

# TAB e a possibilidade de deterioração cognitiva

Prof. Dr. Ricardo A. Moreno<sup>1</sup> • Dra. Danielle Bio<sup>2</sup>

Nos últimos anos, ficou claro um grande interesse da comunidade científica quanto aos déficits cognitivos no transtorno bipolar (TB). Este interesse primeiro mostrou-se na possibilidade de quantificação dos déficits cognitivos durante os episódios de humor. Posteriormente, muitos estudiosos focaram-se na descoberta da permanência de determinados déficits no período de eutímia. Em seguida, detiveram-se na implicação dos déficits cognitivos na



recuperação funcional dos pacientes com TB e, atualmente, se estudam com maior ênfase os déficits cognitivos como endofenótipos do TB.

Neste sentido, o comprometimento cognitivo no TB tem sido documentado em uma grande variedade de domínios neuropsicológicos durante os períodos agudos de sintomas associados ao TB (mania, depressão e estado misto) e, ainda, diferenças importantes no funcionamento cognitivo dos pacientes em dependência do estado de humor.<sup>(1)</sup>

Rocca e Lafer, em artigo de revisão, encontraram que deprimidos bipolares apresentam mais dificuldades em testes que avaliam o funcionamento executivo quando comparados com unipolares.<sup>(2)</sup> Os pacientes em mania têm dificuldade no controle inibitório, no processamento de informação visuoespacial e na fluência verbal. Os eutímicos mostraram prejuízo na memória verbal e visuoespacial e nas funções

**1. Diretor do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. CRM-SP 48.154.**

**2. Pesquisadora do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. CRP-SP 06/73244.**



“ Os estudos com crianças e adolescentes com TB mostram que, nesta fase do desenvolvimento, déficits cognitivos aparecem nos mesmos domínios que são descritos em pacientes adultos, com principal acometimento da memória verbal e prejuízo menor na velocidade motora e inteligência.<sup>(6)</sup> ”

executivas. Outros estudos demonstraram que os pacientes continuam a exibir o déficit cognitivo mesmo durante o período de remissão (eutímia). Os déficits mais marcantes na eutímia acometem os domínios de atenção, velocidade de processamento, aprendizagem verbal e memória e funções executivas (incluindo flexibilidade cognitiva, controle inibitório, memória de trabalho e fluência verbal).<sup>(3-5)</sup>

E ainda, estudos com populações especiais, como crianças/adolescentes e idosos, contribuem para a compreensão da idade de risco do início da doença, bem como sobre o curso durante as diferentes fases do desenvolvimento. Os estudos com crianças e adolescentes com TB mostram que, nesta fase do desenvolvimento, déficits cognitivos aparecem nos mesmos domínios que são descritos em pacientes adultos, com principal acometimento da memória verbal e prejuízo menor na velocidade motora e inteligência.<sup>(6)</sup> Porém, pacientes geriátricos com TB apresentam um padrão de comprometimento cognitivo global.<sup>(7)</sup>

A importância de estudar a população de filhos de pais com TB decorre das pesquisas sobre o risco genético de desenvolver TB, estimado entre 2 e 15% para parentes de primeiro grau de um portador. A idade de início dos sintomas parece ser mais precoce em indivíduos que têm história familiar. E, apesar de escassas, as pesquisas com filhos de pais com TB sugerem que alterações cognitivas podem ser observadas antes mesmo do início da doença. Em decorrência disto torna-se relevante desenhar estudos que possam traçar um perfil destas alterações, a fim de possibilitar não só uma identificação precoce do risco para TB, como também a elaboração de intervenções precoces que possam minimizar o impacto da doença ao longo da vida. Neste sentido, Bio et al. estudaram o funcionamento neuropsicológico em filhos de mães portadoras de TB comparados a um grupo controle e encontram que o desempenho do grupo de filhos de bipolares foi estatisticamente inferior em testes que avaliaram as funções relacionadas à

memória visuoespacial, às funções executivas e à cognição social.<sup>(8)</sup>

Estudos de revisão mostram que os déficits cognitivos apresentados por pacientes TB podem ser compartilhados em menor grau por familiares não afetados pelo TB.<sup>(4,5)</sup> Com base nesses dados, podemos concluir que estes déficits refletem, pelo menos em parte, uma predisposição genética da doença. Partindo destes achados, alguns pesquisadores têm focado seus estudos em busca de um endofenótipo cognitivo do TB, ou seja, a associação entre certos genótipos e as alterações cognitivas. Isto por que a cognição humana é provavelmente influenciada por uma série de genes, cada qual com um pequeno papel no desempenho final. O desempenho em cada domínio cognitivo pode ser estatisticamente associado à atividade de uma determinada proteína e por extensão a variações genéticas responsáveis por essas diferenças funcionais. As pesquisas que buscam essa correlação são chamadas de estudos genéticos de associação. Neste sentido, de

“ Os déficits cognitivos refletem tanto um estado quanto um traço da doença,<sup>(10)</sup> além de estarem correlacionados a menor taxa de recuperação dos sintomas nos períodos entre os episódios, pior prognóstico, prejuízo no ajustamento psicossocial<sup>(1,11)</sup> e prejuízo no funcionamento global.”

Souza et al. encontraram que, em uma amostra de jovens com TB de tipo I não medicados, existe associação entre o genótipo apolipoproteína E (APOE) com o funcionamento

cognitivo.<sup>(9)</sup> A presença do alelo \*4 está associada com o pior funcionamento cognitivo em testes que avaliam o funcionamento executivo, sujeitos com o alelo \*2 apresentam

melhor desempenho cognitivo e o APOE \*3\*3 está associado com severa disfunção na performance cognitiva.

Desta forma, pode-se considerar que os déficits cognitivos refletem tanto um estado quanto um traço da doença,<sup>(10)</sup> além de estarem correlacionados a menor taxa de recuperação dos sintomas nