., & Shirkey, E. C. (1974). When is a correlation matrix appropriate for factor analysis? Some decision rules. *Psychological Bulletin*, 81(6), 358–361. <https://doi.org/10.1037/h0036316>
- Esan, O., Osunbote, C., Oladele, O., Fakunle, S., Ehindero, C., & Fountoulakis, K. N. (2017). Bipolar I disorder in remission vs. schizophrenia in remission: Is there a difference in burden? *Comprehensive Psychiatry*, 72, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.10.009>
- Ferrari, A. J., Stockings, E., Khoo, J.-P., Erskine, H. E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*, 18(5), 440–450. <https://doi.org/10.1111/bdi.12423>
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., & Portella, M. J. (2015). The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in

- bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 214–222.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>
- Gitlin, M. J., & Miklowitz, D. J. (2017). The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 209, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021>
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnín, C. del M., ... Martinez-Aran, A. (2017). High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*, 208, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>
- Hooper, D., Coughlan, J., & Mullen, M. R. (2008). Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*, 6(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.036>
- Hower, H., Lee, E. J., Jones, R. N., Birmaher, B., Strober, M., Goldstein, B. I., ... Yen, S. (2019). Predictors of longitudinal psychosocial functioning in bipolar youth transitioning to adults. *Journal of Affective Disorders*, 246, 578–585. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.108>
- Hu, L., y Bentler, P. M. (1995). *Evaluating model fit. Structural equation modelling: concepts, issues and applications*. Sage Publications, Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385148-2.00007-0>
- Huizinga, M., Baeyens, D., & Burack, J. A. (2018). Editorial: Executive Function and Education. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01357>
- Izci, F., Fınikli, E., Zincir, S., Bozkurt Zincir, S., & Iris Koc, M. (2016). The differences in temperament–character traits, suicide attempts, impulsivity, and functionality levels of patients with bipolar disorder I and II. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 177. <https://doi.org/10.2147/NDT.S90596>
- J., S.-M., C.M., B., A., G.-P., B.L., A., B., S., V., B.-M., ... C., T. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: Sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/acps.12894>
- Janiri, D., Sani, G., Danese, E., Simonetti, A., Ambrosi, E., Angeletti, G., ... Spalletta, G. (2015). Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type i and

- type II. *Journal of Affective Disorders*, 175, 92–97.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.055>
- Jorgensen, T. D., Pornprasertmanit, S., Schoemann, A. M., & Rosseel, Y. (2018). semTools: Useful tools for structural equation modeling. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=semTools>
- Khandaker, G. M., Stochl, J., Zammit, S., Goodyer, I., Lewis, G., & Jones, P. B. (2018). Childhood inflammatory markers and intelligence as predictors of subsequent persistent depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *Psychological Medicine*, 48(9), 1514–1522. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003038>
- Kuo, S. S., Almasy, L., Gur, R. C., Prasad, K., Roalf, D. R., Gur, R. E., ... Pogue-Geile, M. F. (2018). Cognition and community functioning in schizophrenia: The nature of the relationship. *Journal of Abnormal Psychology*, 127(2), 216–227. <https://doi.org/10.1037/abn0000326>
- Leles da Costa Dias, F., Teixeira, A. L., Cerqueira Guimarães, H., Borges Santos, A. P., Rios Fonseca Ritter, S., Barbosa Machado, J. C., ... Caramelli, P. (2019). Prevalence of late-life depression and its correlates in a community-dwelling low-educated population aged 75+ years: The Pietà study. *Journal of Affective Disorders*, 242, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.012>
- Leritz, E., Bean, J., Ferland, T., McGlinchey, R., & Milberg, W. (2018). POOR SLEEP AND REDUCED MOBILITY ARE RISK FACTORS FOR COGNITIVE DECLINE IN METABOLIC SYNDROME. *Innovation in Aging*, 2(suppl_1), 634–634. <https://doi.org/10.1093/geroni/igy023.2365>
- Malhotra, N., Kulhara, P., Chakrabarti, S., & Grover, S. (2016). Lifestyle related factors & impact of metabolic syndrome on quality of life, level of functioning & self-esteem in patients with bipolar disorder & schizophrenia. *Indian Journal of Medical Research*, 143(4), 434. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.184284>
- Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509>

- Marotta, A., Delle Chiaie, R., Bernabei, L., Grasso, R., Biondi, M., & Casagrande, M. (2018). Investigating gaze processing in euthymic bipolar disorder: Impaired ability to infer mental state and intention, but preservation of social attentional orienting. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), 71(10), 2041–2051. <https://doi.org/10.1177/1747021817737769>
- Miyake, Y., Eguchi, E., Ito, H., Nakamura, K., Ito, T., Nagaoka, K., ... Ogino, K. (2018). Association between Occupational Dysfunction and Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Japanese Adults in a Cross-Sectional Study: Ibara Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph15112575>
- Moreira, F. P., Jansen, K., Cardoso, T. de A., Mondin, T. C., Magalhães, P. V. da S., Kapczinski, F., ... Wiener, C. D. (2017). Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>
- Murru, A., Pacchiarotti, I., Verdolini, N., Reinares, M., Torrent, C., Geoffroy, P.-A., ... Samalin, L. (2018). Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 749–755. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0811-0>
- Nunes, C. S., Maes, M., Roomruangwong, C., Moraes, J. B., Bonifacio, K. L., Vargas, H. O., ... Nunes, S. O. V. (2018). Lowered quality of life in mood disorders is associated with increased neuro-oxidative stress and basal thyroid-stimulating hormone levels and use of anticonvulsant mood stabilizers. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 24(4), 869–878. <https://doi.org/10.1111/jep.12918>
- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Pester, B., McInnis, M. G., Langenecker, S. A., & Ryan, K. A. (2017). Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1296935>
- Ospina, L. H., Nitzburg, G. C., Shanahan, M., Perez-Rodriguez, M. M., Larsen, E., Latifoglu, A., & Burdick, K. E. (2018). Social cognition moderates the relationship between

- neurocognition and community functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 235, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.013>
- Pallaskorpi, S., Suominen, K., Rosenström, T., Mantere, O., Arvilommi, P., Valtonen, H., ... Isometsä, E. (2019). Predominant polarity in bipolar I and II disorders: A five-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 246(39), 806–813. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.093>
- Patel, V. P., Walker, L. A., & Feinstein, A. (2018). Revisiting cognitive reserve and cognition in multiple sclerosis: A closer look at depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), 186–195. <https://doi.org/10.1177/1352458517692887>
- Phillips, C. (2017). Physical Activity Modulates Common Neuroplasticity Substrates in Major Depressive and Bipolar Disorder. *Neural Plasticity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7014146>
- Ponsoni, A., Branco, L. D., Cotrena, C., Shansis, F. M., Grassi-Oliveira, R., & Fonseca, R. P. (2018). Self-reported inhibition predicts history of suicide attempts in bipolar disorder and major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 82, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.01.011>
- Revelle, W. (2015). psych: Procedures for Personality and Psychological Research. Evanston, Illinois: Northwestern University.
- Rosa, A. R., Bonnín, C. del M., Vázquez, G. H., Reinares, M., Solé, B., Tabarés-Seisdedos, R., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *Journal of Affective Disorders*, 127(1–3), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.014>
- Rosseel, Y. (2014). lavaan: an R package for structural equation modeling. *Presentation: London School of Economics*, 48(2), 1–21. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>
- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A.-S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J.-M., ... Passerieux, C. (2017). Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *British Journal of Psychiatry*, 211(6), 381–387. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201335>
- Saffer, B. Y., & Klonsky, E. D. (2017). The Relationship of Self-reported Executive Functioning to Suicide Ideation and Attempts: Findings from a Large U.S.-based

- Online Sample. *Archives of Suicide Research*, 21(4), 577–594.
<https://doi.org/10.1080/13811118.2016.1211042>
- Saffer, B. Y., & Klonsky, E. D. (2018). Do neurocognitive abilities distinguish suicide attempters from suicide ideators? A systematic review of an emerging research area. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 25(1). <https://doi.org/10.1111/cpsp.12227>
- Salthouse, T. A. (2011). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychological Bulletin*, 137(5), 753–784. <https://doi.org/10.1037/a0023262>
- Saltychev, M., Mattie, R., McCormick, Z., & Laimi, K. (2017). Confirmatory factor analysis of 12-Item World Health Organization Disability Assessment Schedule in patients with musculoskeletal pain conditions. *Clinical Rehabilitation*, 31(5), 702–709. <https://doi.org/10.1177/0269215516652930>
- Samalin, L., Boyer, L., Murru, A., Pacchiarotti, I., Reinares, M., Bonnin, C. M., ... Vieta, E. (2017). Determinants of functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A structural equation modelling approach. *European Psychiatry*, 41, S77. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.246>
- Seelye, A., Thuras, P., Doane, B., Clason, C., VanVoorst, W., & Urošević, S. (2019). Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 246(December 2018), 595–602. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.076>
- Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., Kakuta, Y., Yuzuriha, T., Tanaka, N., ... Tamaoka, A. (2015). Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35(3), 245–253. <https://doi.org/10.1111/neup.12191>
- Silveira, C., Parpinelli, M. A., Pacagnella, R. C., Camargo, R. S. de, Costa, M. L., Zanardi, D. M., ... Andreucci, C. B. (2013). [Cross-cultural adaptation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) into Portuguese]. *Revista Da Associação Médica Brasileira* (1992), 59, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.005>
- Snethen, PhD, CTRS, G., & Vargas, PhD, CTRS, G. B. (2017). Pilot outcomes of an online physical activity intervention for individuals with serious mental illnesses. *American Journal of Recreation Therapy*, 16(1), 17. <https://doi.org/10.5055/ajrt.2017.0123>

- Strassnig, M., Kotov, R., Fochtmann, L., Kalin, M., Bromet, E. J., & Harvey, P. D. (2018). Associations of independent living and labor force participation with impairment indicators in schizophrenia and bipolar disorder at 20-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 197, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.009>
- Sylvia, L. G., Montana, R. E., Deckersbach, T., Thase, M. E., Tohen, M., Reilly-Harrington, N., ... Nierenberg, A. A. (2017). Poor quality of life and functioning in bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0078-4>
- Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., Lomastro, J., Smith, J. M., Chiappe, V., Martino, D. J., & Igoa, A. (2018). Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: Relationship with functional status. *Journal of Affective Disorders*, 228(November 2017), 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.015>
- Team, R. C. (2017). R: A language and environment for statistical computing. <http://www.R-Project.org/>. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.r-project.org/>
- Trotta, A., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(2), 381–394. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001512>
- Ustun, T. B., Kostanjsek, N., Catterji, S., & Rehm, J. (Eds.). (2010). *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*. Geneva: World Health Organization.
- Van Der Voort, T. Y. G., Van Meijel, B., Hoogendoorn, A. W., Goossens, P. J. J., Beekman, A. T. F., & Kupka, R. W. (2015). Collaborative care for patients with bipolar disorder: Effects on functioning and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 179, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.005>
- Van Rheenen, T. E., Meyer, D., & Rossell, S. L. (2014). Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 397–405. <https://doi.org/10.1111/acps.12295>
- Vinberg, M., Mikkelsen, R. L., Kirkegaard, T., Christensen, E. M., & Kessing, L. V. (2017). Differences in clinical presentation between bipolar I and II disorders in the early stages

- of bipolar disorder: A naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 208, 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.031>
- Vlad, M., Raucher-Chéné, D., Henry, A., & Kaladjian, A. (2018). Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? *European Psychiatry*, 52, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.002>
- Wardlaw, J. M., Allerhand, M., Eadie, E., Thomas, A., Corley, J., Pattie, A., ... Deary, I. J. (2017). Carotid disease at age 73 and cognitive change from age 70 to 76 years: A longitudinal cohort study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(8), 3042–3052. <https://doi.org/10.1177/0271678X16683693>
- Wechsler, D. (2002). *Memory Scale* (3rd ed.). San Antonio: Psychological Corporation.
- Wesley, M. S., Manjula, M., & Thirthalli, J. (2018). Interepisodic Functioning in Patients with Bipolar Disorder in Remission. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(1), 52–60. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_211_17
- Witthoft, M., Sander, N., Suss, H. M., & Wittmann, W. W. (2009). Adult age differences in inhibitory processes and their predictive validity for fluid intelligence. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 16(2), 133–163. <https://doi.org/10.1080/13825580802348554>
- Wongupparaj, P., Kumari, V., & Morris, R. G. (2015). Executive function processes mediate the impact of working memory impairment on intelligence in schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.06.001>
- Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., ... Chengappa, K. N. R. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, 12(4), 351–363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>
- Young, D., Ng, P. Y.-N., Cheng, D., & Hong, L. C. (2018). Effects of Physical Activity Intervention for Chinese People With Severe Mental Illness. *Research on Social Work Practice*, 104973151880490. <https://doi.org/10.1177/1049731518804900>
- Zaval, L., Li, Y., Johnson, E. J., & Weber, E. U. (2015). Complementary Contributions of Fluid and Crystallized Intelligence to Decision Making Across the Life Span. In *Aging and Decision Making* (pp. 149–168). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417148-0.00008-X>

Zimmermann, N., Cardoso, C. de O., Trentini, C. M., Grassi-Oliveira, R., & Fonseca, R.

P. (2015). Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(2), 120–127. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000006>

Zyto, S., Jabben, N., Schulte, P. F. J. J., Regeer, B. J., & Kupka, R. W. (2016). A pilot study of a combined group and individual functional remediation program for patients with bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 194, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.029>

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentro da perspectiva atual, cada vez mais influente e observada dentro da literatura, o estudo da cognição e da funcionalidade tornam-se desfechos importantes no estudo dos fatores envolvidos nos transtornos bipolares (TB) assim como nas terapêuticas elegíveis para tratamento. A presente tese de doutorado contribui de maneira significativa para o panorama das evidências atuais em relação ao impacto neurocognitivo observado em pacientes portadores de transtornos bipolares. A tese contribuiu, ainda, com o desenvolvimento de modelo explicativo, baseado em evidência, acerca do desempenho neurocognitivo no TBI e TBII com a inclusão de fatores importantes clínicos, demográficos e de RC sendo observada sua capacidade de predição, moderação e mediação tendo a cognição como desfecho. Os achados conferem a possibilidade de observação de um modelo que, ao mesmo tempo, baseia-se em análise estatística robusta. Da mesma forma, os mesmos procedimentos foram adotados para o estabelecimento de modelo baseado em evidência proposto tendo a funcionalidade como desfecho para os transtornos bipolares.

Os achados realizam importante contribuição uma vez que o desempenho cognitivo e impacto funcional do TB estão associados a diversos fatores clínicos, demográficos e de RC, como já apontado por diversos estudos comparativos ou transversais. No entanto, tais métodos não fornecem os meios necessários para o estudo de fatores clínicos, sociodemográficos, cognitivos e funcionais em toda a sua complexidade pela incapacidade de observação das possíveis moderações e mediações envolvidas entre essas variáveis. Desta forma, a presente tese de doutorado buscou responder a esses questionamentos da literatura atual ao investigar os fatores supracitados com métodos estatísticos robustos e delineamentos abrangentes conferindo à área modelos preditivos baseados em evidências.

O primeiro estudo empírico que compõe esta tese (Estudo 1) utilizou métodos de metanálise e metaregressão para analisar os dados de uma amostra ampla de pacientes, caracterizando com maior precisão e abrangência o desempenho executivo e mnemônico de portadores de TBI e TBII. O segundo estudo empírico (Estudo 2) adotou método de regressão linear para quantificar a influência relativa da RC a de outros fatores que influenciam as FE no TB (incluindo a idade, *status* socioeconômico, QI e gravidade de sintomas de humor). Já os últimos dois estudos utilizaram abordagem de equação estrutural para identificar preditores, mediadores e moderadores do desempenho executivo (Estudo 3) e funcional (Estudo 4) em portadores de TB resultando no estabelecimento dos modelos observados no presente trabalho.

Em síntese, o primeiro estudo forneceu um panorama amplo da literatura atual acerca do desempenho mnemônico e executivo de portadores de TBI e TBII. Após busca sistemática da literatura e implementação de métodos internacionalmente reconhecidos para a construção de metanálises, foi identificada amostra final de 126 estudos, com um total de 14402 participantes entre sujeitos controle, portadores de TBI e TBII. Análises de tamanho de efeito identificaram prejuízos moderados a graves em portadores de TBI quando comparados a sujeitos controle, em todas as funções cognitivas e mnemônicas analisadas. Portadores de TBII apresentaram pior desempenho do que sujeitos controle com tamanhos de efeito pequenos a médios. Diferenças pequenas, porém significativas, também foram encontradas em todas as funções com exceção do controle inibitório entre portadores de TBI e TBII. Análises de meta-regressão ressaltaram a influência da educação, escores de (hipo)mania e uso de lítio na magnitude das diferenças cognitivas entre sujeitos controle e portadores de TB. Por fim, a análise de tamanhos de efeito por medida neuropsicológica ressaltou a sensibilidade de instrumentos como o TMT B, Teste Hayling B, *Span* de Dígitos e Fluência Verbal Semântica na avaliação do prejuízo executivo no TBI e TBII.

Para o segundo estudo empírico, foi utilizada análise de regressão linear para estimar o papel preditivo de fatores clínicos e sociodemográficos na memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva. Modelos de regressão linear hierárquica indicaram que a frequência de leitura e escrita, QI e diagnóstico previram 38,1% da variância no controle inibitório. O diagnóstico e QI previram 24,9% da variância na memória de trabalho. A flexibilidade cognitiva apresentou apenas um preditor significativo: a frequência de leitura e escrita, que explicou 7.6% da variância nestes escores. Estes resultados sugerem que estimulação cognitiva rotineira contribui positivamente para o funcionamento executivo no TB, para além de fatores como a educação, idade, e até mesmo o diagnóstico e QI.

No terceiro estudo empírico, foi utilizada abordagem de equação estrutural por análise de caminhos para melhor caracterizar o impacto de fatores preditivos e mediadores de disfunção executiva em portadores de TB, incluindo fatores clínicos (diagnóstico, sintomas de humor, tentativas de suicídio, abuso/dependência de substâncias), sociodemográficos (idade, escolaridade) e de reserva cognitiva (QI, frequência de hábitos de leitura e escrita). Foi construído modelo de equação estrutural para prever os seguintes fatores executivos latentes: memória de trabalho, fluência verbal, controle inibitório e flexibilidade cognitiva. As variáveis com maior poder preditivo sobre cada uma das FE foram a idade dos participantes, seu

diagnóstico, sintomas depressivos e reserva cognitiva. A RC agiu como mediadora do impacto de fatores como a idade, diagnóstico, sintomas depressivos e tentativas de suicídio nas FE.

Por fim, no quarto estudo, foi utilizada abordagem estatística similar ao Estudo 3, porém com o intuito de investigar os preditores e mediadores da funcionalidade de portadores de TBI, TBII e sujeitos controles. Foram identificados dois fatores amplos de funcionalidade, referindo-se aos âmbitos instrumental e interpessoal, respectivamente. Ambos fatores latentes de funcionalidade foram previstos negativamente pelos sintomas depressivos, e positivamente pela RC. A funcionalidade interpessoal sofreu efeito negativo do TBI e histórico de transtornos por uso de substâncias. Já a funcionalidade instrumental foi influenciada negativamente pela presença de um TB.

Em conjunto, a tese permitiu uma análise abrangente do desempenho de portadores de TBI, TBII e sujeitos controle em componentes de FE e memória episódica. Através dos estudos propostos, foi possível construir modelos explicativos e preditivos para a relação entre o TB e a cognição, incluindo o papel de fatores clínicos, demográficos e de reserva cognitiva como mediadores e moderadores desta associação. O uso de métodos estatísticos distintos, porém igualmente robustos, contribuiu para a força dos resultados obtidos. Ao longo de todos os estudos, destacou-se o efeito protetivo da reserva cognitiva e fatores relacionados a ela nas FE e funcionalidade. Por outro lado, foi constatada a influência negativa de fatores como o diagnóstico de TB, alterações sintomáticas de humor e o fator envelhecimento como potencializadores da redução de capacidade cognitiva e funcional.

Os resultados dos estudos que compõem esta tese revelaram a complexidade da interação entre a cognição e demais variáveis clínicas, farmacológicas, funcionais no âmbito do TB. Estes achados contribuem para a compreensão da heterogeneidade de perfis cognitivos e funcionais nesta população, e auxiliam na identificação de focos para intervenções preventivas e tratamentos direcionados às FE e funcionalidade no TBI e TBII. A reserva cognitiva surgiu como importante preditor de todas as FE e âmbitos funcionais investigados, destacando seu potencial como meio de intervenção em transtornos mentais como o TB. Além de exercer efeito direto na cognição, a reserva cognitiva agiu como mediadora dos efeitos de demais variáveis clínicas, como o histórico de tentativas de suicídio e o diagnóstico dos pacientes.

A caracterização destas relações foi possível pelo uso de métodos estatísticos robustos e abrangentes, que através de métodos de equação estrutural, forneceram análise do efeito simultâneo de diversos preditores, mediadores e moderadores da cognição e funcionalidade. Este método aproxima-se da realidade clínica, pois não considera variáveis de maneira isolada, e investiga-as de maneira conjunta, da forma como ocorrem no contexto naturalístico. Tais métodos ilustram a intersecção entre uma abordagem naturalística e clinicamente relevante, e o rigor estatístico. A construção destes modelos é um passo importante para o desenvolvimento de intervenções baseadas em evidências para o TB, que se mostrem mais eficazes para os desfechos almejados. Espera-se que o uso de métodos como aqueles empregados no presente estudo torne-se cada vez mais frequente, e sirva como base para novas intervenções baseadas em evidências para a cognição e funcionalidade no TB. Estes métodos podem vir a complementar intervenções atualmente disponíveis, permitindo que a eficácia alcançada em termos de controle de sintomas e remissão clínica seja também alcançada no âmbito da cognição e recuperação funcional.

Ainda, para além de terapêuticas para os prejuízos neurocognitivos observados no TB, os achados da presente tese oferecem base para orientações e cuidados para estes pacientes com intuito da realização de profilaxia facilmente empregável em programas de saúde pública. Dentre estas orientações, destacam-se a importância de mudanças de estilo de vida, maior contato com atividades de leitura e escrita, incentivo à educação, acesso ao ensino e promoção de atividades culturais ao longo da vida. A inclusão de perguntas específicas sobre desempenho cognitivo de pacientes com TB, mesmo no contexto de acompanhamento de saúde da família, também é essencial. Assim como, a investigação de possíveis dificuldades em atividades escolares/acadêmicas, laborais e do dia a dia, pode oferecer focos de intervenção. Todas as indicações e cuidados citadas, seriam importantes focos de acompanhamento, profilaxia e intervenção para esta população. Ademais, tais orientações aumentariam a abrangência e eficácia da atenção básica destes pacientes, uma vez que a redução de desempenho cognitivo, evasão escolar ou desistência acadêmica, demissão ou afastamento do trabalho, dificuldades em relacionamentos, entre outros, são frequentemente enfrentados nos TB's. Conforme evidenciado na presente tese, estes prejuízos relacionam-se ou são em significativa parte explicados por prejuízos em componentes de FE e baixa reserva cognitiva, representando importante potencial das intervenções supracitadas para melhora dos desfechos apresentados por estes pacientes.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes portadores de transtorno do humor

Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes portadores de transtornos do humor



Autorização para participação de um projeto de pesquisa

Nome do estudo: Interface entre neuropsicologia e psicopatologia: em busca de perfis clínicos de processamento de funções executivas na depressão e no transtorno bipolar.

Instituições: Hospital Psiquiátrico São Pedro e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Pesquisadores responsáveis: Dra. Rochele Paz Fonseca, Dr. Flávio Milman Shansis e doutorando Charles Cotrena.

Telefone para contato: Dra. Rochele Paz Fonseca – 3020-3500, ramal 7742

Nome do participante: _____

Protocolo N°: _____

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre a neuropsicologia dos quadros de humor, ou seja, sobre funções cerebrais e sua relação com depressão e transtorno bipolar. Abaixo, você receberá informações sobre os objetivos do estudo, os procedimentos que serão realizados, e seus direitos como participante.

1. Objetivo do estudo

Esta pesquisa buscará investigar algumas funções do cérebro, ou funções cognitivas, como a capacidade de organização, gerenciamento, tomada de decisão, assim como outras habilidades mentais relacionadas a comportamentos orientados a objetivos em pacientes portadores de transtornos do humor, como a depressão ou o transtorno do humor bipolar. O desempenho destes pacientes será comparado ao de indivíduos sem transtornos do humor para identificar as

funções cerebrais mais fortes e as menos preservadas, auxiliando na avaliação e no tratamento de pacientes com transtornos do humor.

2. Explicação dos procedimentos

Serão selecionados participantes que sejam portadores de transtornos do humor e que não tenham participado de programas de tratamento neuropsicológico. Serão ainda requisitadas algumas informações de familiares, se necessário, para complementação dos dados da avaliação realizada.

O(A) senhor(a) será convidado a responder a questionários e realizar tarefas de avaliação das funções do cérebro mencionadas acima. Estas atividades envolvem utilização de lápis e papel, gravação de algumas tarefas em equipamento de áudio para transcrição com total sigilo, e uso de computador. A avaliação incluirá até dois encontros de aproximadamente 1 hora e 30 minutos de duração cada, que serão realizados no Hospital Psiquiátrico São Pedro ou no Serviço de Atendimento e Pesquisa em Psicologia (SAPP), sem qualquer custo, exceto o valor da passagem para os deslocamentos até o hospital. Sua participação é completamente voluntária e o(a) senhor(a) tem o direito de desistir da avaliação caso desejar, em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o tratamento que vem recebendo do Hospital Psiquiátrico São Pedro. Alguns meses após esta avaliação, o(a) senhor(a) poderá ser convidado a participar de uma nova entrevista, na qual realizará as mesmas atividades de avaliação, pelo mesmo número de sessões, e envolvendo os mesmos equipamentos.

3. Possíveis riscos e desconfortos

Os possíveis desconfortos deste estudo poderão ser o tempo de avaliação ou o deslocamento até o local de avaliação. Caso alterações sejam encontradas em algumas de suas funções cognitivas cerebrais, você e sua família serão orientados e encaminhados para atendimento quando necessário.

4. Direito de desistência

O(A) senhor(a) pode desistir a qualquer momento de participar do estudo, não havendo qualquer consequência aos tratamentos oferecidos por este hospital por causa desta decisão.

5. Sigilo

As informações que forem fornecidas nesta pesquisa poderão ser divulgadas em trabalhos com fins científicos, preservando-se o anonimato dos participantes.

6. Consentimento

Declaro que tive oportunidade de fazer perguntas adicionais esclarecendo dúvidas. Declaro que ficou clara a garantia de atendimento no caso de qualquer dificuldade observada na pesquisa, e que para qualquer informação estou ciente que devo contatar o pesquisador Dra. Rochele Paz Fonseca pelo telefone (51)30203500, ramal 7742, ou ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no telefone 33203345. Este comitê funciona de segundas a sextas-feiras das 8h às 12h e das 13h35 às 17h. Desta forma, aceito participar voluntariamente desse estudo.

Porto Alegre, ____ de _____ de 201____.

Assinatura do paciente

Nome:

RG:

Assinatura do familiar

Nome:

RG:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador

Nome:

RG:

Data: ____/____/____

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes portadores de transtorno do humor

Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes saudáveis



Autorização para participação de um projeto de pesquisa

Nome do estudo: Interface entre neuropsicologia e psicopatologia: em busca de perfis clínicos de processamento de funções executivas na depressão e no transtorno bipolar.

Instituições: Hospital Psiquiátrico São Pedro e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Pesquisadores responsáveis: Dra. Rochele Paz Fonseca, Dr. Flávio Milman Shansis e doutorando Charles Cotrena.

Telefone para contato: Dra. Rochele Paz Fonseca – 3020-3500, ramal 7742

Nome do participante: _____

Protocolo N°: _____

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre a neuropsicologia dos quadros de humor, ou seja, sobre funções cerebrais e sua relação com depressão e transtorno bipolar. Abaixo, você receberá informações sobre os objetivos do estudo, os procedimentos que serão realizados, e seus direitos como participante.

1. Objetivo do estudo

Esta pesquisa buscará investigar algumas funções do cérebro, ou funções cognitivas, como a capacidade de organização, gerenciamento, tomada de decisão, assim como outras habilidades mentais relacionadas a comportamentos orientados a objetivos em pacientes portadores de transtornos do humor, como a depressão ou o transtorno do humor bipolar. O desempenho destes pacientes será comparado ao de indivíduos sem transtornos do humor para identificar as

funções cerebrais mais fortes e as menos preservadas, auxiliando na avaliação e no tratamento de pacientes com transtornos do humor.

2. Explicação dos procedimentos

O(A) senhor(a) será convidado a responder a questionários e realizar tarefas de avaliação das funções do cérebro mencionadas acima. Estas atividades envolvem utilização de lápis e papel, gravação de algumas tarefas em equipamento de áudio para transcrição com total sigilo, e uso de computador. A avaliação incluirá até dois encontros de aproximadamente 1 hora e 30 minutos de duração cada, que serão realizados no Serviço de Atendimento e Pesquisa em Psicologia (SAPP), sem qualquer custo, exceto o valor da passagem para os deslocamentos até o local de avaliação. Sua participação é completamente voluntária e o(a) senhor(a) tem o direito de desistir da avaliação caso desejar, em qualquer momento, sem sofrer qualquer prejuízo. Alguns meses após esta avaliação, o(a) senhor(a) poderá ser convidado a participar de uma nova entrevista, na qual realizará as mesmas atividades, pelo mesmo número de sessões, e envolvendo os mesmos equipamentos.

3. Possíveis riscos e desconfortos

Os possíveis desconfortos deste estudo poderão ser o tempo de avaliação ou o deslocamento até o local de avaliação. Caso alterações sejam encontradas em algumas de suas funções cognitivas cerebrais, você e sua família serão orientados e encaminhados para atendimento quando necessário.

4. Direito de desistência

O(A) senhor(a) pode desistir a qualquer momento de participar do estudo, não havendo qualquer consequência aos tratamentos oferecidos por este hospital por causa desta decisão.

5. Sigilo

As informações que forem fornecidas nesta pesquisa poderão ser divulgadas em trabalhos com fins científicos, preservando-se o anonimato dos participantes.

6. Consentimento

Declaro que tive oportunidade de fazer perguntas adicionais esclarecendo dúvidas. Declaro que ficou clara a garantia de atendimento no caso de qualquer dificuldade observada na pesquisa, e que para qualquer informação estou ciente que devo contatar o pesquisador Dra. Rochele Paz Fonseca pelo telefone (51)30203500, ramal 7742, ou ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no telefone 33203345. Este comitê

funciona de segundas a sextas-feiras das 8h às 12h e das 13h35 às 17h. Desta forma, aceito participar voluntariamente desse estudo.

Porto Alegre, ____ de _____ de 201____.

Assinatura do participante

Nome:

RG:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

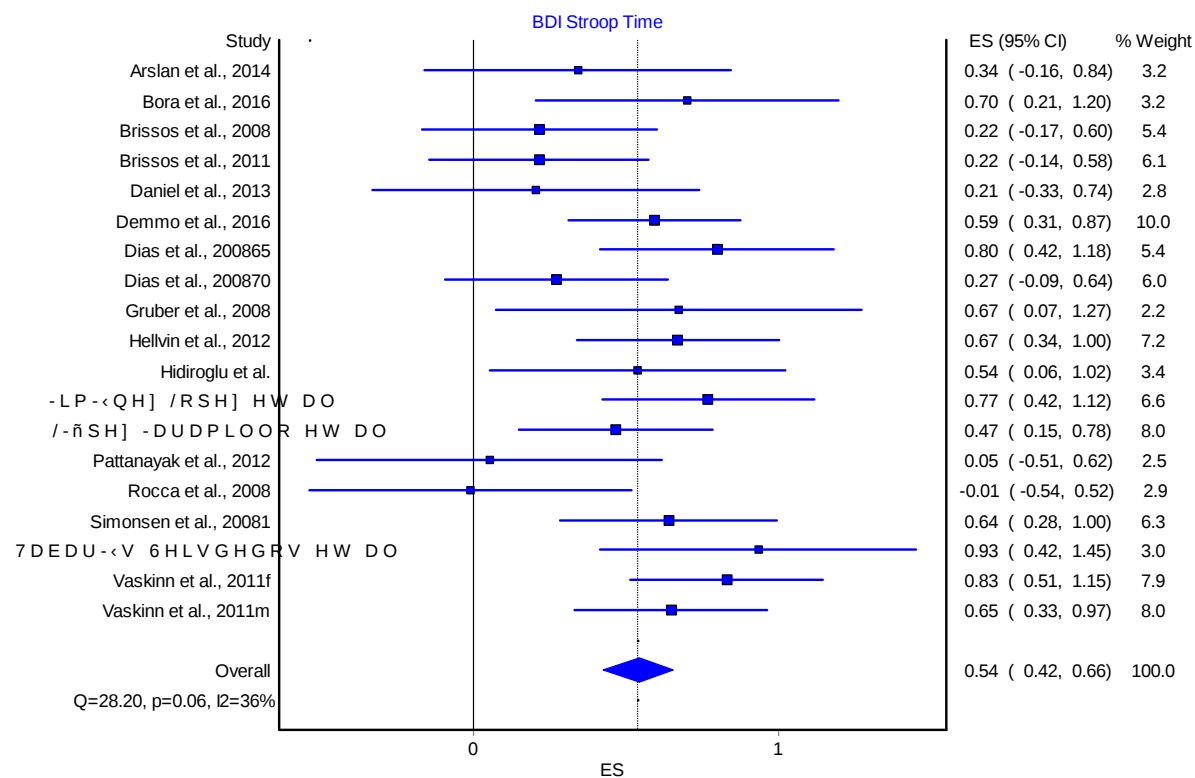
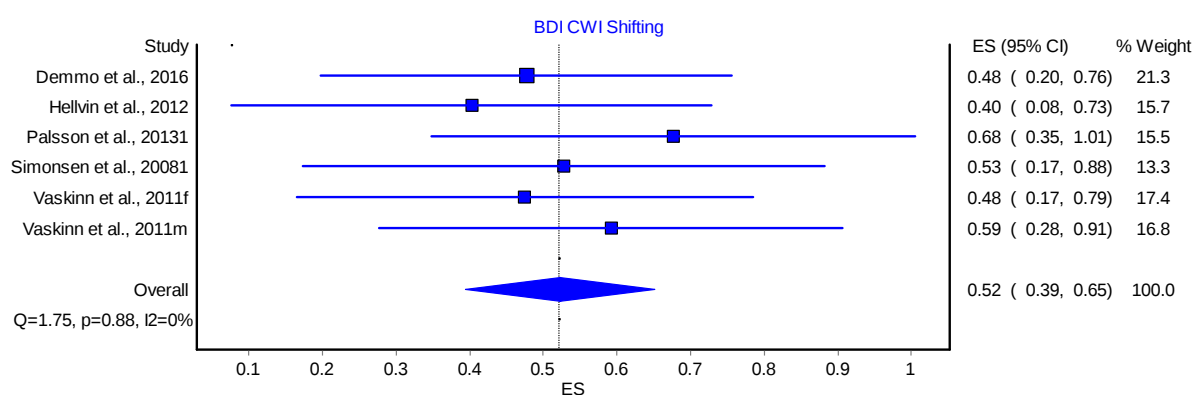
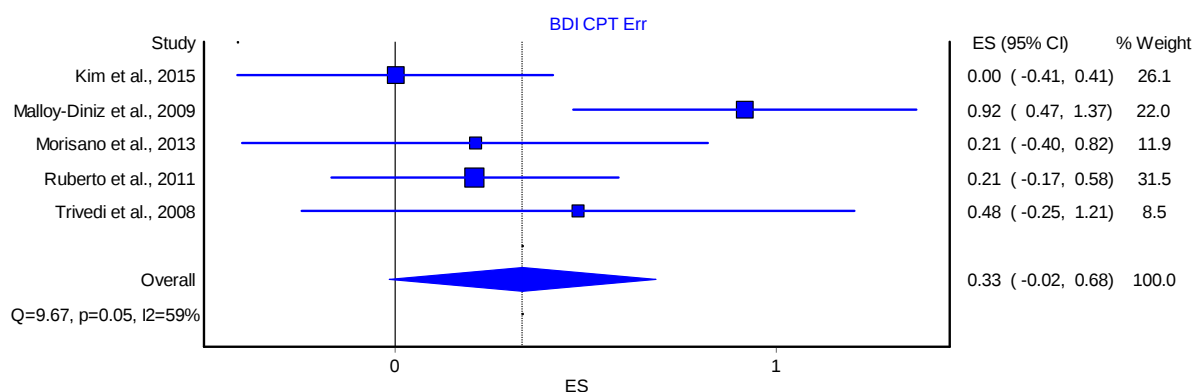
Assinatura do pesquisador

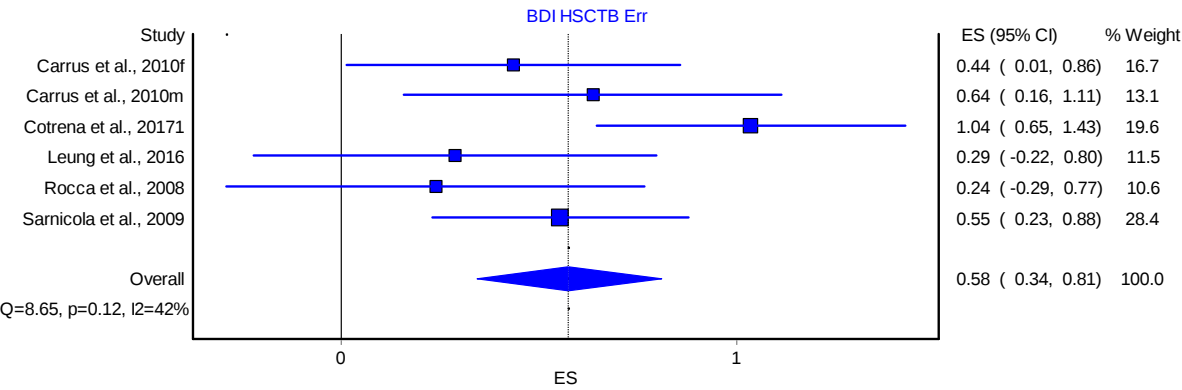
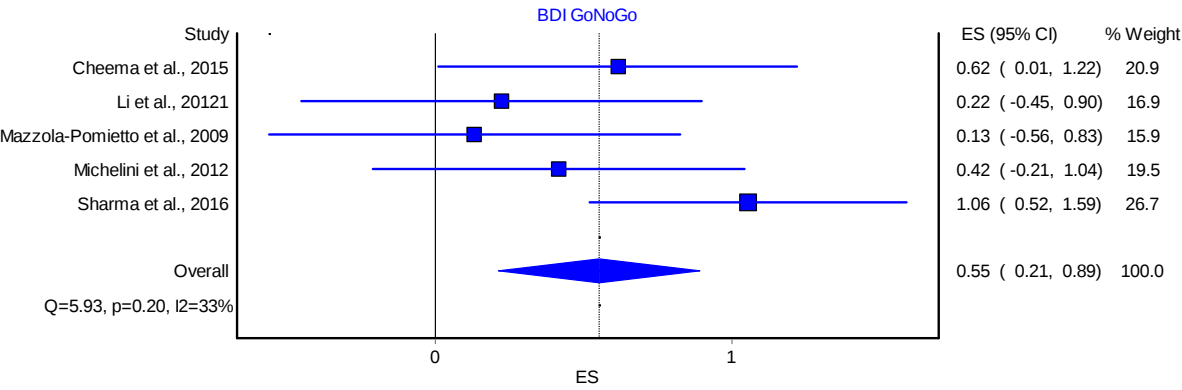
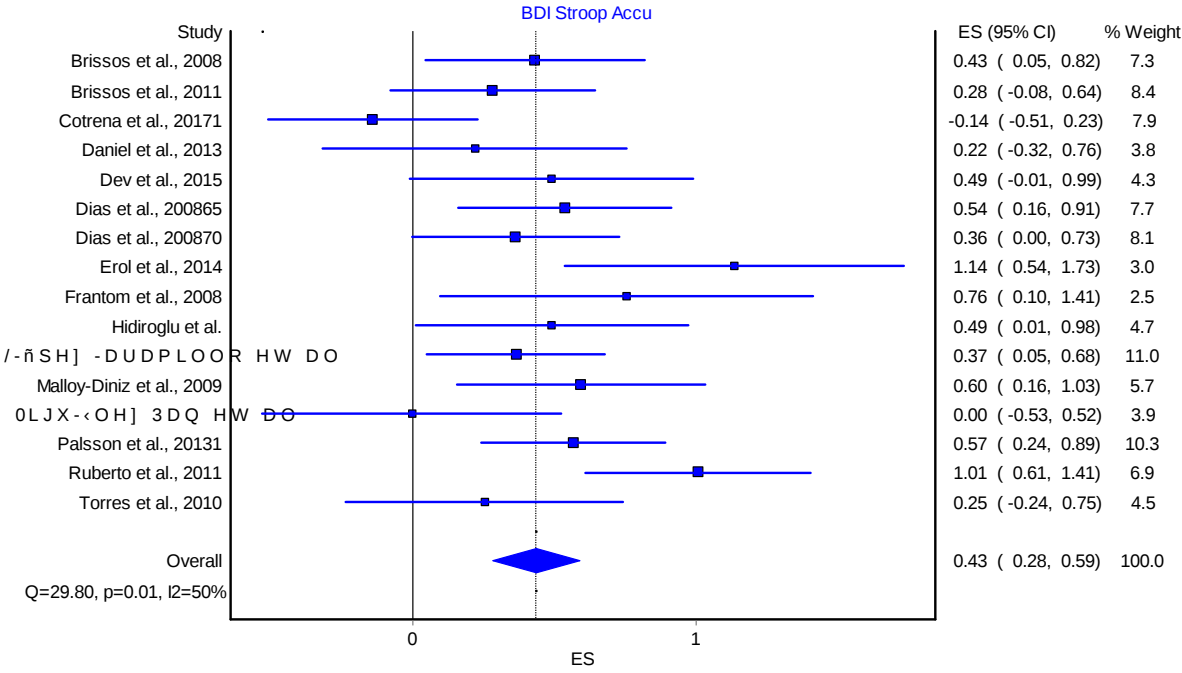
Nome:

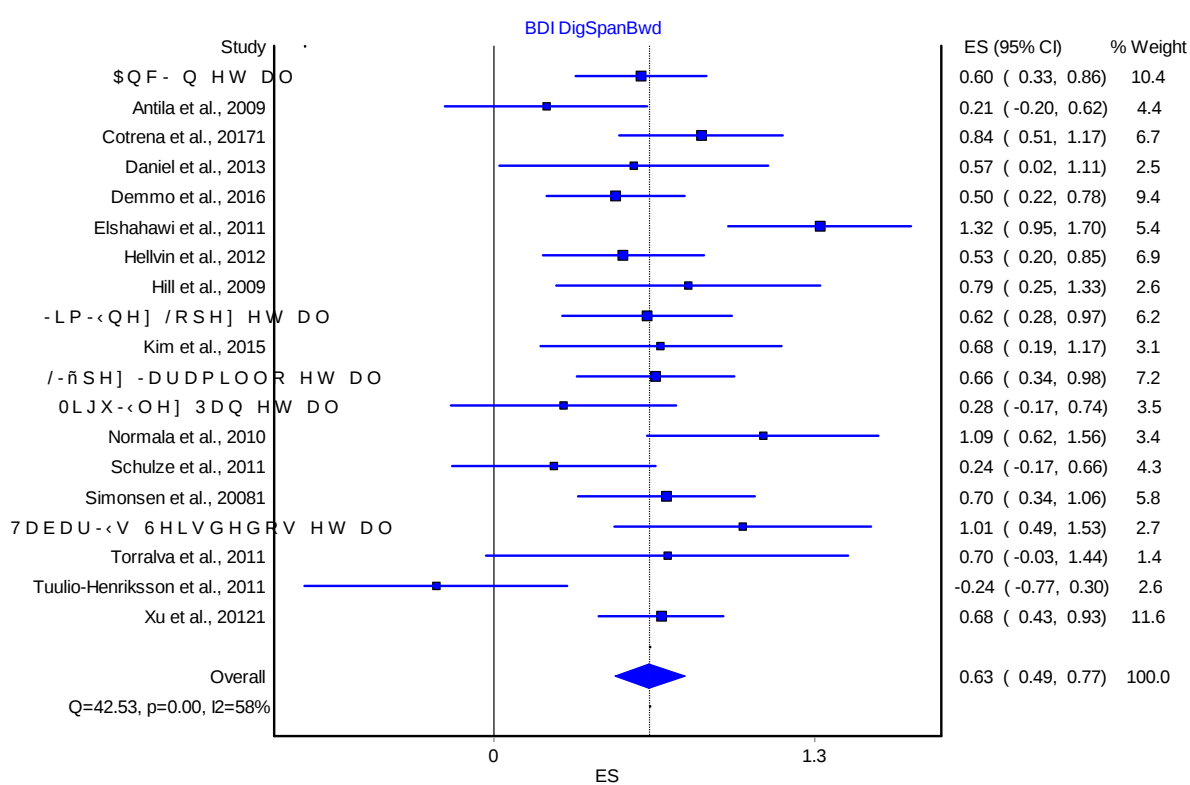
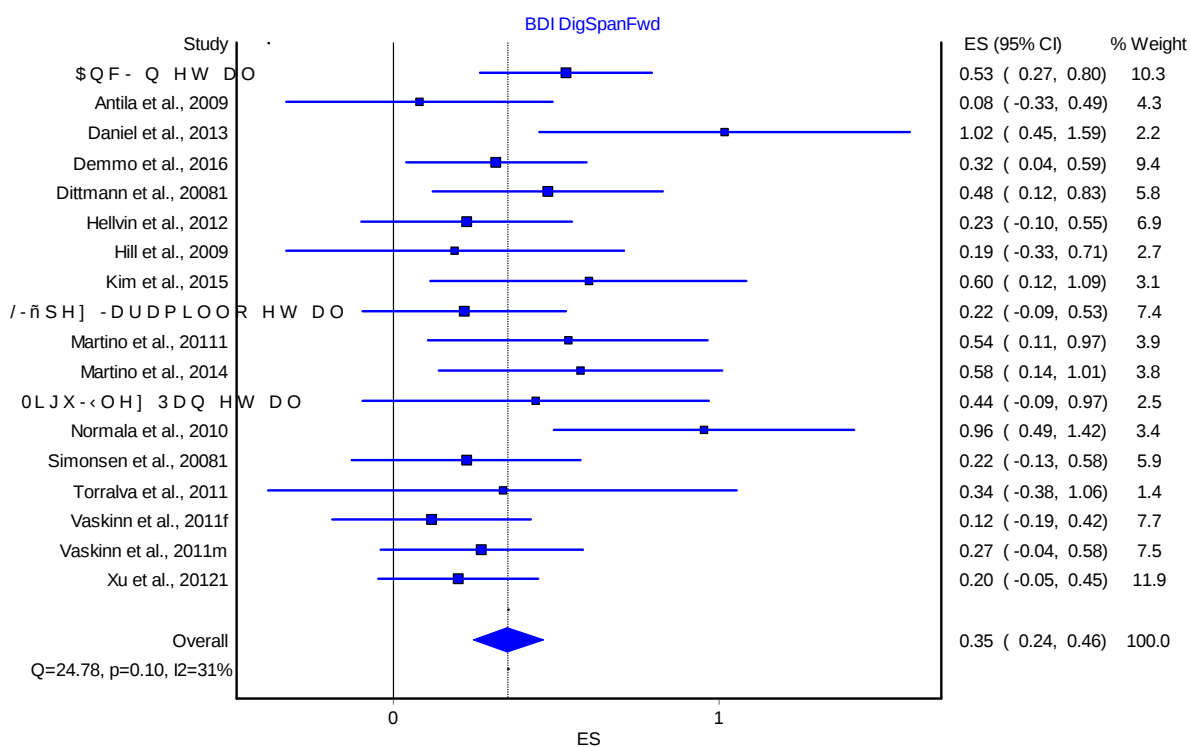
RG:

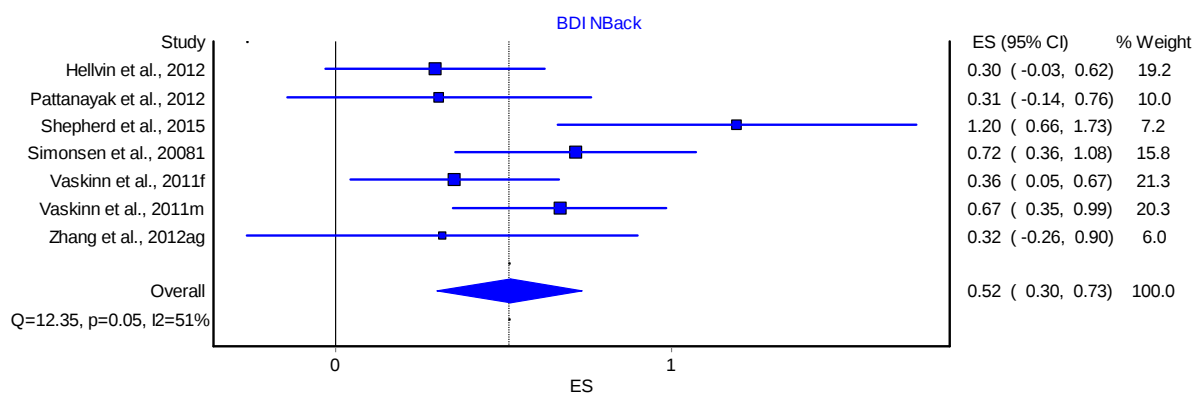
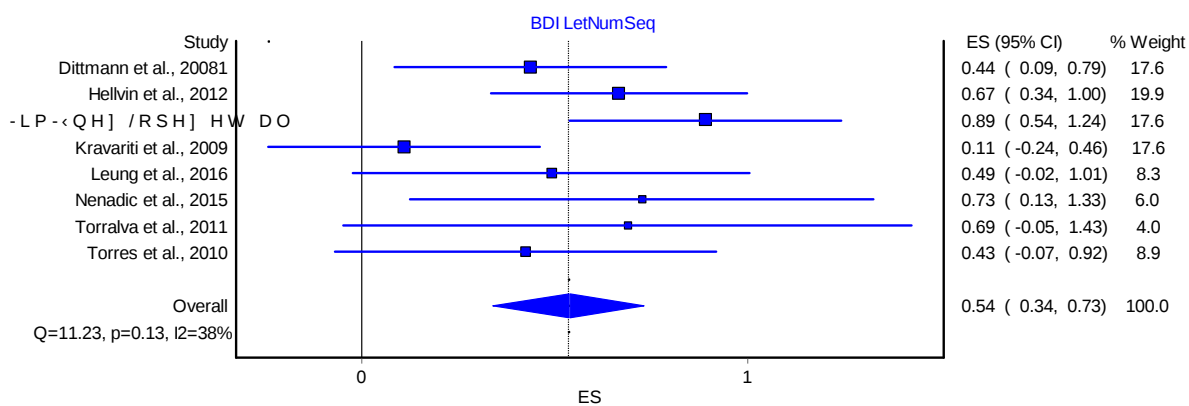
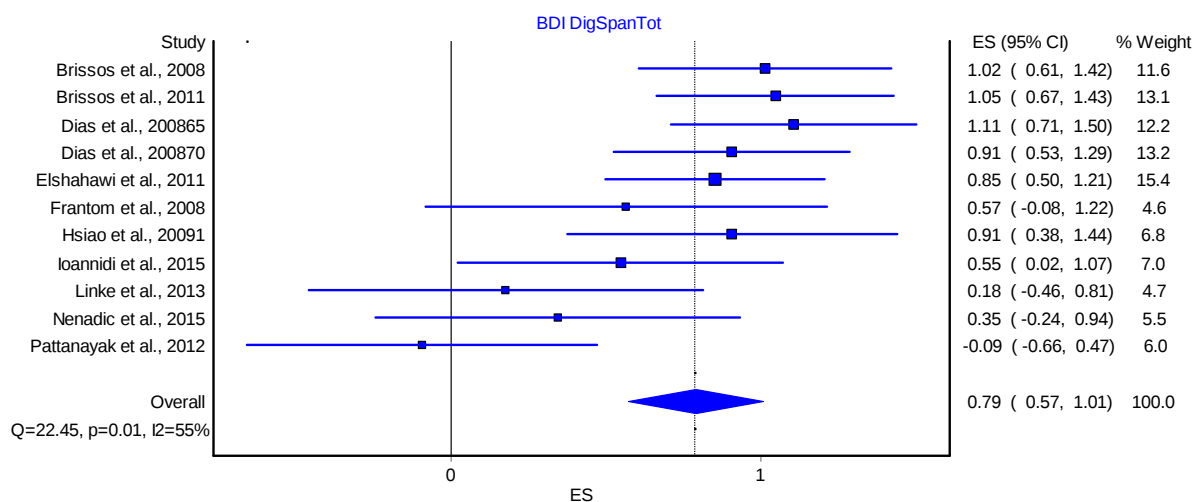
Data: ____/____/____

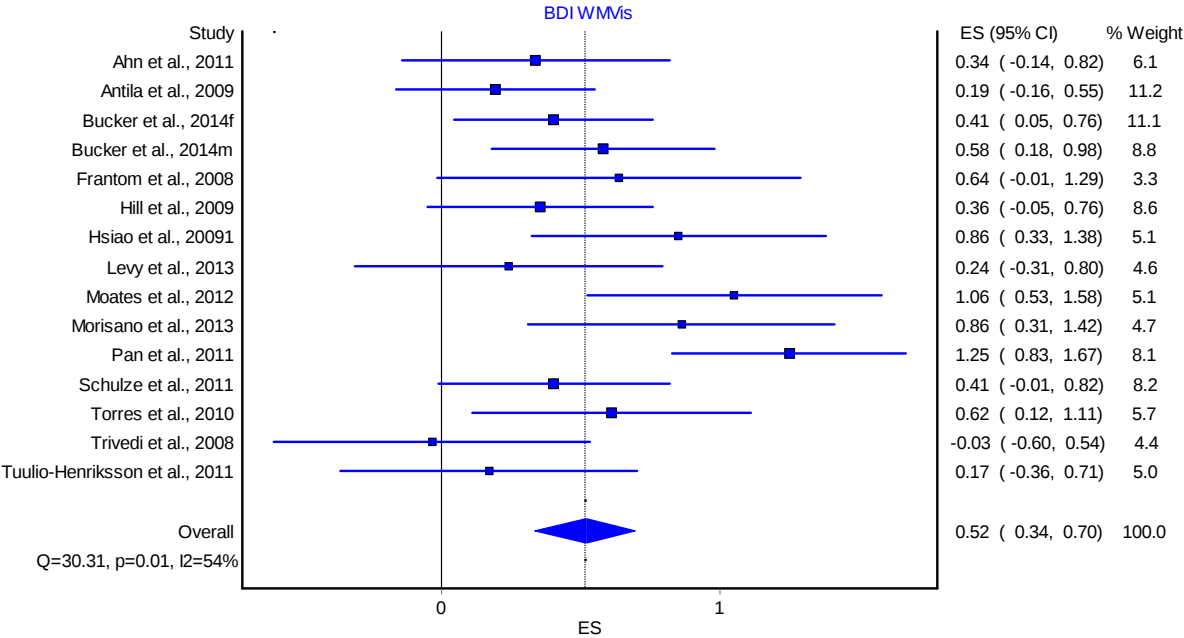
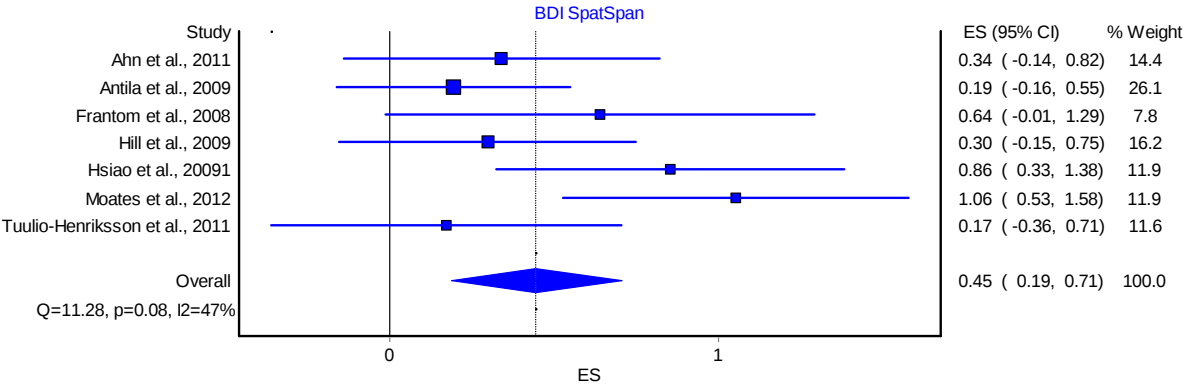
ANEXO C – Forest plots por variável neuropsicológica, derivados do Estudo 1

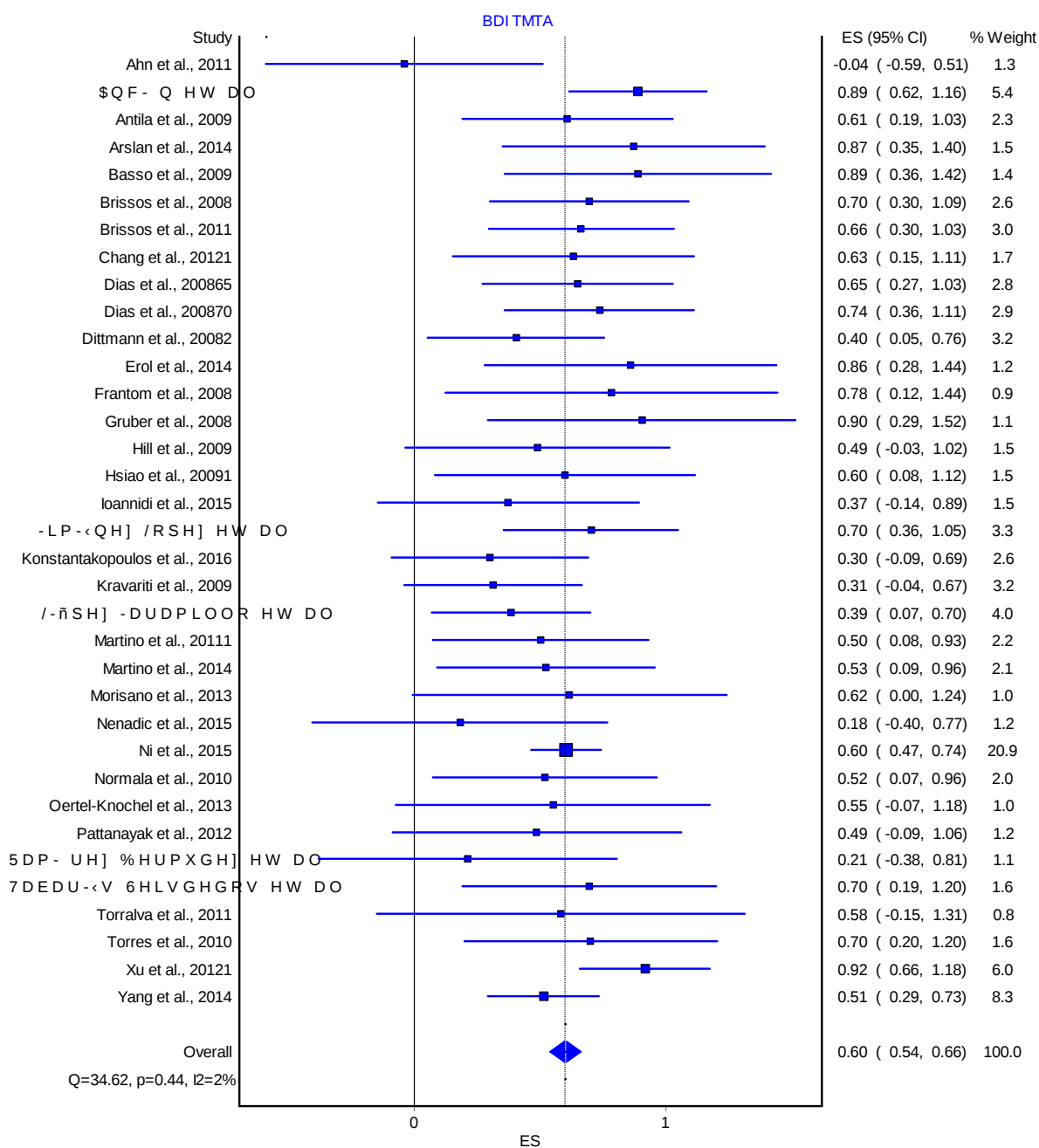


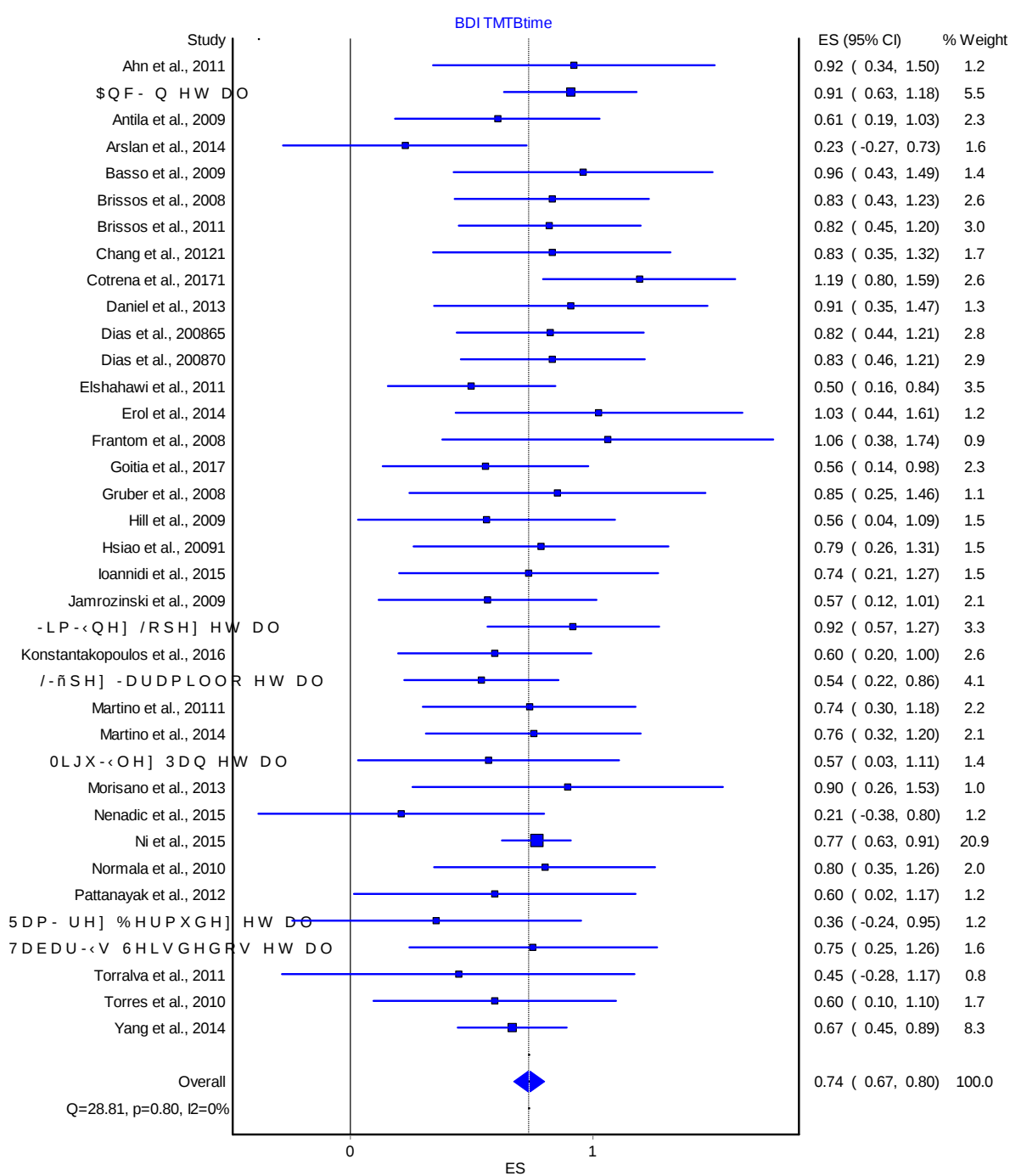


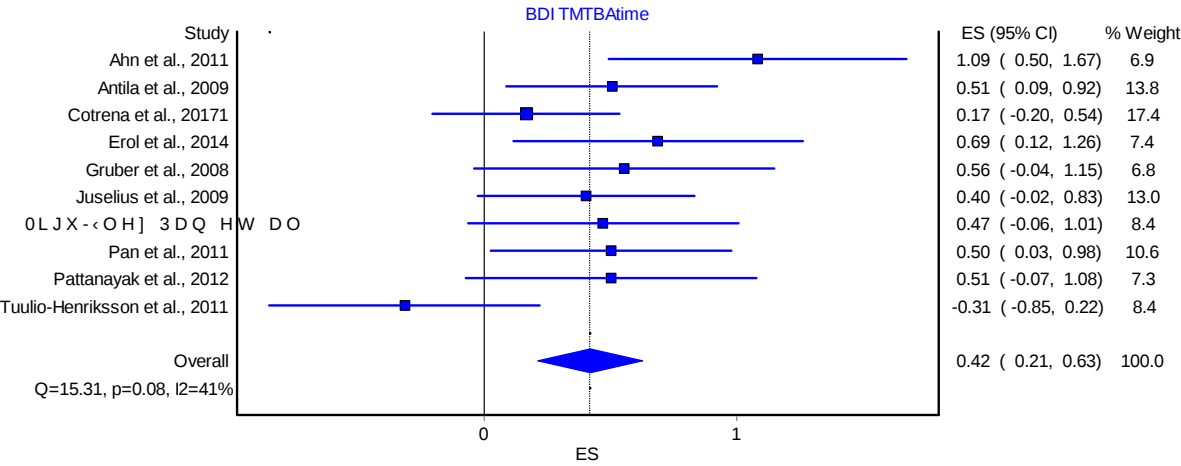




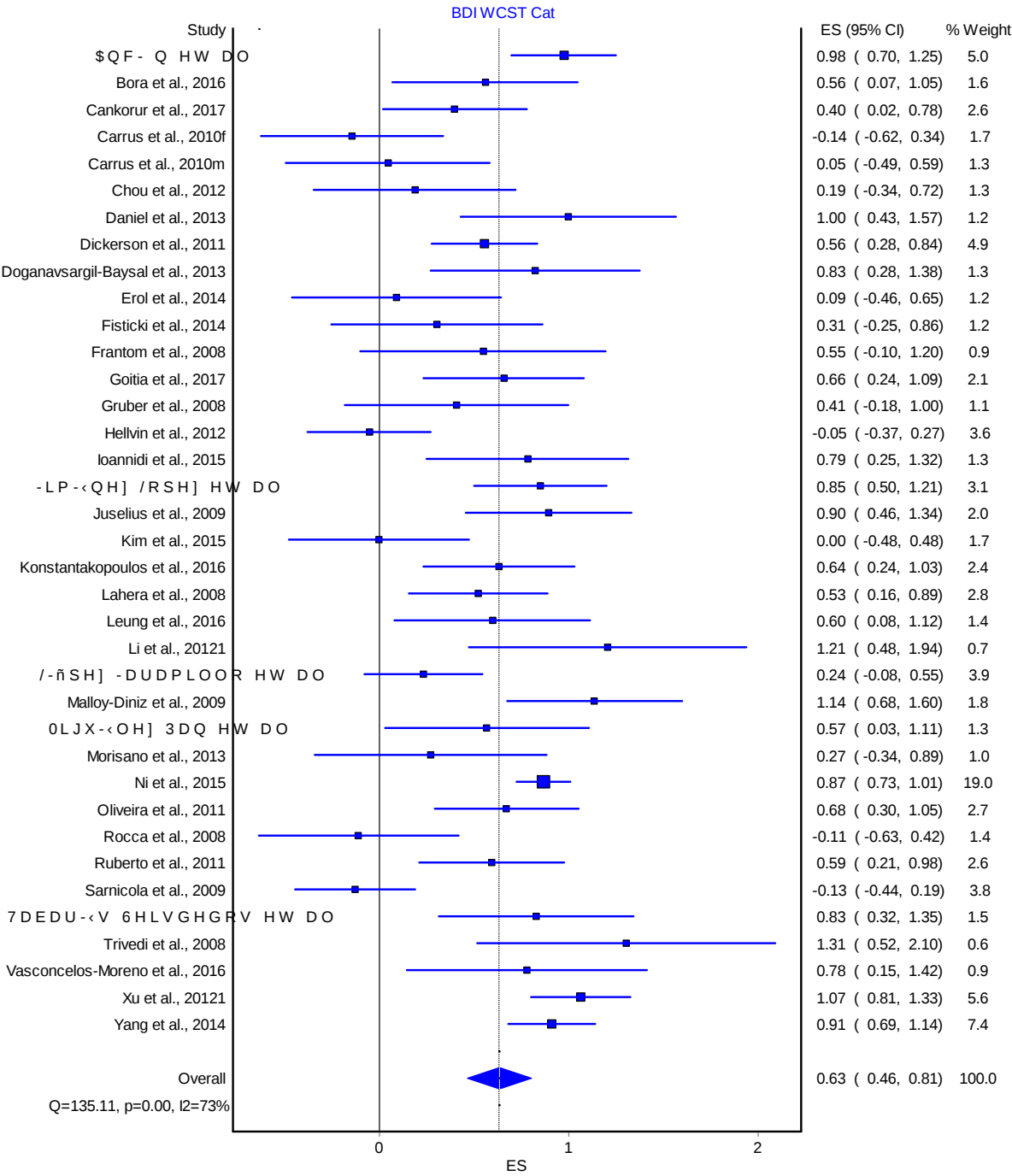


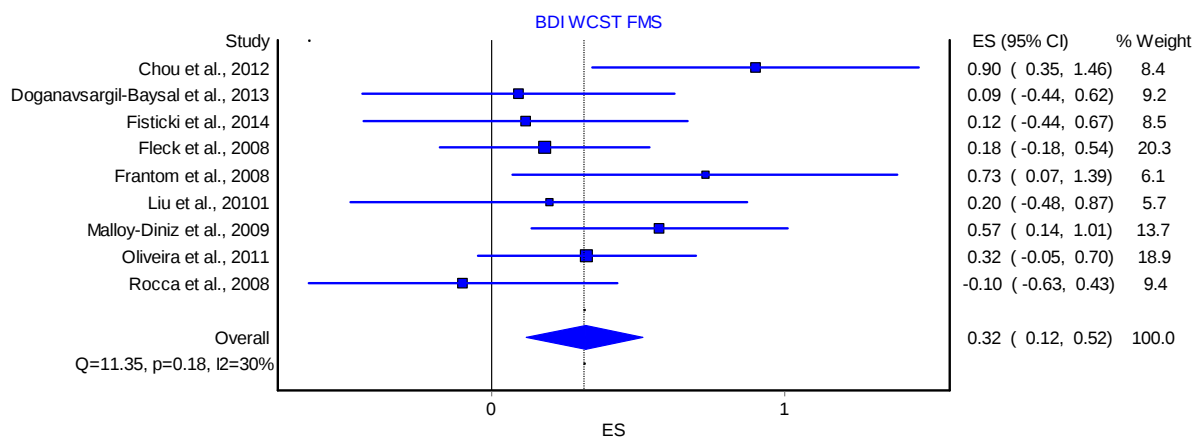
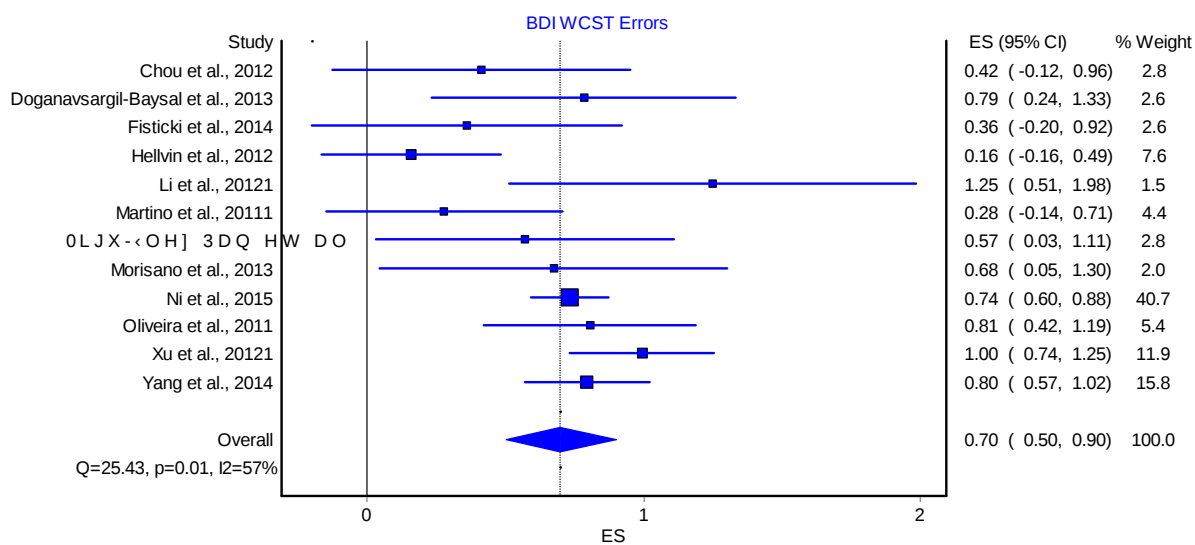
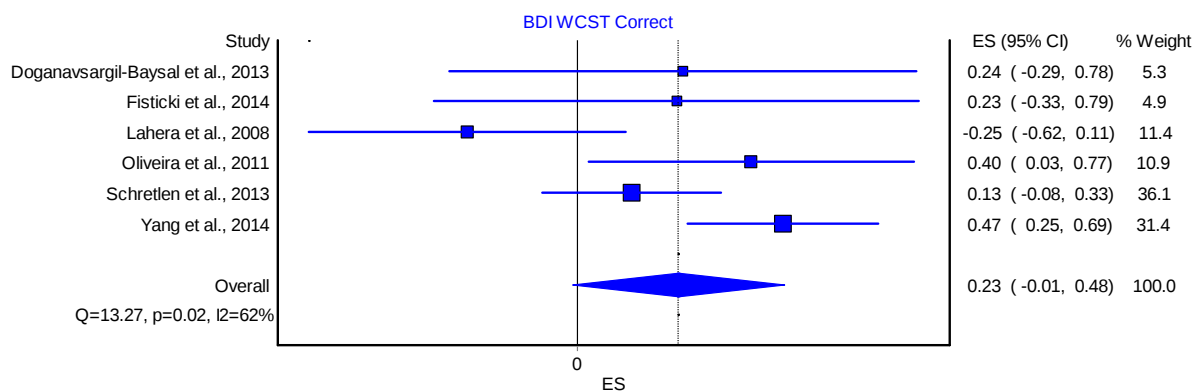


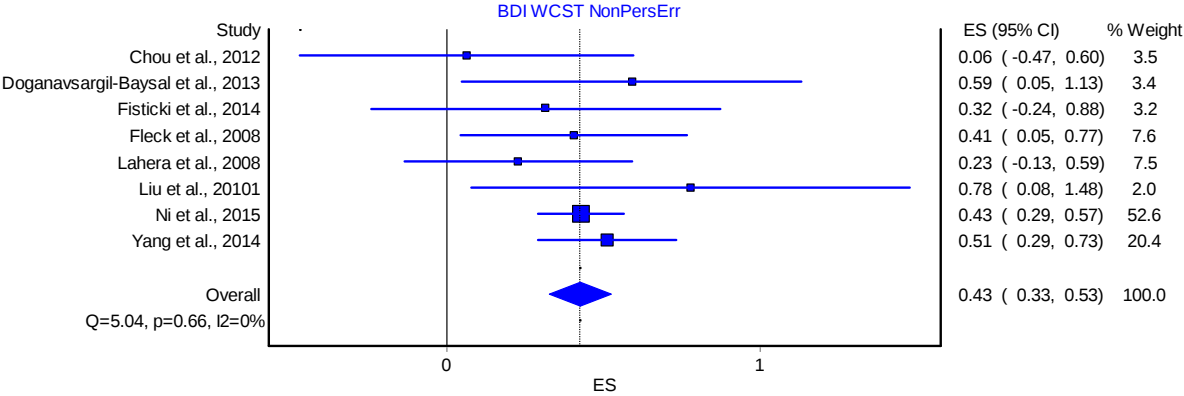


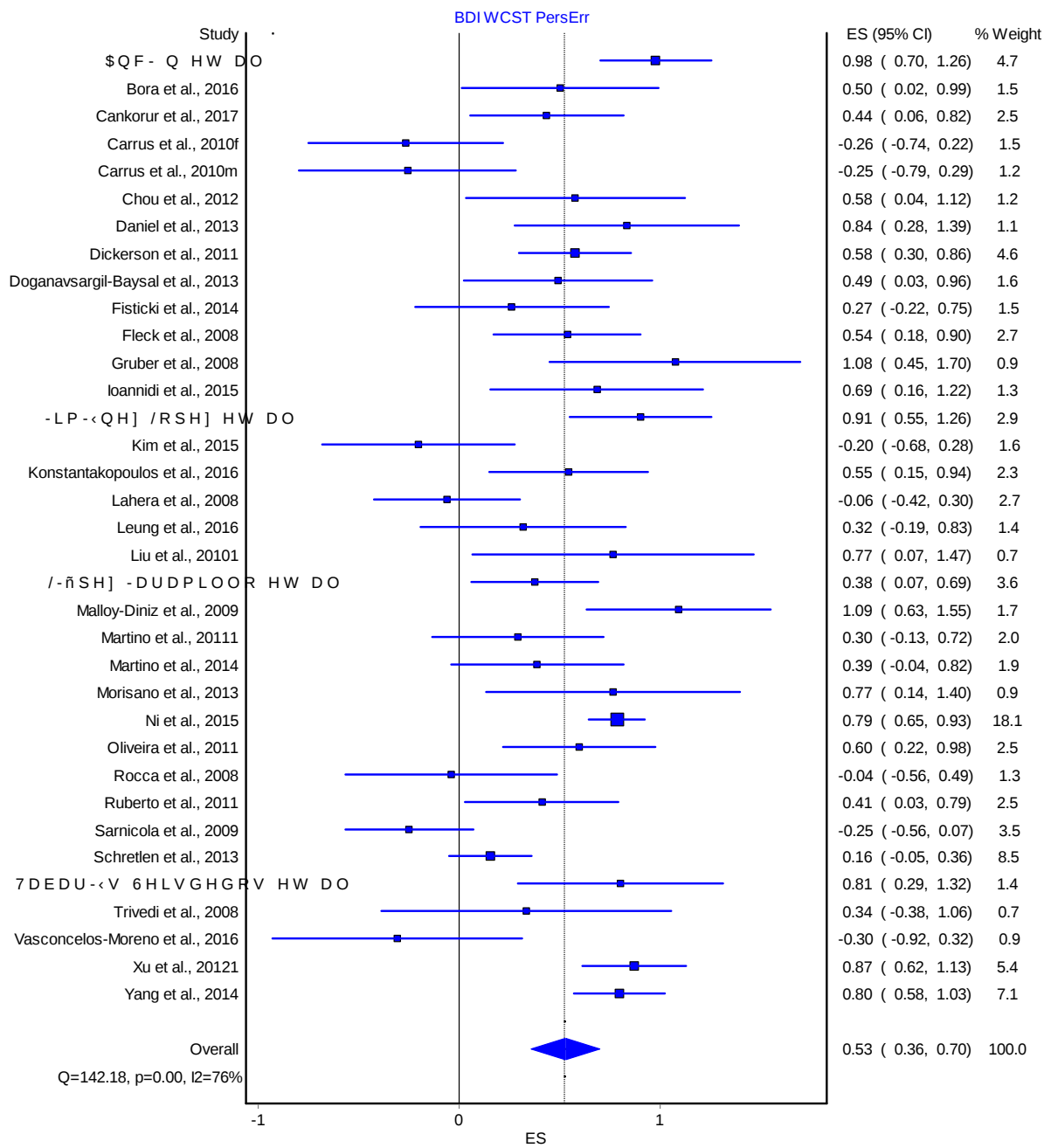


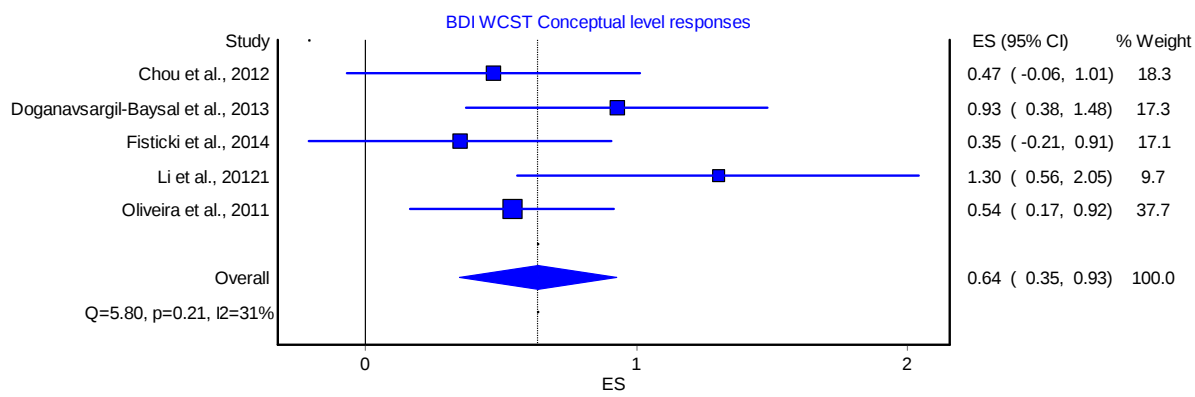
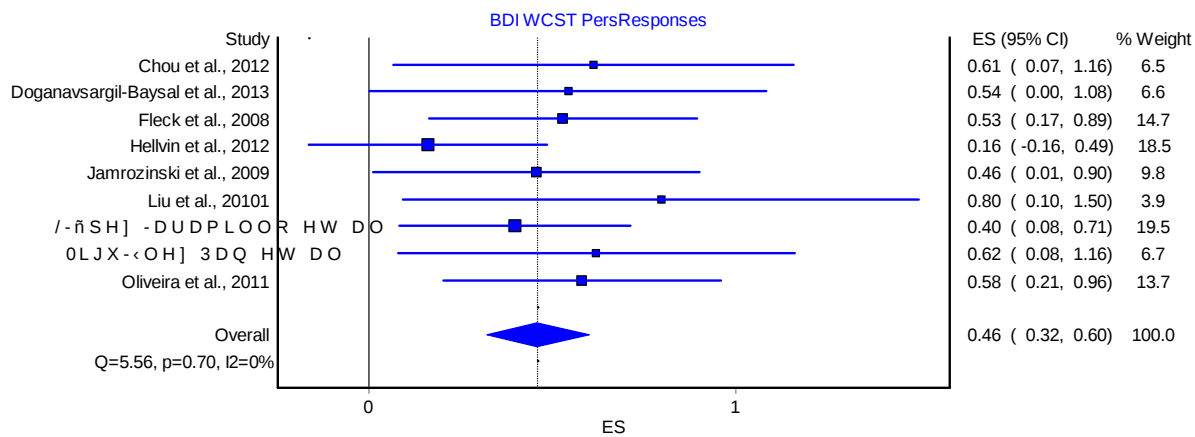
/

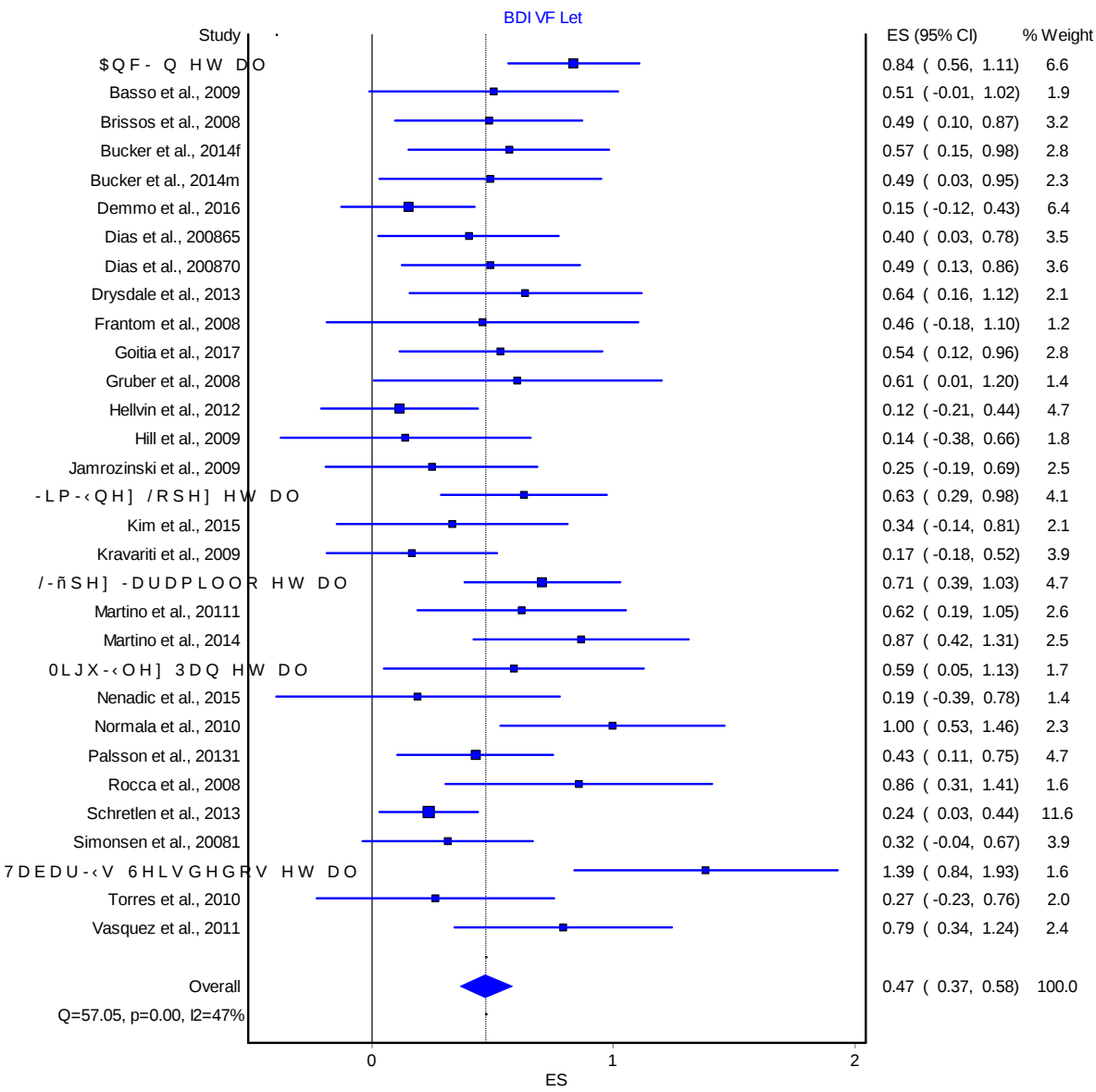


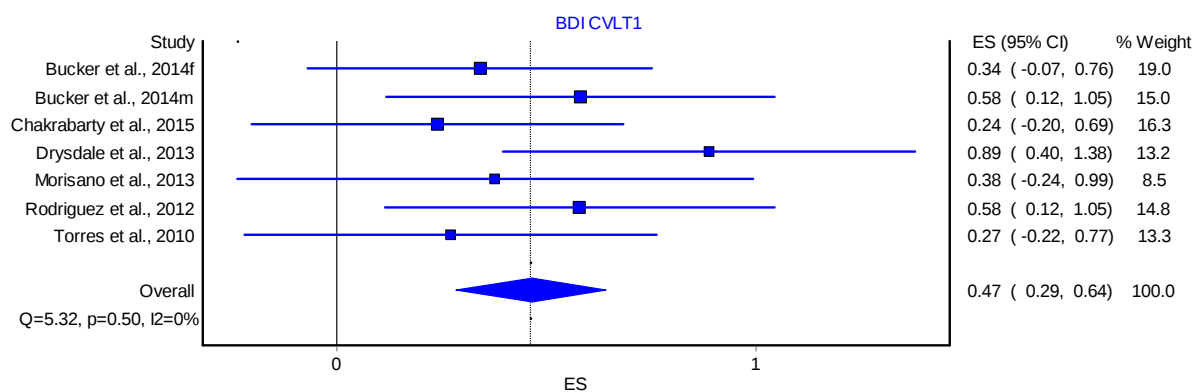
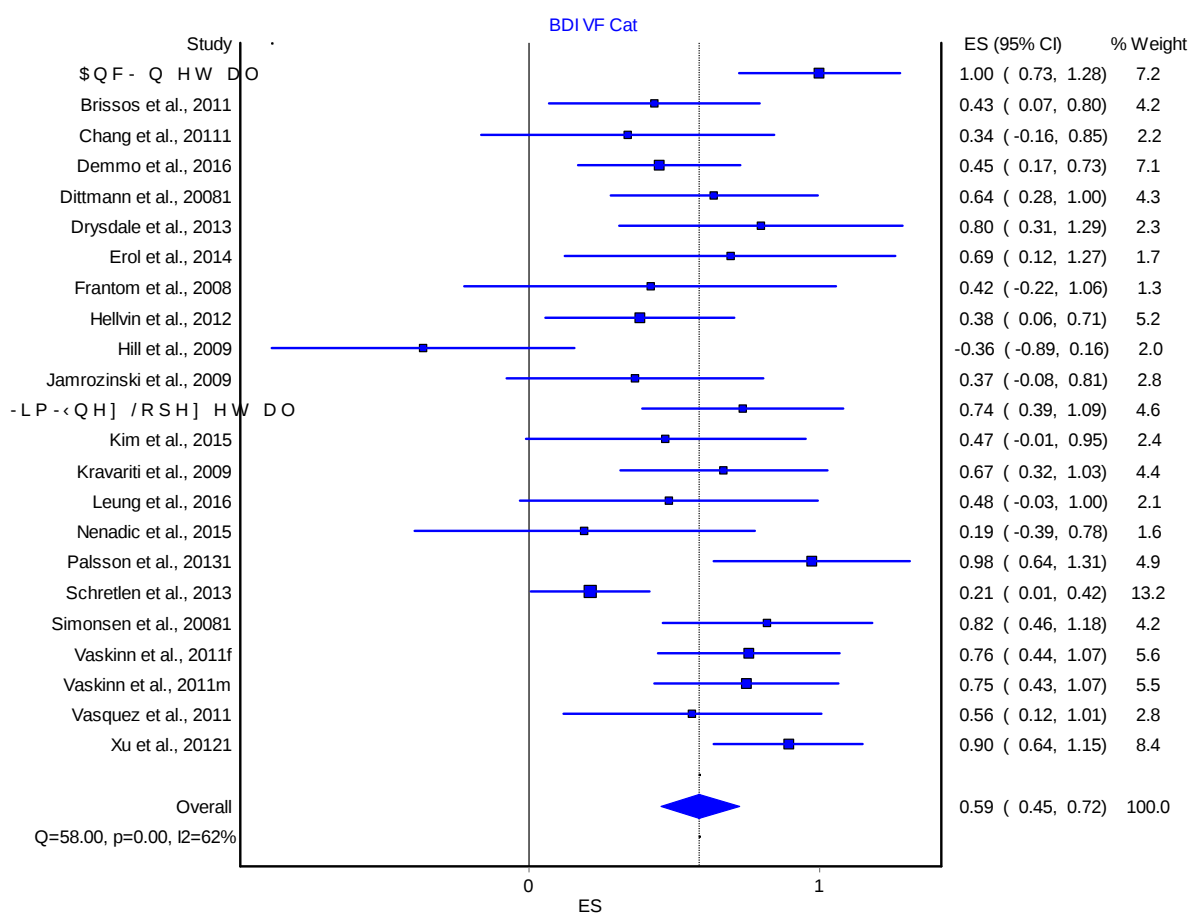


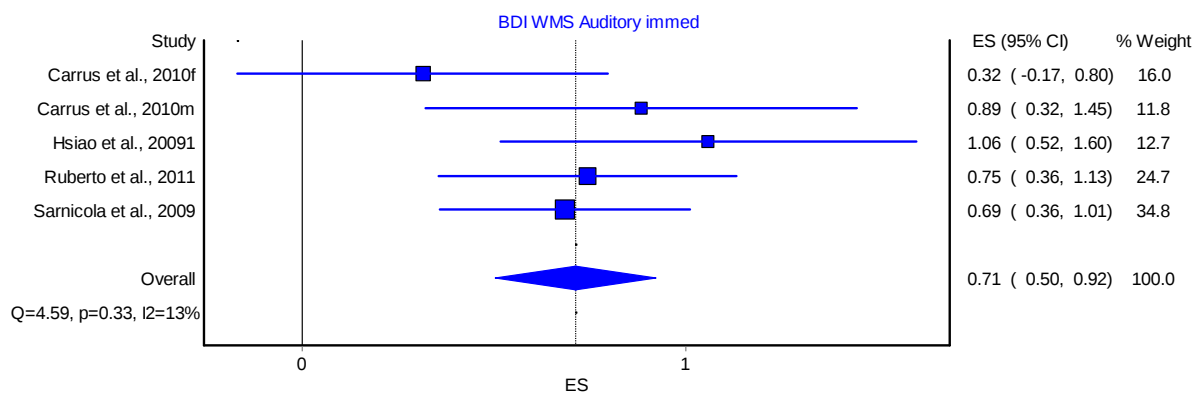
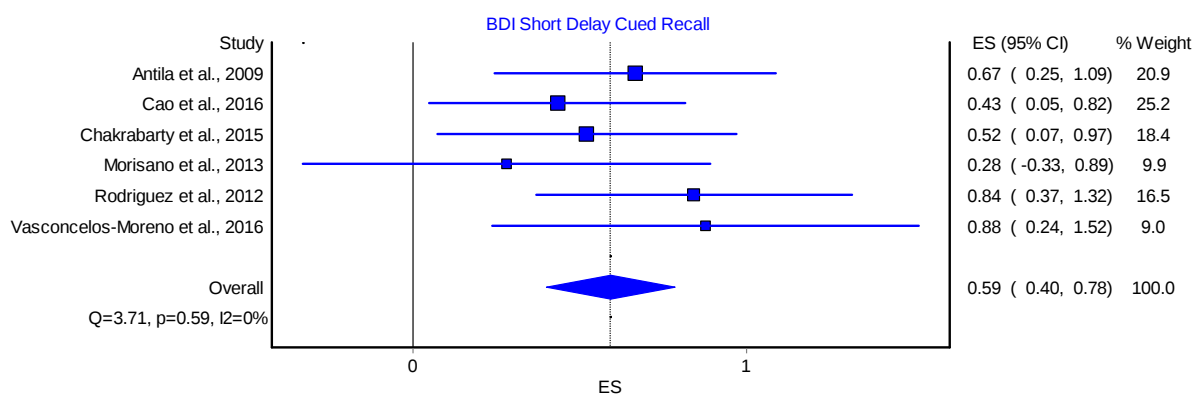
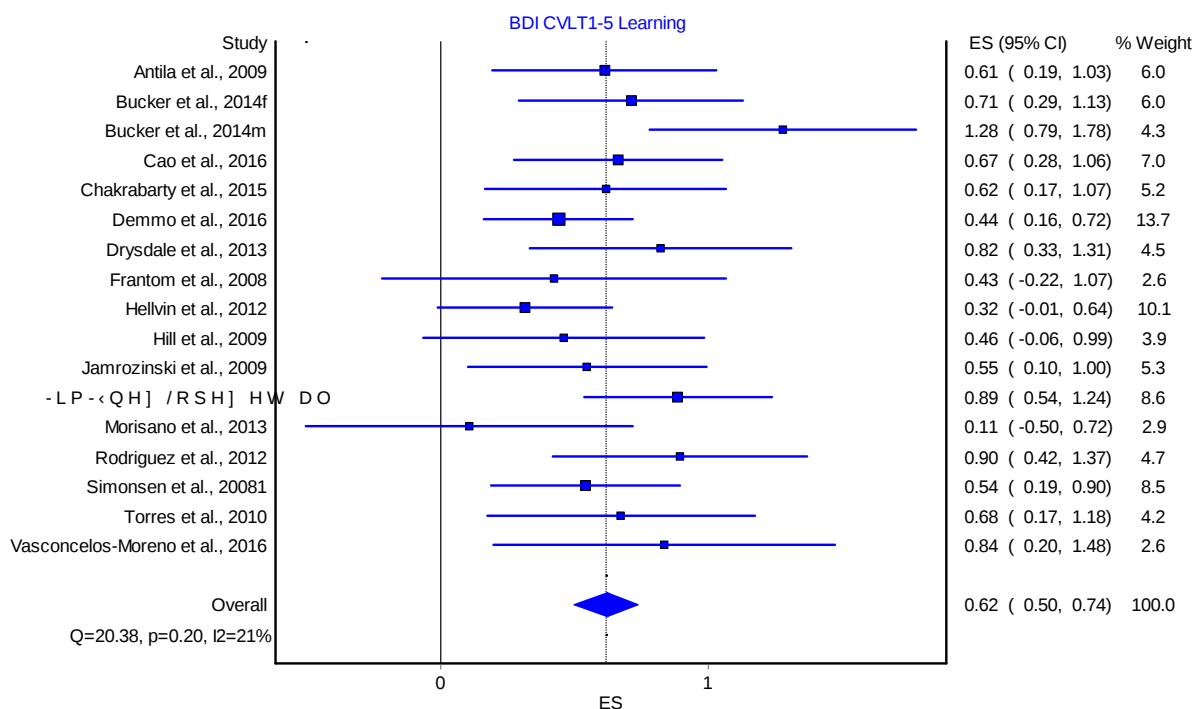


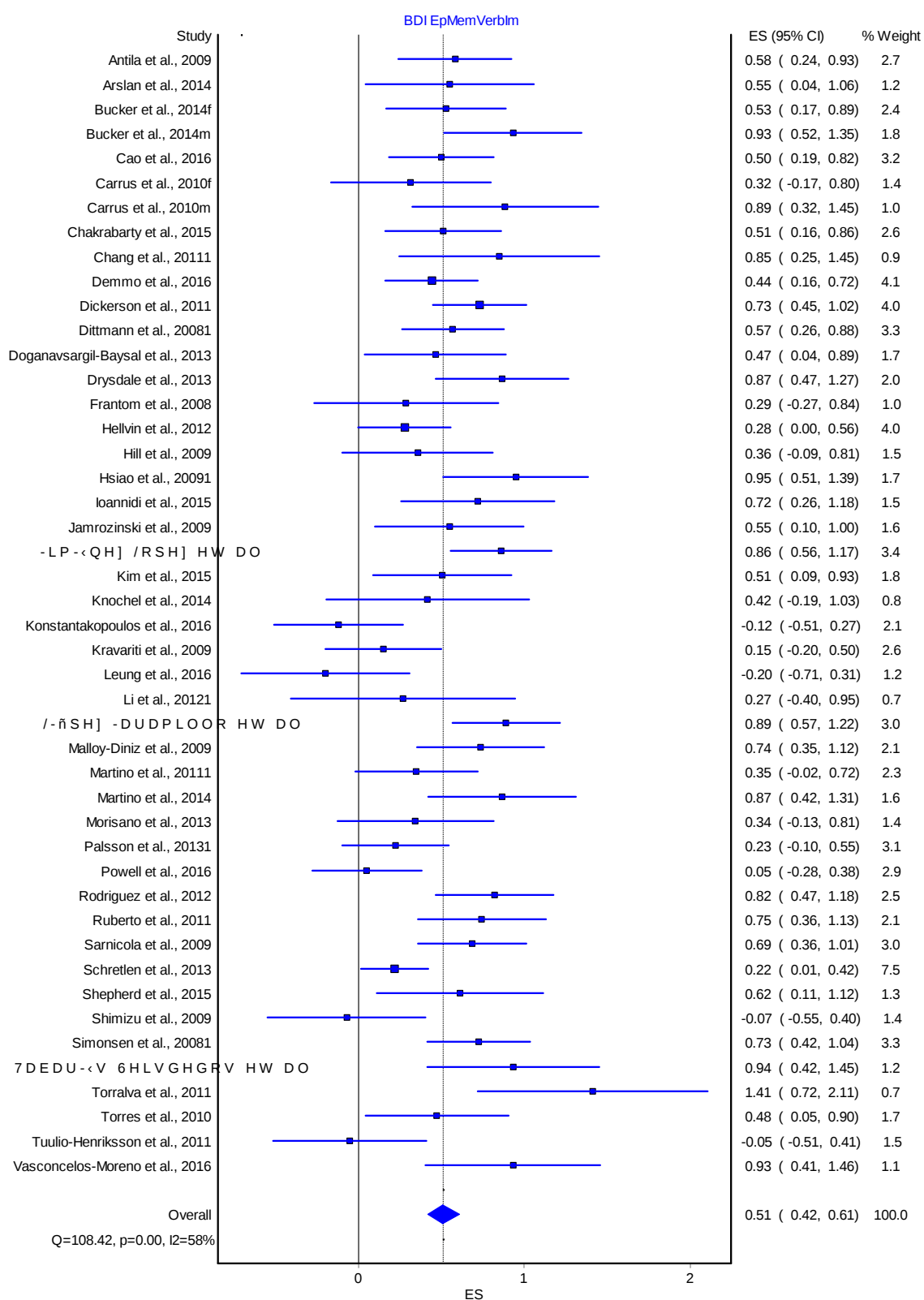


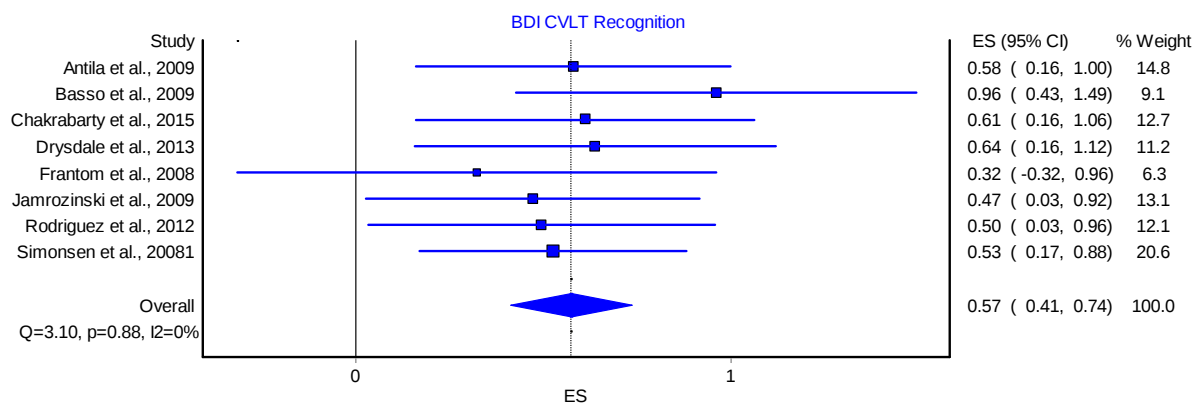
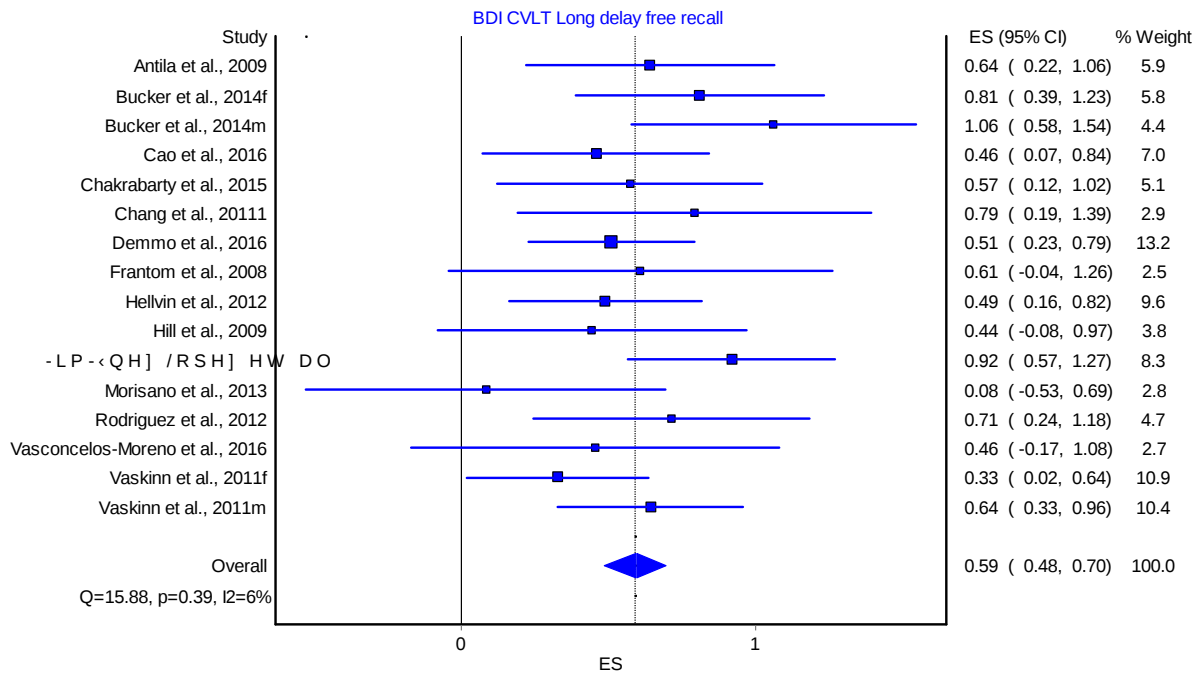
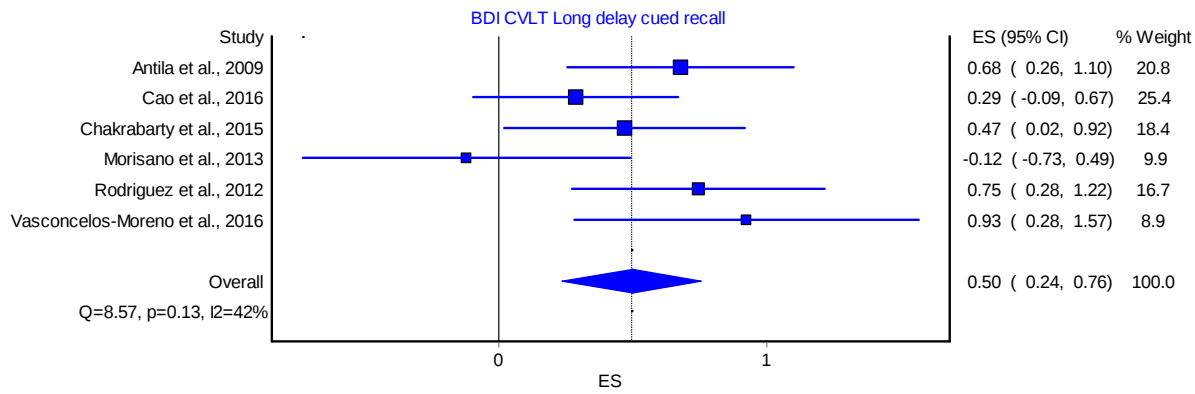


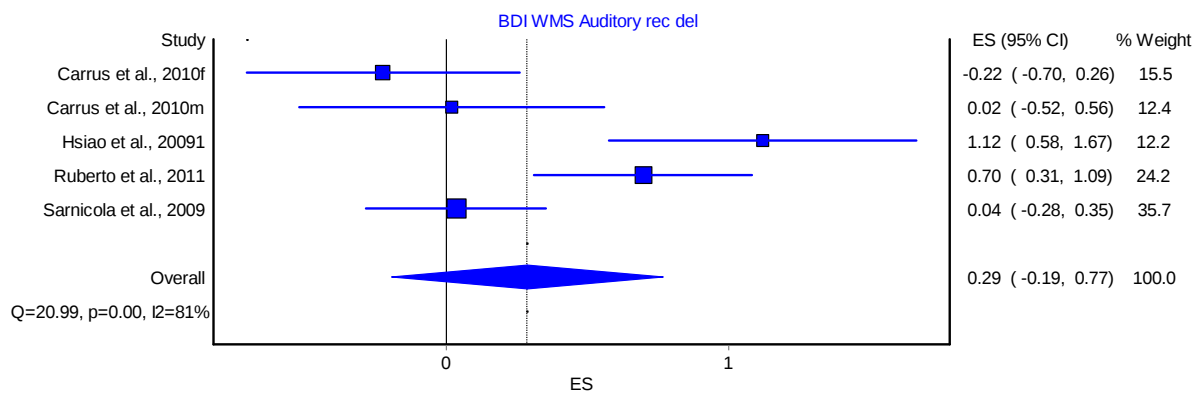
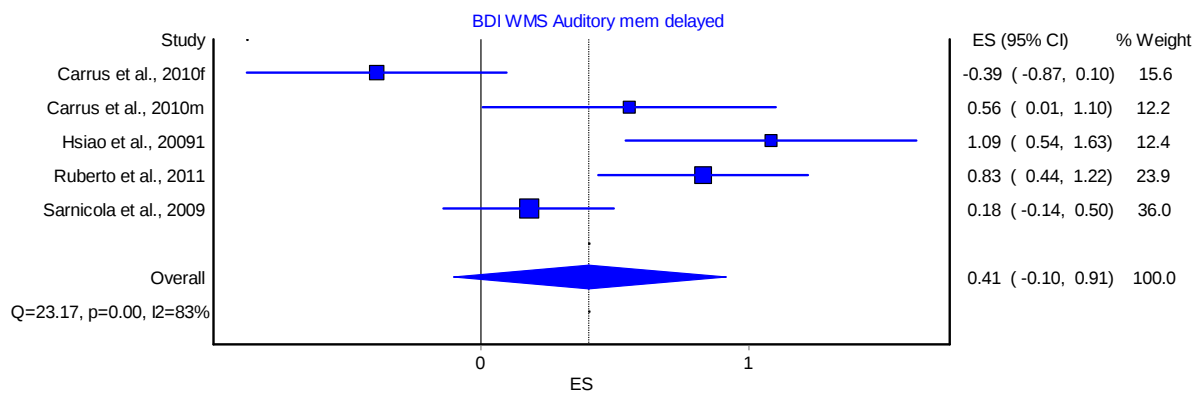
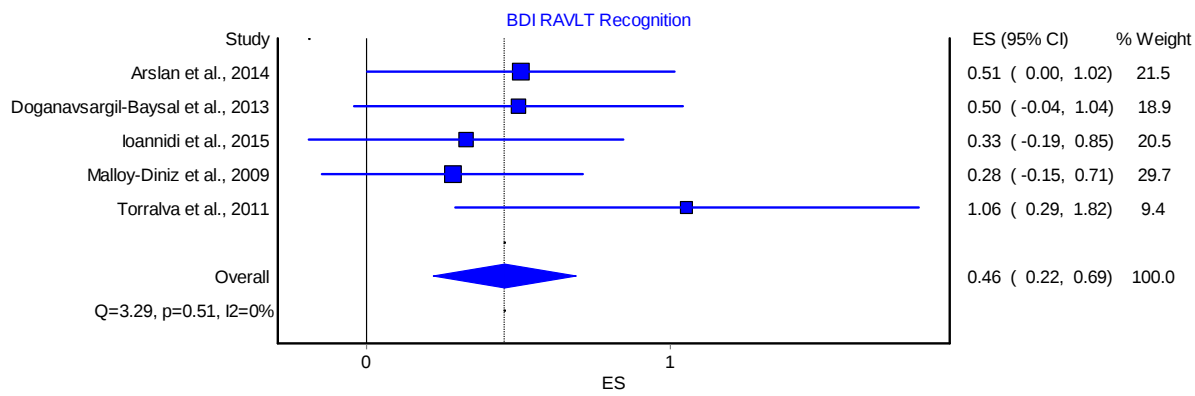


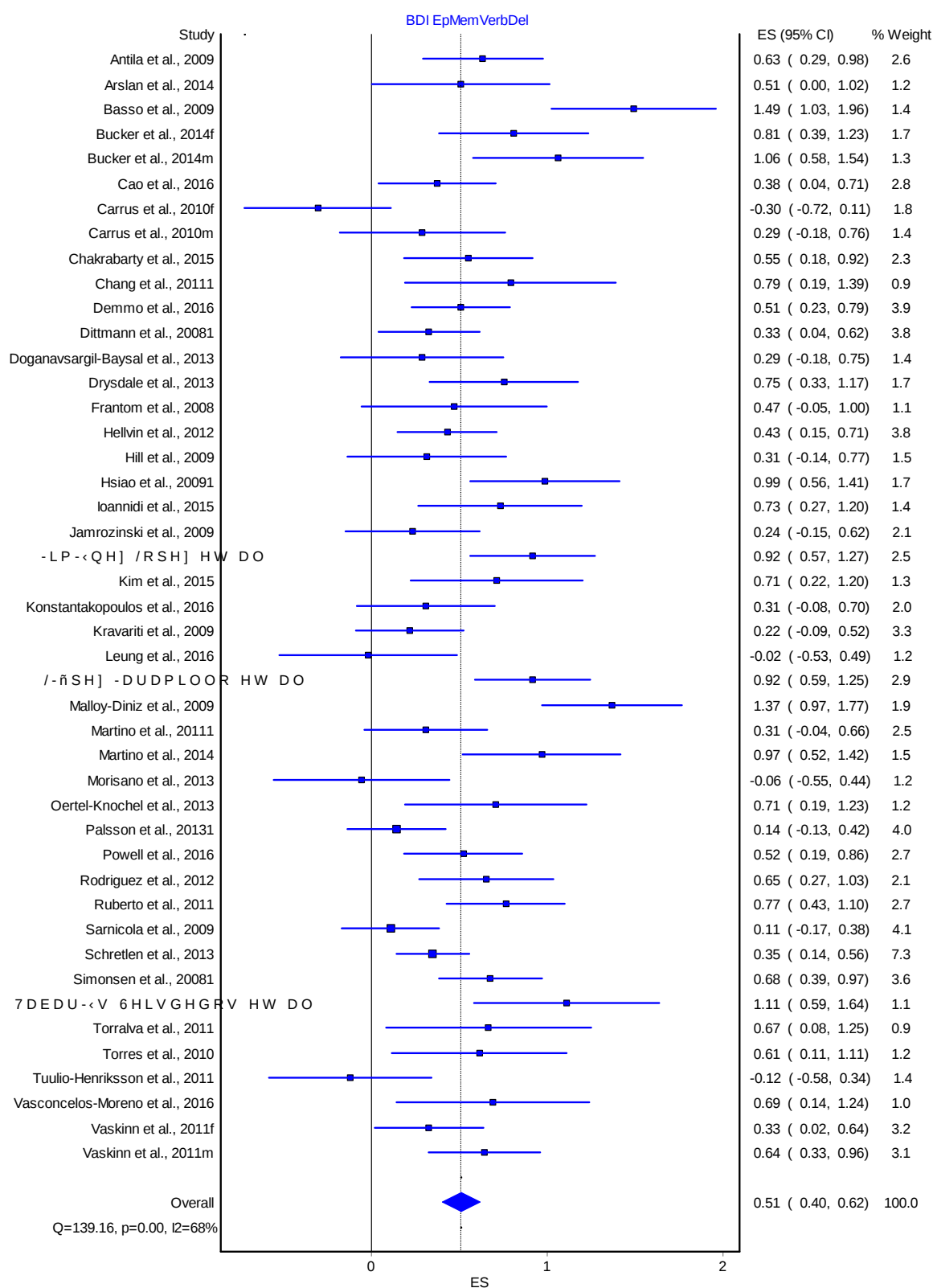


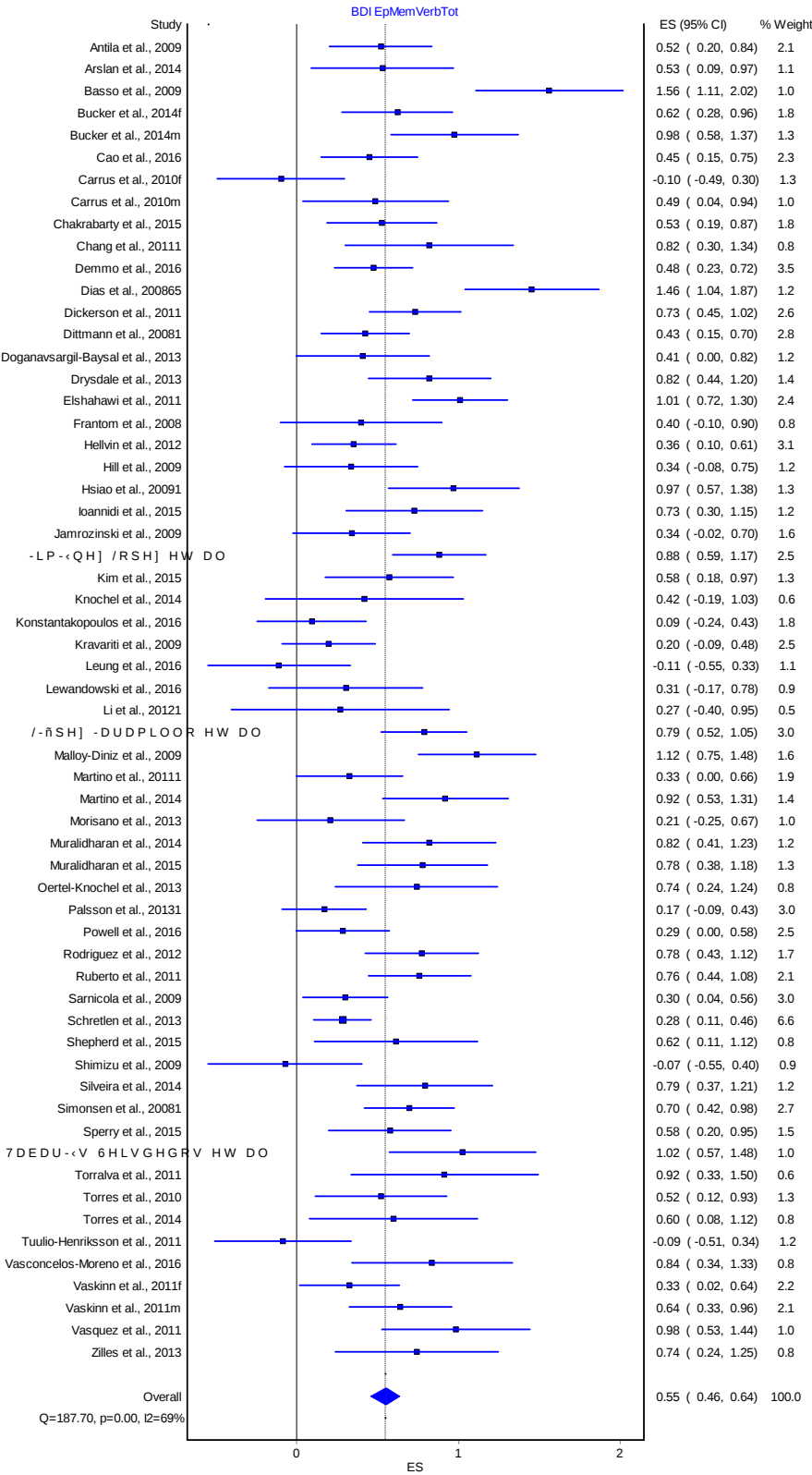


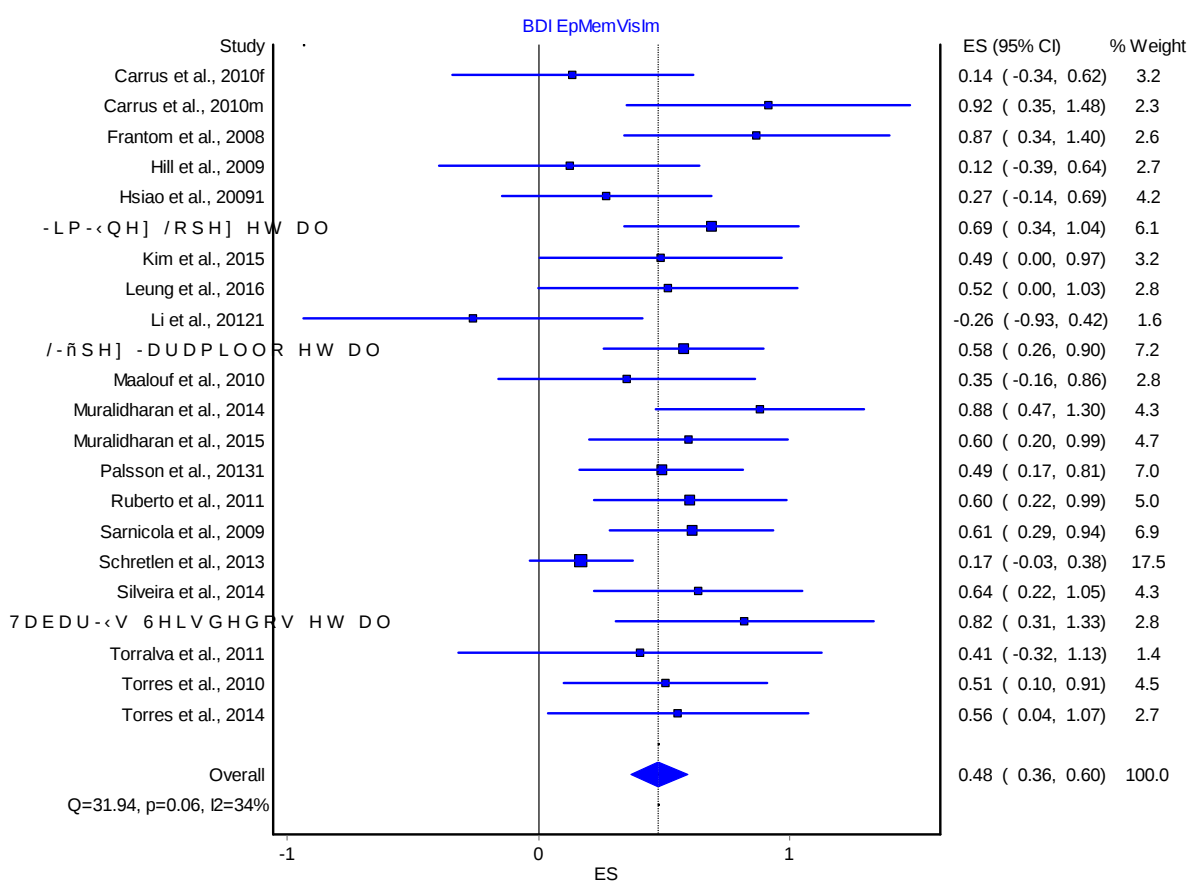
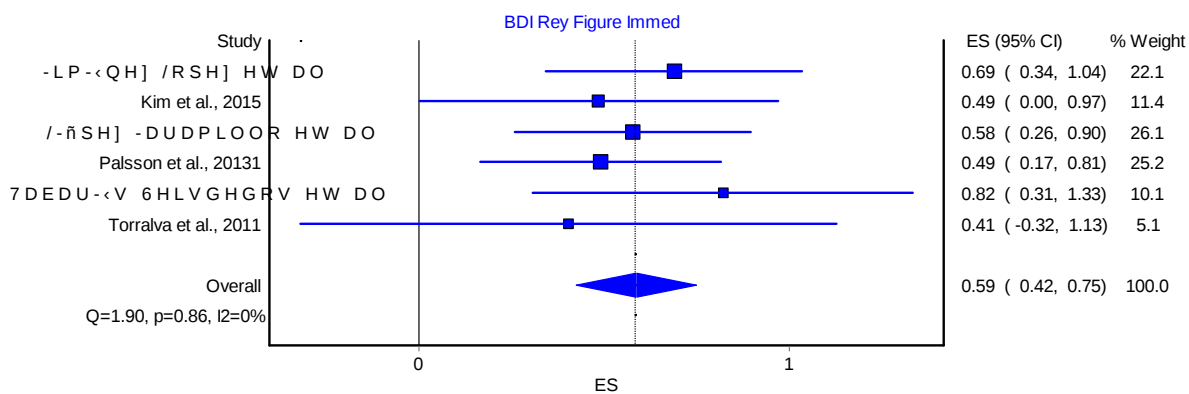


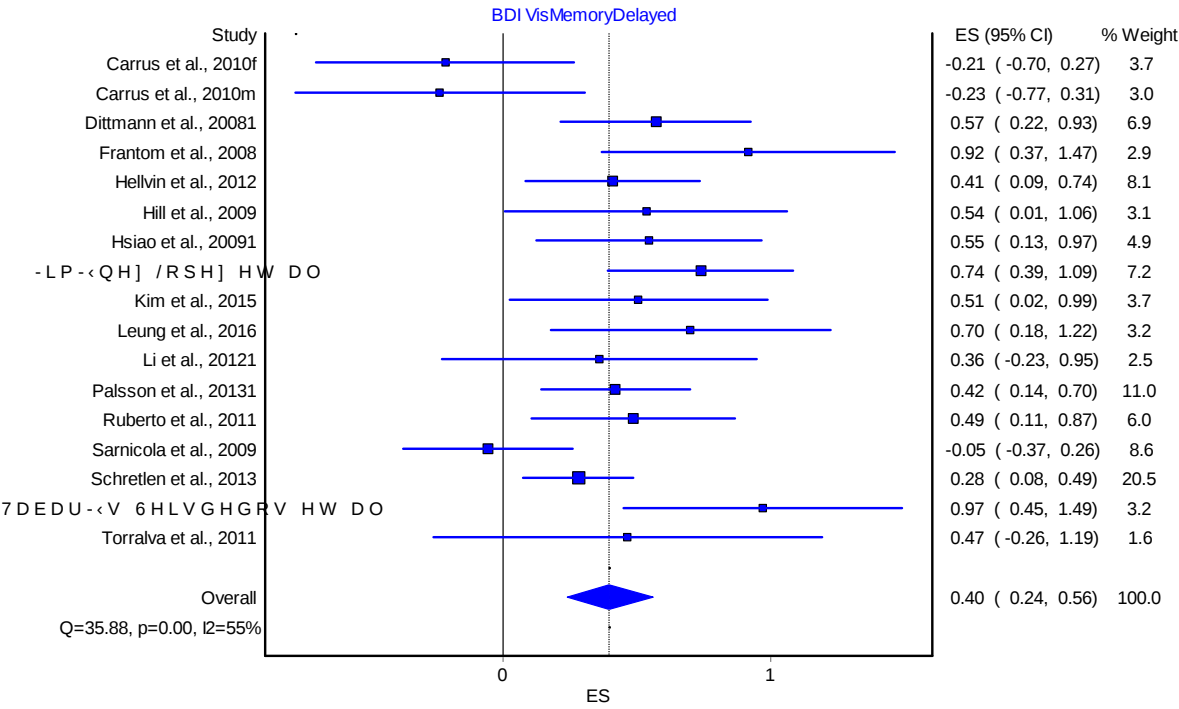
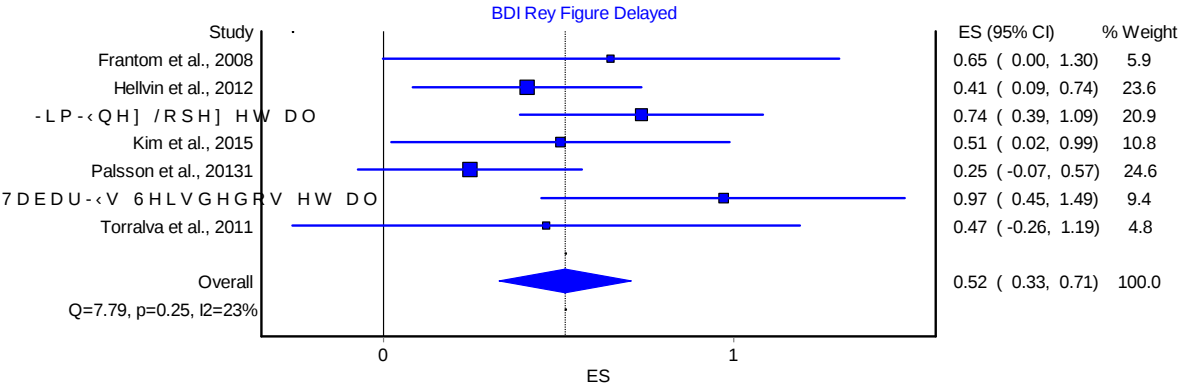


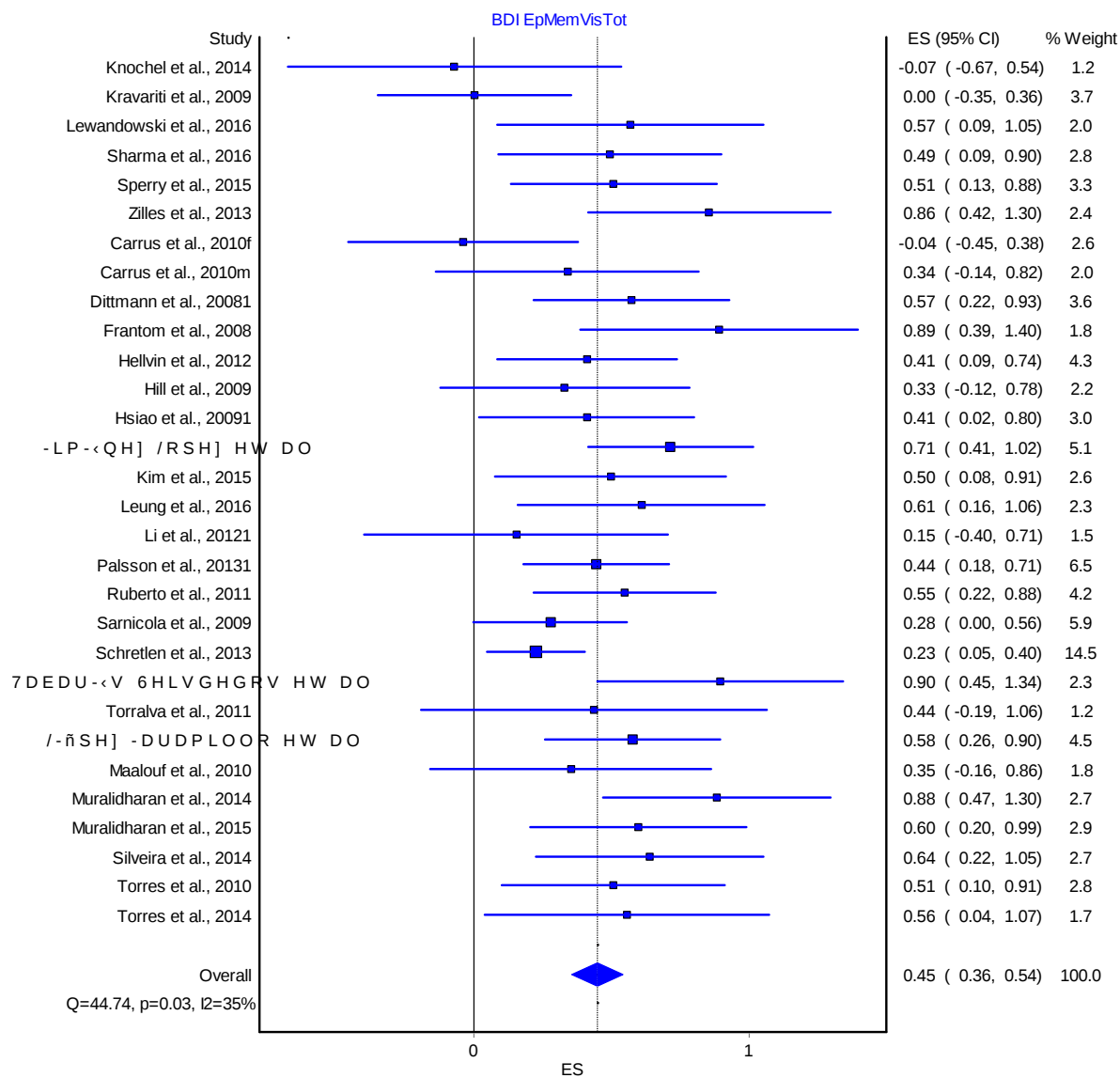


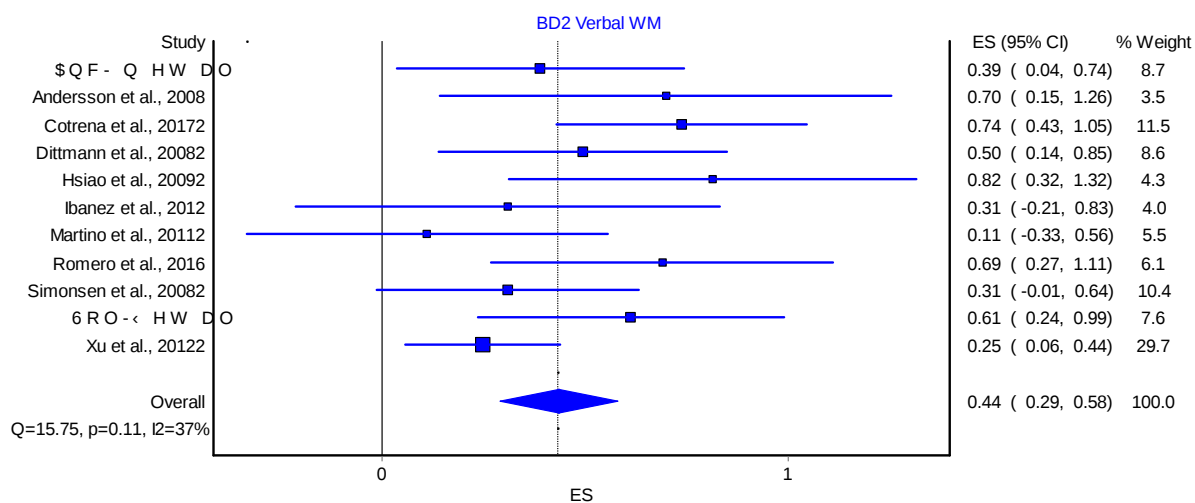
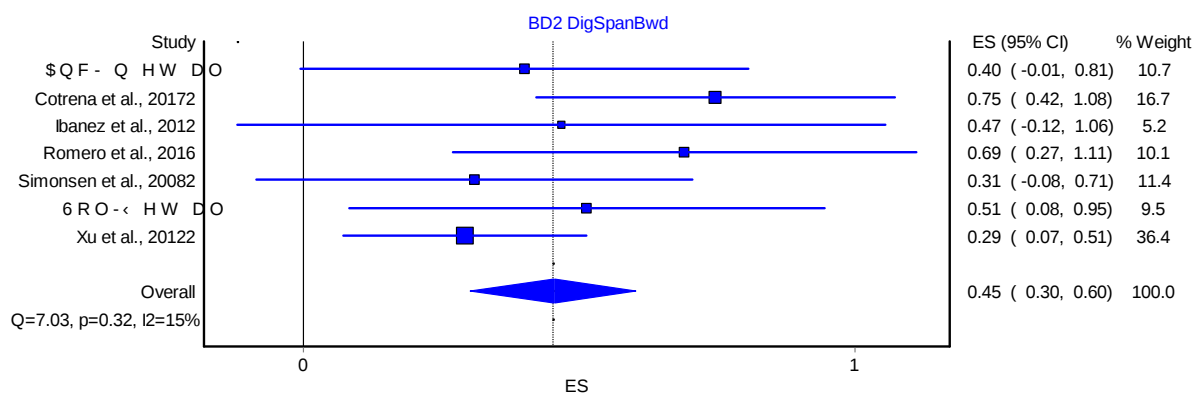
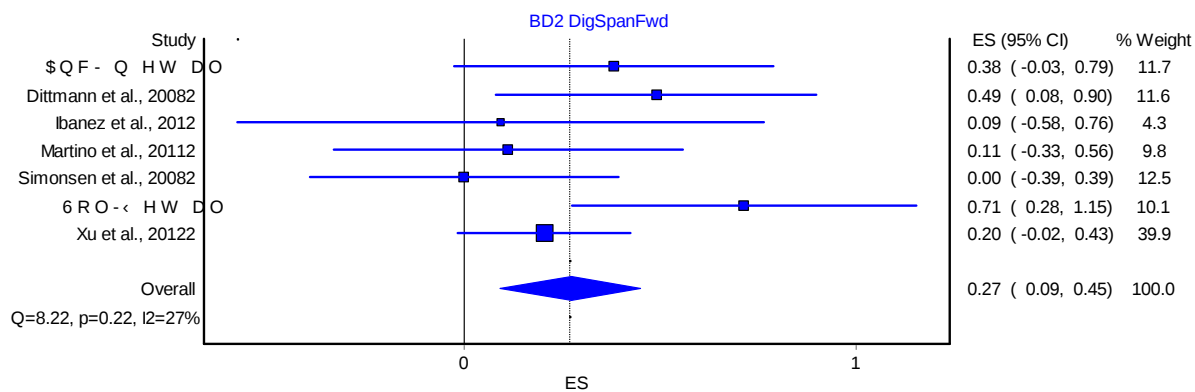


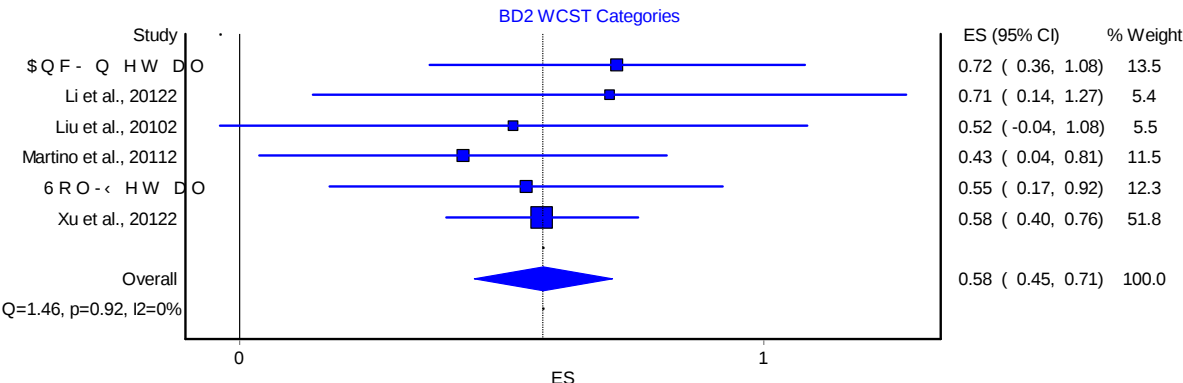
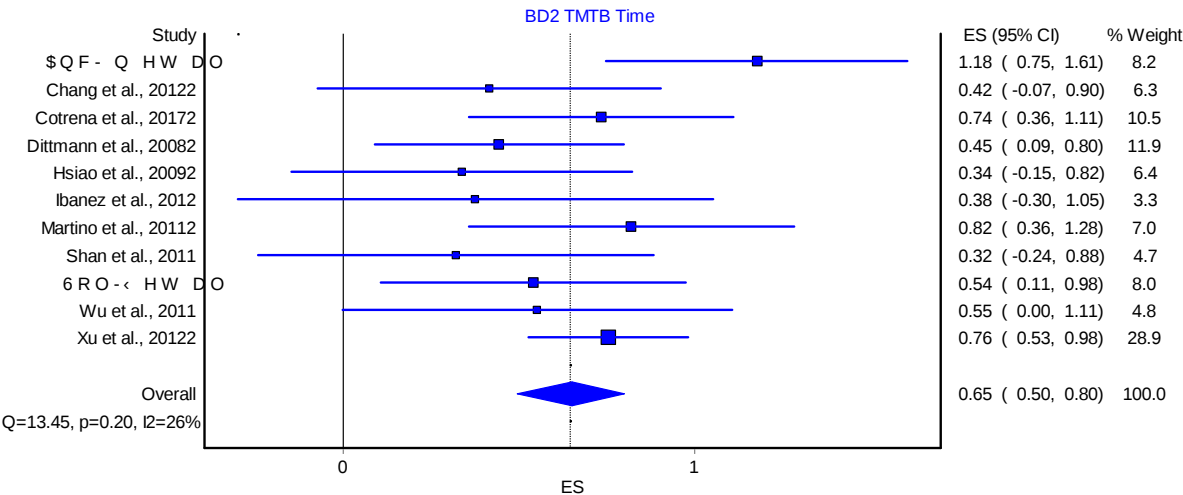
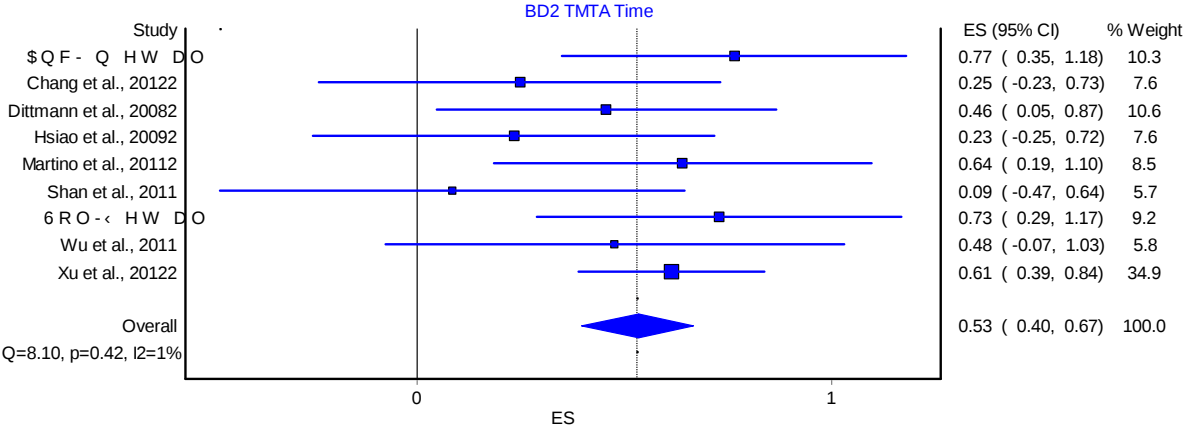


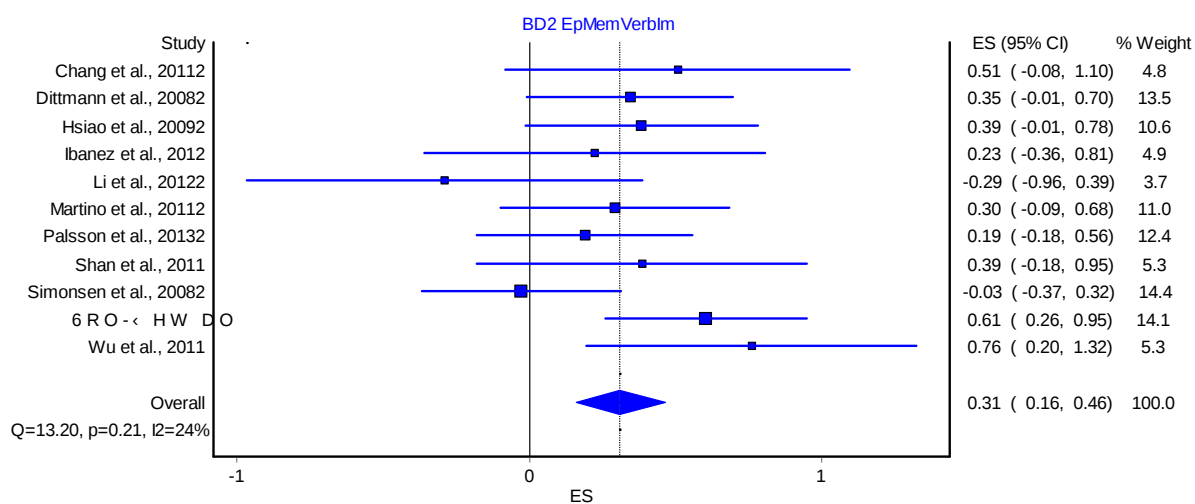
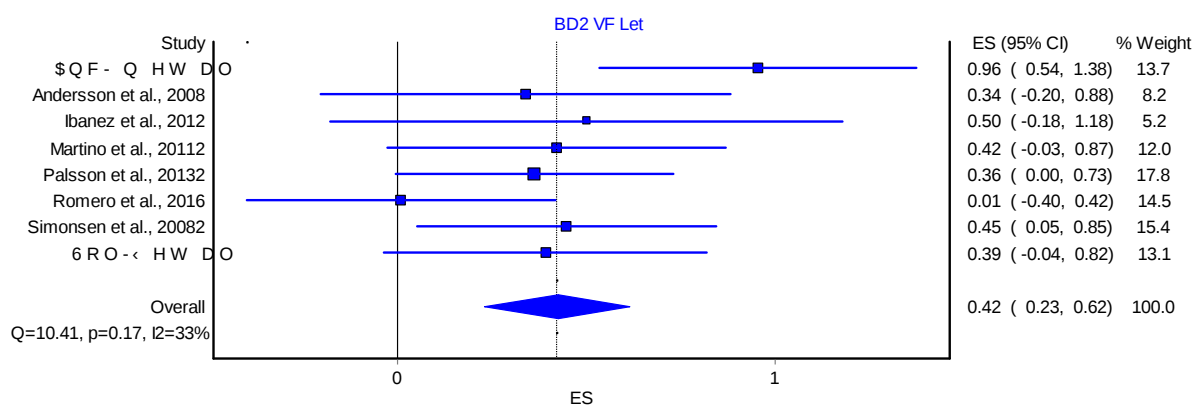
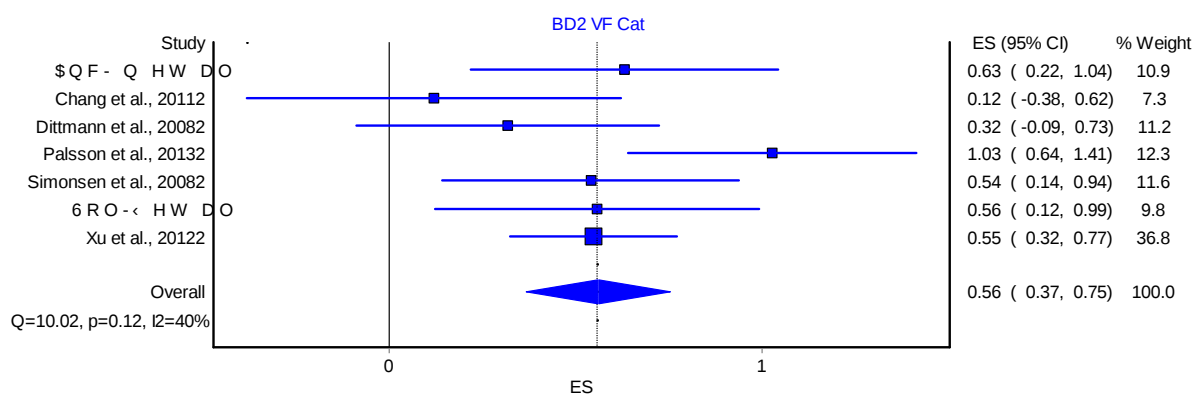


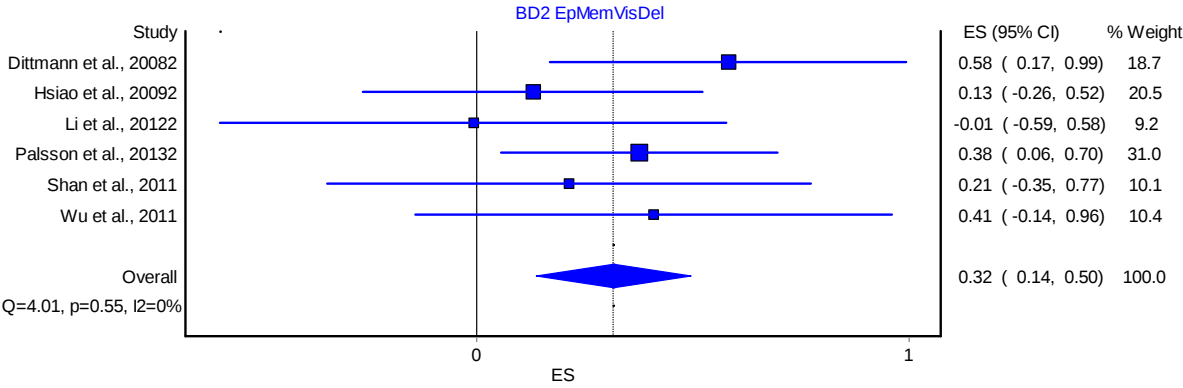
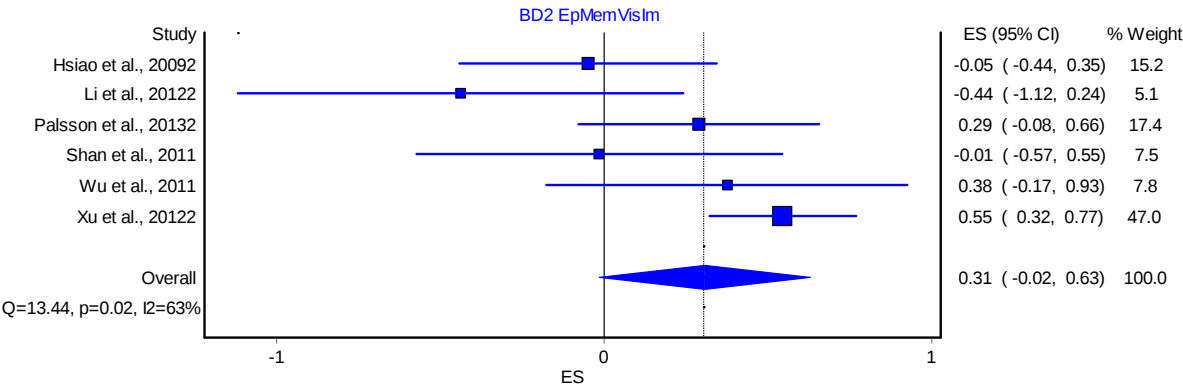
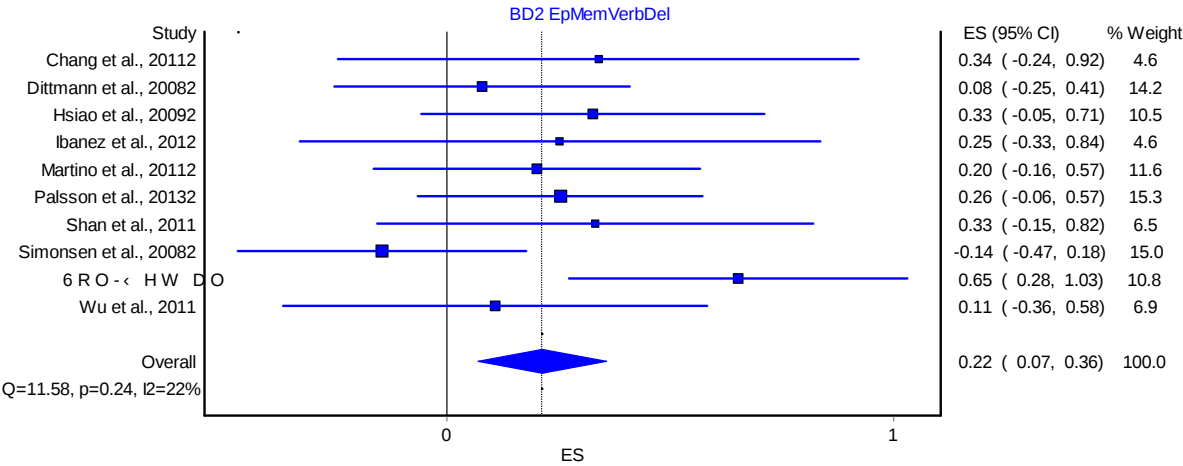


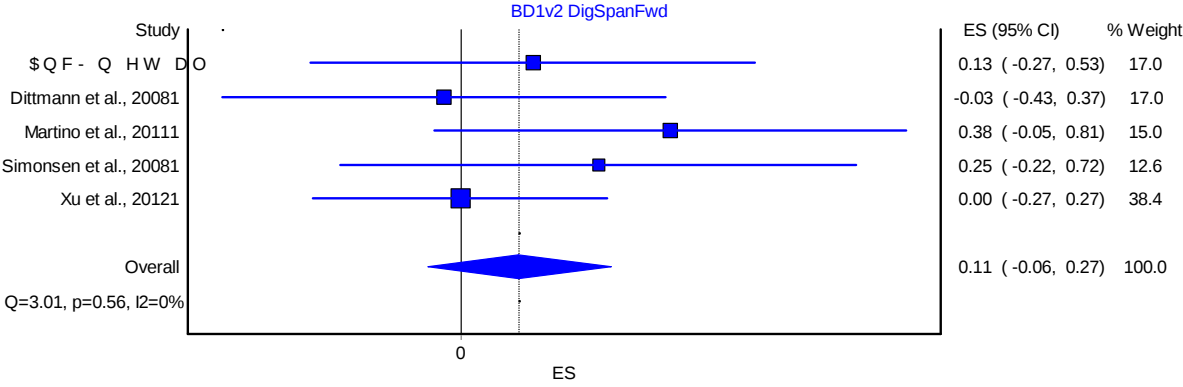
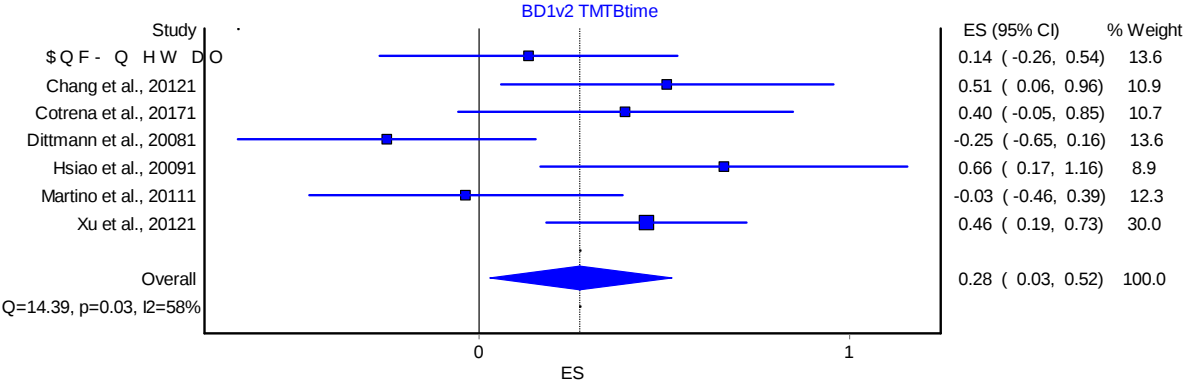
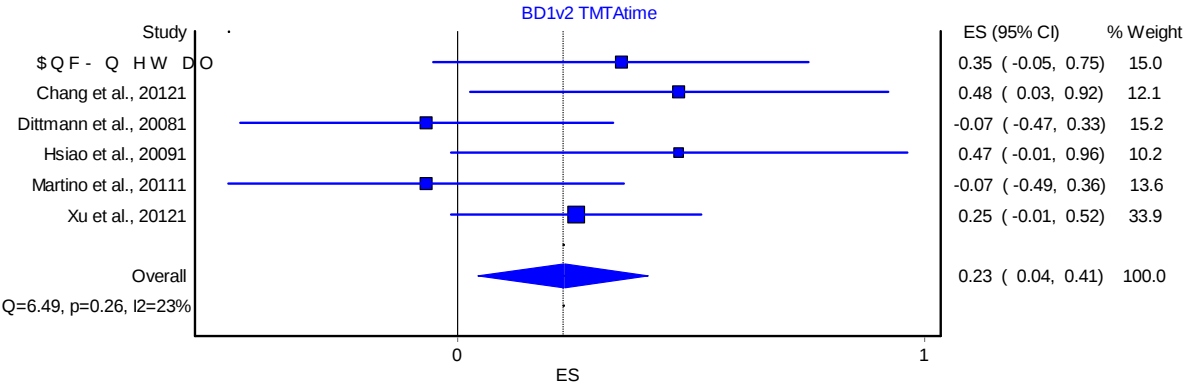


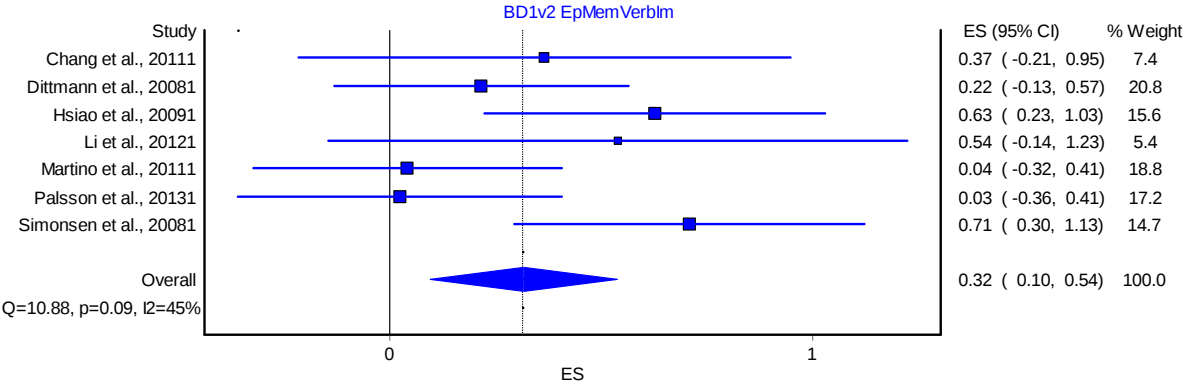
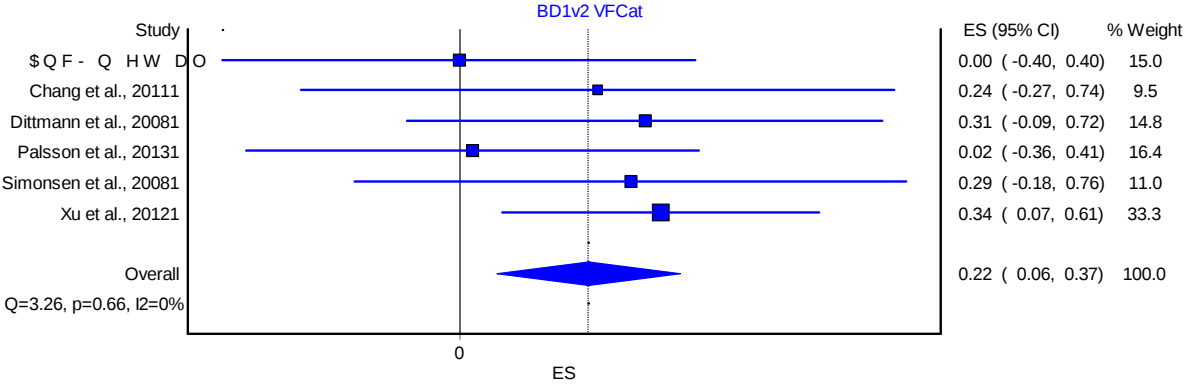


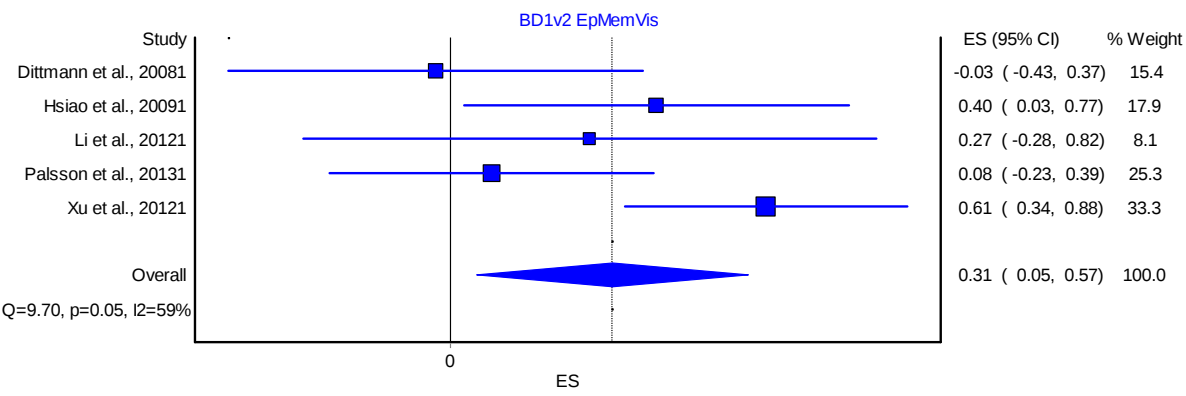
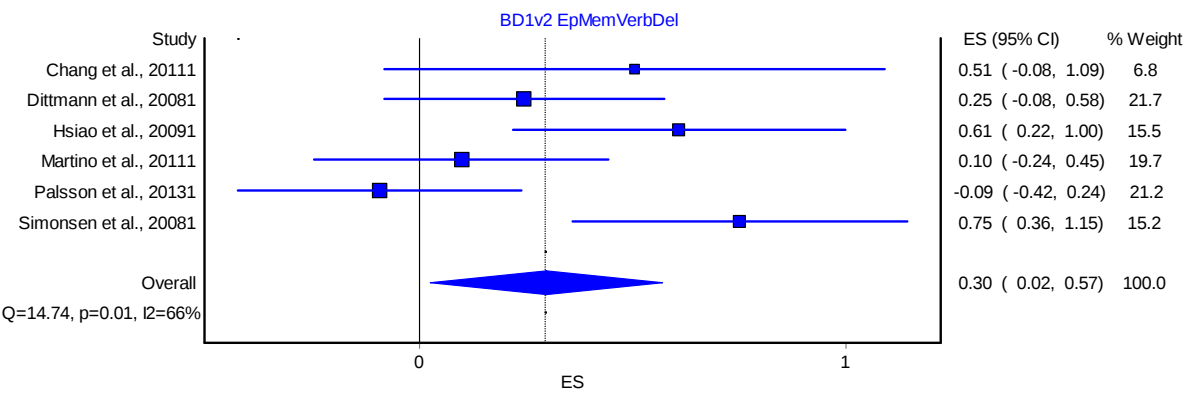












ANEXO D – ESTUDO 2, PUBLICADO NA ÍNTEGRA



The predictive role of daily cognitive stimulation on executive functions in bipolar disorder



Charles Cotrena^{a,*}, Laura Damiani Branco^a, André Ponsoni^a, Flávio Milman Shansis^b,
Renata Kochhann^a, Rochele Paz Fonseca^{a,*}

^a Department of Psychology, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

^b Programa de Ensino e Pesquisa em Transtornos do Humor (PROPESTH), Hospital Psiquiátrico São Pedro (HPSP), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cognition
Cognitive reserve
Inhibition
Memory
Reading
Writing

ABSTRACT

This study aimed to estimate the predictive role of clinical and demographic variables on the three core executive functions (EF) – working memory (WM), inhibitory control (IC) and cognitive flexibility (CF) – in bipolar disorder (BD). The sample consisted of 38 patients with BD type I, 39 with BD type II, and 106 control participants with no mood disorders. Subjects completed the Hayling Test, Trail Making Test, Digit Span Backwards, Sentence Word Span Test, and Stroop Color-Word Test. Composite scores for WM, IC and CF were calculated, and their correlations with clinical and demographic variables were analyzed. Stepwise hierarchical regression models including all significant correlates, gender, and diagnosis, revealed that the frequency of reading and writing habits (FRWH), IQ and diagnosis predicted 38.1% of the variance in IC. Diagnosis and IQ predicted 24.9% of the variance in WM scores. CF was predicted by the FRWH only, which accounted for 7.6% of the variance in this construct. These results suggest that daily cognitive stimulation through reading and writing make a significant positive contribution to executive functioning in BD, even in the absence of continued education. These and other forms of routine cognitive stimulation should be further emphasized in intervention programs for BD.

1. Introduction

Neurocognitive changes in bipolar disorder (BD) are significantly associated with psychosocial functioning (Martino et al., 2009) and can reliably predict functional outcomes (Bonnín et al., 2010; Lewandowski et al., 2013). As a result, studies have increasingly focused on the evaluation and remediation of neurocognitive impairments in BD (Deckersbach et al., 2010; Torrent et al., 2013; Vieta et al., 2014). In recent years, special attention has been paid to the executive functions (EF), which have been found to be consistently impaired in BD (Bora and Pantelis, 2015; Cheung et al., 2013; Cotrena et al., 2016; Hellvin et al., 2012; Xu et al., 2012), and result in significant functional impairment (Martinez-Aran et al., 2007). The impact of executive dysfunction on everyday functioning in BD is persistent, severe, and independent of mood-state (Peters et al., 2014), with incidence rates as high as 50% in euthymic patients (Cheung et al., 2013). The EF are also associated with significant clinical outcomes, such as the incidence of suicide attempts (Keilp et al., 2013), as well as social adjustment and quality of life (Levy and Manove, 2012).

Given the ubiquitous nature of executive dysfunction and its

significant impact on patient outcome, studies of executive dysfunction in BD have increasingly turned to the development of cognitive intervention strategies, and the identification of variables which may be associated with better cognitive outcomes in patients with this condition. After pharmacological treatments proved to have little success in ameliorating the executive impairments associated with BD (MacQueen and Memedovich, 2017; Sanches et al., 2015), the attention turned to non-pharmacological approaches such as cognitive remediation or lifestyle interventions. Although these interventions have produced promising findings, it is important to note that in some cases, improvements are limited to functioning and clinical symptoms, with little impact on cognition itself (Solé et al., 2015; Torrent et al., 2013). Lifestyle interventions for cognitive impairment in BD are mostly centered on physical activity, and although they have yielded modestly positive findings (MacQueen and Memedovich, 2017), no attempts to bolster them with direct cognitive stimulation have yet been made.

Incidentally, studies of potential contributors to cognitive outcomes in BD have increasingly found that cognitive stimulation has a positive effect on both clinical and cognitive variables (Naismith et al., 2010;

* Corresponding authors.

E-mail addresses: c.cotrena@gmail.com (C. Cotrena), rochele.fonseca@gmail.com (R. Paz Fonseca).

Preiss et al., 2013). Many of these studies have identified cognitive reserve (CR) as a predictor of both functional and clinical outcomes in BD. CR was first discussed by Stern (2009) in the context of individual variability in dementia symptoms in patients with similar levels of underlying neurological damage. However, it has since been investigated in the context of other neurological conditions and psychiatric disorders (Barnett et al., 2006; Nunnari et al., 2014). In BD, preliminary findings reflect those of the literature on dementia, suggesting that CR may be a significant predictor of cognitive and psychosocial functioning in euthymia, and attenuate the clinical manifestations of the disorder (Forcada et al., 2014; Grande et al., 2016). Attempts to identify cognitive and EF subgroups in BD have also found that patients with more preserved cognitive functioning tend to have higher education levels, corroborating previous literature on CR (Bora et al., 2016; Solé et al., 2016).

Unlike the literature on CR in neurological illness, however, studies of psychiatric populations have not yet made a distinction between premorbid and continuous contributors to CR. Studies of patients with conditions such as Parkinson's and Alzheimer's disease, for instance, have identified distinct contributions of premorbid factors (e.g. occupational and educational attainment) and ongoing lifestyle variables (e.g. exercise, intellectual stimulation) to CR (Mattson, 2015; Scarmeas and Stern, 2003). Independent contributions of education and daily cognitive stimulation through reading and writing habits have also been identified in healthy elderly individuals (Pawlowski et al., 2012). These findings are especially relevant from an intervention standpoint, as they suggest that changes in lifestyle factors have the potential to enhance CR (and improve cognition) even in subjects with poor premorbid educational or occupational attainment. Unfortunately, studies of BD often evaluate CR either exclusively through premorbid indicators (e.g. Grande et al., 2016), or with a combination of premorbid and lifestyle factors (e.g. Forcada et al., 2015). This approach precludes any conclusions regarding the contribution of lifestyle variables to CR and neuropsychological functioning, and obstruct what could be an important avenue of research for the literature on cognitive rehabilitation.

These observations highlight the need for additional studies of the individual contribution of both premorbid and lifestyle variables associated with CR to different neuropsychological functions in BD. Given the significant prevalence of executive dysfunction and its impact on functional capacity in this disorder, the study of CR in the context of these cognitive components may be especially relevant for the literature.

As such, the aim of the current study was to investigate whether variables associated with CR such as education level and cognitively stimulating lifestyle habits can influence executive functioning, and verify how this influence compares with that of other relevant variables. We hypothesized that CR would be a significant predictor of EF, and that its association with cognitive impairment would be at least as strong as that of other variables known to be associated with EF such as mood symptoms and age.

2. Methods

2.1. Participants

The sample consisted of 183 participants: $n=38$ patients with BD type I, $n=39$ with BD type II, and $n=106$ control participants with no mood disorders. Patients were recruited from the mood disorders outpatient unit of a public psychiatric hospital, a university teaching clinic, and from private practice. Control participants were recruited by convenience from work and university settings, as well as the community at large.

The sample included individuals of both genders aged between 18 and 67 years, with at least one year of formal education. The following exclusion criteria were applied: uncorrected sensory impairments

which would interfere with task performance, a history of neurological conditions, substance abuse within the previous month, and/or pregnancy or lactation. Additionally, patients in psychotic mood episodes at the time of testing were excluded from the clinical sample. In addition to these inclusion and exclusion criteria, the control group was also screened for cognitive impairment and intellectual disability.

2.2. Instruments and procedures

All participants provided written consent for participation and the present study was approved by the research ethics committee of the institution where it was performed. All subjects were individually assessed under appropriate conditions in accordance with ethical guidelines for research with human participants.

Subjects were assessed individually, over the course of three assessment sessions lasting approximately one hour each. All interviewers were instructed to monitor patients for signs of fatigue, and to interrupt the session if it appeared that this factor may be interfering with participant performance. Individuals were first administered a sociocultural and health questionnaire to screen for inclusion and exclusion criteria. The instrument contains questions regarding demographic and sociocultural variables such as gender, age, education (number of years of formal schooling), socioeconomic status, and the frequency of reading and writing habits (FRWH). The latter was measured as described by Pawlowski et al. (2012) and Cotrena et al. (2016), through an instrument which quantifies the weekly frequency of reading and writing activities. Participants are asked to rate the frequency with which they read magazines, newspapers, books, and other materials, as well as the frequency with which they write long texts and brief notes. Each item is rated on the following scale: every day (4 points), a few times a week (3 points), once a week (2 points), rarely (1 point), and never (0 points). The scores assigned to each reading and writing activity are added to yield a total FRWH score ranging from 0 to 28.

The Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al. (1975), adapted by Chaves and Izquierdo (1992) for the local population, using the cutoffs proposed by Kochhann et al. (2010) was used to screen for signs of dementia or cognitive impairment, while the Block Design and Vocabulary Subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scales (WAIS-III; Wechsler (1997), adapted and standardized to the Brazilian population by Nascimento (2004) were used to detect intellectual disability. Scores on these two measures were also used to calculate estimated IQ as described by Jeyakumar et al. (2004).

The three core executive functions were evaluated using the following instruments: (i) Hayling Sentence Completion Test (HSCT; Burgess and Shallice, 1997; adapted and standardized for use in Brazilian Portuguese by Fonseca et al., 2010). (ii) Trail Making Test (TMT; Reitan and Wolfson, 1995, adapted and normatized by Zimmermann et al., 2015) was used as a measure of inhibition (Part B speed, accuracy) and cognitive flexibility (ratio of speed A to B). (iii) Stroop Color Word Test (SCWT; Stroop, 1935, adapted by Zimmermann et al., 2015). (iv) Sentence-Word Span subtest, from the Brazilian Brief Neuropsychological Battery NEUPSILIN (Fonseca et al., 2009) (total score and largest block remembered). (v) Backwards digits span subtest from the Wechsler Memory Scale - Revised (Wechsler, 2002; adapted to Portuguese by Zimmermann et al., 2015).

Clinical assessments were performed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI; adapted to Brazilian Portuguese by Amorim, 2000), complemented with DSM-5 diagnostic criteria for BD and comorbid conditions.

The presence of depressive or manic symptoms was investigated using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton (1960), published by Gorenstein et al. (2000)) and the Young Mania Rating Scale (YMRS; Vilela and Loureiro, 2000). All diagnoses were established by consensus with a clinical psychologist and psychiatrist with expertise in mood disorders.

2.3. Data analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 21.0. Clinical and demographic variables were first compared between groups using One-Way ANOVA, followed by Bonferroni post-hoc tests, and chi-square tests. Cognitive variables were converted into Z-scores based on normative data stratified by age and education. Composite scores for each major executive function (working memory, inhibitory control and cognitive flexibility) were then calculated based on the mean Z-score for all variables corresponding to the domain in question. The normality of data distribution was examined using the Kolmogorov-Smirnov test. Since data were not normally distributed, the association between cognitive function, clinical and demographic variables was explored using Spearman correlation coefficients. Variables found to be significantly associated with cognitive function were then entered as predictors in a stepwise linear regression model for each of the three core executive components. Results were considered significant at $p < 0.05$.

3. Results

The demographic characteristics of each participant group, and the results of comparisons between these variables, can be found in Table 1.

To control for the influence of age and education on performance, and ensure that between-group differences on these variables did not influence our findings, participant scores on neuropsychological tests were converted into Z-scores. These values were then used to calculate composite scores for each major executive function. The variables used to measure each executive component, and mean group scores on each of these measures, are described in Table 2.

Preliminary correlation analyses were then used to examine the association between composite EF scores and participants' demographic and clinical characteristics. The results of these analyses are shown in Table 3.

The results of correlation analysis were used to construct regression models for each executive component. Due to significant between-group differences in gender distribution, and the known association between this factor and executive functions, this factor was also entered as predictors in all models tested. The results of regression analyses are shown in Table 4.

The regression models for inhibitory control and working memory initially included diagnosis, age, education, SES, FRWH, IQ, and HDRS scores, as suggested by the results of correlation analysis, in addition to gender. However, as can be seen in Table 4, the stepwise procedure eliminated the majority of these factors as being nonsignificant. Inhibitory control was predicted by the FRWH, IQ, and diagnosis, while working memory performance was significantly predicted by

diagnosis and IQ only. Similarly, the regression model for cognitive flexibility initially included diagnosis, FRWH, IQ, HDRS scores and gender. However, the stepwise model selected the FRWH as the only significant predictor of scores on this variable.

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the influence of variables associated with CR such as education level and cognitively stimulating lifestyle habits on executive functioning in BD. Our findings revealed that diagnosis, IQ and the FRWH were the strongest predictors of inhibitory control, working memory and cognitive flexibility in these participants, accounting for 37%, 24%, and 7.6% of the variance on these constructs, respectively.

The role of diagnosis as a significant predictor of EF corroborates the literature on executive dysfunction in BD. Comparative studies provide overwhelming evidence of impairments in inhibitory control (Bourne et al., 2013; M. Mur et al., 2008a; Maria Mur et al., 2008b), working memory (Arts et al., 2011; Bora and Pantelis, 2015; Bourne et al., 2013) and cognitive flexibility (Aminoff et al., 2012) in patients with BD as compared to control subjects. Interestingly, the present findings also suggested that diagnosis may be a stronger predictor than mood when it comes to executive dysfunction in BD, even though depressive symptoms are known to have a negative influence in this regard. Combined, these findings may indicate that the primary cause of executive dysfunction in BD could be the diagnosis itself, with depressive symptoms acting as contributory or secondary causes of impairment.

The importance of IQ as a predictor of EF in patients with BD also replicates recent findings in the literature. According to a study by Burdick et al. (2014), which identified distinct neurocognitive subgroups within a sample of patients with BD, individuals with global cognitive impairment present with lower premorbid IQ than those with selective impairments or intact cognitive functioning. These findings also mirror those obtained in samples with schizophrenia. According to Wells et al. (2015), patients with lower premorbid and current IQ perform worse on measures of EF than those whose premorbid IQ did not differ from that of control participants. Interestingly, although significant associations have been identified between EF and IQ in individuals with mental illnesses (Leeson et al., 2010), the two constructs were clearly distinguishable in the present sample, to the extent that IQ proved to be a nonsignificant predictor of performance in certain executive domains. This finding may be attributed to the inclusion of the WAIS-III Vocabulary subtest in our measure of estimated IQ. According to the literature, scores on this instrument may not differ between control subjects and patients with BD, suggesting that – unlike other cognitive domains, such as the EF themselves – crystallized intelligence may not be significantly impacted

Table 1
Comparison of participant demographic and clinical characteristics.

	BDI (n=38)	BDII (n=39)	C (n=106)	<i>F</i> or χ^2	<i>p</i>	<i>Post hoc</i>
Age*	44.84(11.87)	41.38(14.54)	28.85(11.93)	29.63	< 0.001	C < BDI, BDII
Education* ¹	11.38(6.00)	14.72(5.65)	15.22(3.83)	9.10	< 0.001	C, BDII > BDI
SES*	24.89(7.43)	29.23(7.29)	30.06(7.02)	7.19	0.001	C, BDII > BDI
FRWH*	11.51(5.54)	15.13(5.59)	18.47(4.28)	29.59	< 0.001	C > BDII > BDI
IQ*	102.74(11.43)	109.24(12.50)	120.14(11.01)	36.11	< 0.001	C > BDII > BDI
HDRS*	14.70(9.32)	13.44(10.91)	1.97(2.83)	68.27	< 0.001	C < BDI, BDII
YMRS*	2.39(3.77)	3.76(3.84)	0.76(1.48)	17.86	< 0.001	C < BDI < BDII
MMSE*	26.86(2.31)	27.85(2.59)	29.25(1.33)	24.63	< 0.001	C > BDI, BDII
Gender(F;n) ²	31(81.6%)	32(82.1%)	48(45.3%)	24.95	< 0.001	–
Suicide attempts	9(24.3%)	8(20.5%)	0(0.0%)	26.25	< 0.001	–

Note. BDI: Bipolar Disorder type I; BDII: Bipolar Disorder type II; MDD: major depressive disorder; C: control participants; *Data presented as mean and standard deviation; ¹ Years of formal education; ² Absolute and relative frequency of female participants; SES: socioeconomic status; FRWH: frequency of reading and writing habits; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; IQ: Intelligence quotient; MMSE: Mini-Mental State examination.

Table 2

Neuropsychological instruments used to evaluate each core executive function.

Executive function	Instrument	Variables	BDI	BDII	C	F	p	Post hoc
Inhibitory control	Trail-Making Test	Part B speed	−1.65 (2.52)	−0.76 (1.87)	0.17 (0.94)	6.331	0.002	C > BDI
		Part B accuracy	−1.13 (2.76)	−0.27 (1.72)	−0.02 (1.21)	2.250	0.109	–
	Hayling Sentence Completion Test	Part B speed	−1.50(2.85)	−0.61(3.31)	0.44(0.92)	5.486	0.005	C > BDI
		Part B accuracy	−0.92(1.62)	−0.45(1.46)	0.26(0.90)	11.618	< 0.001	C > BDI, BDII
	Stroop Color-Word Test	Errors in the color-word (interference) condition	−0.05(1.06)	−0.77(1.81)	0.19(0.97)	4.178	0.017	BDI > BDII
Working memory	Sentence-word Span test	Total score	−0.43(0.95)	−0.48(0.76)	0.13(0.87)	4.134	0.018	C > BDII
		Longest correct sequence	−0.04(0.91)	−0.30(0.67)	0.24(0.88)	1.736	0.179	–
	Backwards digit span	Total score	−0.02(0.91)	0.18(1.04)	1.17(1.37)	8.857	< 0.001	C > BDI, BDII
		Longest correct sequence	−0.01(1.00)	0.02(1.01)	1.33(1.98)	7.188	0.001	C > BDI, BDII
Cognitive flexibility	Trail-Making Test	Part B/Part A speed	−0.08(1.31)	−0.39(1.31)	−0.16(1.44)	1.109	0.332	–
	Hayling Sentence Completion Test	Part B-Part A speed	−1.11(3.18)	−0.60(2.81)	0.42(1.01)	5.976	0.003	C > BDI

Table 3

Correlation between demographic and clinical characteristics and executive functions.

	Executive functions		
	Inhibitory control	Working memory	Cognitive flexibility
Age	−0.291**	−0.270**	−0.075
Education ^a	0.339**	0.173*	0.121
SES	0.242**	0.230**	0.106
FRWH	0.456**	0.257**	0.205**
IQ	0.424**	0.468**	0.181*
HDRS	−0.275**	−0.272**	−0.150*
YMRS	−0.061	−0.139	−0.014

^a Years of formal education; SES: socioeconomic status; FRWH: Frequency of reading and writing; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale.

* significant at $p < 0.05$.

** significant at $p < 0.01$.

by the presence of BD (Mann-Wrobel et al., 2011). The dissociation and mutual influence between EF and IQ in patients with BD may be an interesting avenue for future research.

Surprisingly, in addition to diagnosis and IQ, the present study

found that the FRWH was also a significant predictor of EF in patients with BD. The FRWH provides an estimate of continuous cognitive activity which may contribute more significantly than education to CR, since reading and writing are both cognitively stimulating tasks which can be carried out on a daily basis, regardless of academic or occupational status. In samples of healthy adults, the FRWH has been used as a proxy measure of cognitive reserve (Jefferson et al., 2011), and has proved to be a stronger predictor than education in some measures of EF (Cotrena et al., 2015). In patients with BD, cognitive reserve has been identified as a significant predictor of both cognitive and psychosocial functioning, contributing to a milder illness course and decreased symptom severity (Forcada et al., 2014).

Although previous studies have also included cognitively stimulating leisure activities – such as reading and writing – in measures of CR, the present findings make an important addition to the literature by suggesting that the influence of these factors on EF is significant and distinct from that of premorbid variables such as educational attainment. This hypothesis is corroborated by the distribution of between-group differences on education *vs.* reading and writing habits. While education levels were lowest in patients with BDI, they did not differ between subjects with BDII and control participants; the FRWH, however, differed significantly between all participant groups, with

Table 4

Regression models for inhibitory control, working memory and cognitive flexibility.

Criterion variable	Predictors	B	SE	β	T	p	ΔR^2	F Change	Sig F Change
Inhibitory Control	Model 1						0.290	64.241	< 0.001
	FRWH	0.105	0.013	0.539	8.015	< 0.001			
	Model 2						0.070	17.076	< 0.001
	FRWH	0.072	0.015	0.369	4.859	< 0.001			
	IQ	0.026	0.006	0.314	4.132	< 0.001			
	Model 3						0.021	5.379	0.022
	FRWH	0.062	0.015	0.319	4.080	< 0.001			
Working Memory	IQ	0.019	0.007	0.237	2.884	0.004			
	Diagnosis	0.161	0.069	0.185	2.319	0.022			
	Model 1						0.209	43.606	< 0.001
	IQ	0.003	0.005	0.457	6.604	< 0.001			
Cognitive Flexibility	Model 2						0.040	8.743	0.004
	IQ	0.023	0.006	0.320	3.903	< 0.001			
	Diagnosis	0.185	0.063	0.243	2.957	0.004			
Cognitive Flexibility	Model 1						0.076	13.517	< 0.001
	FRWH	0.063	0.017	0.276	3.677	< 0.001			

Note: FRWH: Frequency of reading and writing.

the highest values observed in control participants, followed by those with BDII and, lastly, by patients with BDI. As such, the FRWH may have reflected more subtle differences in cognitive stimulation or reserve between participant groups, which may have contributed to the strength of its association with EF. Combined, these results suggest that the encouragement of cognitively stimulating habits in BD may contribute to the attenuation of the cognitive and functional impairment associated with this condition. They also underscore the importance of differentiating between premorbid and continuous contributors to cognitive performance and, possibly, cognitive reserve.

Our findings must be interpreted in light of some limitations. Clinical factors such as the duration of illness, medication use, and number of mood episodes could not be reliably obtained from the sample, and were therefore not included in the analysis. The assessment of these factors and their impact on cognition could be an interesting focus for future studies. Additionally, given the cross-sectional nature of our investigation, no definitive claims regarding the direction of the relationship between the FRWH and the EF can be made. While the influence of intellectually stimulating habits on EF has been demonstrated by other studies in the literature, the EF are also known to influence reading ability (Roldán, 2015). As such, it is possible that patients with executive impairments find it difficult to engage in reading and writing, decreasing the frequency with which they perform these activities. It would therefore be possible that impairments in EF are a cause, not a consequence, of infrequent cognitive stimulation. We suggest that future studies investigate the relationship between EF and cognitively stimulating activities from a longitudinal viewpoint in order to effectively address the issue of causality between these variables.

Despite these limitations, the present study was successful in identifying both premorbid and lifestyle variables associated with CR which may contribute to the patterns of EF in patients with BD. These findings have important implications for the comprehension and clinical management of cognitive impairment in BD. Firstly, the association between EF and variables associated with CR paints an optimistic picture of cognitive impairment in this disorder, suggesting that executive dysfunction may not be irremediable or inevitable in patients with BD. Secondly, the contribution of cognitively stimulating activities to the EF indicate that it may be possible to enhance CR and improve neuropsychological functioning through lifestyle interventions involving intellectual stimulation. This effect was not always accompanied by that of education and other premorbid measures of CR, and as such, it is possible that even patients with low levels of educational and occupational attainment may experience improvements in EF with increased intellectual stimulation. Reading and writing activities may be a direct avenue of intervention for BD, and should these findings be replicated by future studies with larger samples and longitudinal designs, may prove a valuable addition to current rehabilitation programs, improving patient functioning, cognition, and clinical outcome.

Acknowledgment

The authors would like to thank CAPES and CNPq for their support to this study.

References

- Aminoff, S.R., Jensen, J., Lagerberg, T.V., Hellvin, T., Sundet, K., Andreassen, O.A., Melle, I., 2012. An association between affective lability and executive functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 198, 58–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.044>.
- Amorim, P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview 22.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2011. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 190–205. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x>.
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36, 1053–1064. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291706007501>.
- Bonnin, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>.
- Bora, E., Hidroglu, C., Özerdem, A., Kaçar, Ö.F., Sarısoy, G., Cıvı Arslan, F., Aydemir, Ö., Cubukcuoglu Tas, Z., Vahip, S., Atalay, A., Atasoy, N., Ateşci, F., Tümkaya, S., 2016. Executive dysfunction and cognitive subgroups in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 1338–1347. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.04.002>.
- Bora, E., Pantelis, C., 2015. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* 41, 1095–1104. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu198>.
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T.O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V.V., Dittmann, S., Ferrier, I.N., Fleck, D.E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Arán, A., Melle, I., Moore, P.B., Mur, M., Pfennig, A., Raust, A., Sentürk, V., Simonsen, C., Smith, D.J., Bio, D.S., Soeiro-de-Souza, M.G., Stoddart, S.D.R., Sundet, K., Szöke, A., Thompson, J.M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O.A., Leboyer, M., Vieta, E., Bauer, M., Worhunsky, P.D., Tzagarakis, C., Rogers, R.D., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2013. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 128, 149–162. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12133>.
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A.K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083–3096. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714000439>.
- Burgess, P.W., Shallice, T., 1997. *The Hayling and Brixton Tests: Thames Valley Test Company*. Bury St. Edmunds, Engl..
- Chaves, M.L.F., Izquierdo, I., 1992. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol. Scand.* 85, 378–382.
- Cheung, E.Y.W., Halari, R., Cheng, K.M., Leung, S.K., Young, A.H., 2013. Cognitive performance is impaired in euthymic Chinese patients with Bipolar 1 Disorder. *J. Affect. Disord.* 151, 156–163. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.070>.
- Cotrena, C., Branco, L.D., Cardoso, C.O., Wong, C.E.I., Fonseca, R.P., 2015. The predictive impact of biological and sociocultural factors on executive processing: the role of age, education, and frequency of reading and writing habits. *Appl. Neuropsychol. Adult* 23, 75–84. <http://dx.doi.org/10.1080/23279095.2015.1012760>.
- Cotrena, C., Branco, L.D., Shansis, F.M., Fonseca, R.P., 2016. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J. Affect. Disord.* 190, 744–753. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A.A., Kessler, R., Lund, H.G., Ametrano, R.M., Sachs, G., Rauch, S.L., Dougherty, D., 2010. RESEARCH: cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci. Ther.* 16, 298–307. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x>.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Fonseca, R.P., Oliveira, C., Gindri, G., Zimmermann, N., Reppold, C., Parente, M., 2010. Teste Hayling: um instrumento de avaliação de componentes das funções executivas. In: Hutz, C.S. (Ed.), *Avanços Em Avaliação Psicológica E Neuropsicológica de Crianças E Adolescentes*. Casa do Psicólogo, São Paulo, 337–364.
- Fonseca, R.P., Salles, J.F., de, Parente, M.A., de, M.P., 2009. *Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin*. Vetor, Porto Alegre.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2014. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214–222. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>.
- Gorenstein, C., Andrade, L.H.S.G., Zuairi, A.W., 2000. *Escala de avaliação de texto backslash}ção clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. Lemos Editorial.
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnin, C.M., Varo, C., Tabares-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Valls, E., Morilla, I., Carvalho, A.F., Ayuso-Mateos, J.L., Vieta, E., Martínez-Arán, A., 2016. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J. Affect. Disord.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hellvin, T., Sundet, K., Simonsen, C., Aminoff, S.R., Lagerberg, T.V., Andreassen, O.A., Melle, I., 2012. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 14, 227–238. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01004.x>.
- Jefferson, A.L., Gibbons, L.E., Rentz, D.M., Carvalho, J.O., Manly, J., Bennett, D.A., Jones, R.N., 2011. A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 1403–1411. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03499.x>.
- Jeyakumar, S.L.E., Warriner, E.M., Raval, V.V., Ahmad, S.A., 2004. *Balancing the need*

- for reliability and time efficiency: short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Educ. Psychol. Meas.* 64, 71–87.
- Keilp, J.G., Gorlyn, M., Russell, M., Oquendo, M.A., Burke, A.K., Harkavy-Friedman, J., Mann, J.J., 2013. Neuropsychological function and suicidal behavior: attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychol. Med.* 43, 539–551. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291712001419>.
- Kochhann, R., Varela, J.S., Lisboa, C.S.D.M., Chaves, M.L.F., 2010. The Mini Mental State Examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement. Neuropsychol.* 4, 35–41. <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40100006>.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R.E., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S.H., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2010. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr. Bull.* 36, 400–409. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbn100>.
- Levy, B., Manove, E., 2012. Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depression Res. Treat.* 2012, 1–12. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/949248>.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Keshavan, M.S., Sperry, S.H., Öngür, D., 2013. Neuropsychological functioning predicts community outcomes in affective and non-affective psychoses: a 6-month follow-up. *Schizophr. Res.* 148, 34–37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.012>.
- MacQueen, G.M., Memedovich, K.A., 2017. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: assessment and treatment options. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71, 18–27. <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12463>.
- 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 Disord.* 13, 334–342. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., González-Pinto, A., Daban, C., Álvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>.
- 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. *J. Affect. Disord.* 116, 37–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>.
- Mattson, M.P., 2015. Lifelong brain health is a lifelong challenge: from evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res. Rev.* 20, 37–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.12.011>.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008a. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 373–381. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01245.x>.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008b. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 69, 712–719.
- Naismith, S.L., Redoblado-Hodge, M.A., Lewis, S.J.G., Scott, E.M., Hickie, I.B., 2010. Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *J. Affect. Disord.* 121, 258–262. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.028>.
- Nascimento, E., 2004. WAIS-III: escala de Inteligência Wechsler Para Adultos. Casa do Psicólogo, São Paulo.
- Nunnari, D., Bramanti, P., Marino, S., 2014. Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurol. Sci.* 35, 1513–1518. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1897-z>.
- Pawłowski, J., Remor, E., Parente, M.A., de, M.P., de Salles, J.F., Fonseca, R.P., Bandeira, D.R., 2012. The influence of reading and writing habits associated with education on the neuropsychological performance of Brazilian adults. *Read. Writ.* 25, 2275–2289.
- Peters, A.T., Peckham, A.D., Stange, J.P., Sylvia, L.G., Hansen, N.S., Salcedo, S., Rauch, S.L., Nierenberg, A.A., Dougherty, D.D., Deckersbach, T., 2014. Correlates of real world executive dysfunction in bipolar I disorder. *J. Psychiatr. Res.* 53, 87–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.018>.
- Preiss, M., Shatil, E., Čermáková, R., Cimermanová, D., Ram, I., 2013. Personalized Cognitive Training in Unipolar and Bipolar Disorder: a Study of Cognitive Functioning. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 108. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00108>.
- Reitan, R.M., Wolfson, D., 1995. Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *Clin. Neuropsychol.* 9, 50–56.
- Roldán, L.A., 2015. Inhibición y actualización en comprensión de textos: una revisión* Inhibition and Updating in Text Comprehension: a Review. *Univ. Psychol. Bogotá* 15, 87–96. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana,upsy15-2.iact>.
- Sanches, M., Bauer, I.E., Galvez, J.F., Zunta-Soares, G.B., Soares, J.C., 2015. The management of cognitive impairment in bipolar disorder. *Am. J. Ther.* 22, 477–486. <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000120>.
- Scarmeas, N., Stern, Y., 2003. Cognitive reserve and lifestyle. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* (Neuropsychol. Dev. Cogn. Sect. A) 25, 625–633. <http://dx.doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>.
- Solé, B., Bonnin, C.M., Mayoral, M., Amann, B.L., Torres, I., González-Pinto, A., Jiménez, E., Crespo, J.M., Colom, F., Tabarés-Seisdedos, R., Reinares, M., Ayuso-Mateos, J.L., Soria, S., García-Portilla, M.P., Ibáñez, Á., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Alegría, A., Al-Halabi, S., Alonso-Lana, S., Anaya, C., Arango, C., Balanzá-Martínez, V., Barbeito, S., Bobes, J., Chiclana, G., Cerrillo, E., Correa, P., Custal, N., Fernández, P., Fernández, M., Fuentes-Durá, I., Galván, G., Isella, S., Landín-Romero, R., Menchón, J.M., Merchan-Naranjo, J., Ortiz-Gil, J., Pacchiarotti, I., Reyes, R., Rosa, A.R., Rapado, M., Rodao, J.M., Saiz, P.A., Sánchez-Moreno, J., Segura, B., Selva-Vera, G., Saiz-Ruiz, J., Soria, V., Subirá, M., Ugarte, A., Valle, J., Vega, P., 2015. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 257–264. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.05.010>.
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Bonnin, C., del, M., Torres, I., Reinares, M., Priego, Á., Salamero, M., Colom, F., Varo, C., Vieta, E., Martínez-Arán, A., 2016. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord.* <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12385>.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve*. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>.
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. <http://dx.doi.org/10.1037/h0054651>.
- Torrent, C., Bonnin, C., del, M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B.L., González-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibáñez, Á., García-Portilla, M.P., Tabarés-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Solé, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Ayuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernández, P., Landín-Romero, R., Alonso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernández, M., Ugarte, A., Subirá, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchón, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegría, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galván, G., Saiz, P.A., Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Fuentes-Durá, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852–859. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>.
- Vieta, E., Torrent, C., Martínez-Arán, A., 2014. *Functional Remediation for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Vilela, J., Loureiro, S., 2000. Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. In: Gorenstein, C., Andrade, C.L., Zuardi, A.W. (Eds.), *Escala de Avaliação Clínica Em Psiquiatria E Psicofarmacologia*. Lemos Editorial, São Paulo, 113–124.
- Wechsler, D., 2002. *Memory Scale 3rd ed.* Psychological Corporation, San Antonio.
- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale: Administration and Scoring Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Wells, R., Swaminathan, V., Sundram, S., Weinberg, D., Bruggemann, J., Jacomb, I., Copley, V., Lenroot, R., Pereira, A.M., Zalesky, A., Bousman, C., Pantelis, C., Weickert, C.S., Weickert, T.W., 2015. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: cognitive, symptom, and functional outcomes. *npj Schizophr.* 1, 15043. <http://dx.doi.org/10.1038/npjischz.2015.43>.
- Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., Ma, J., Chen, J., 2012. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J. Affect. Disord.* 136, 328–339. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.029>.
- Zimmermann, N., Cardoso, C., de, O., Trentini, C.M., Grassi-Oliveira, R., Fonseca, R.P., 2015. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dement. Neuropsychol.* 9, 120–127. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000006>.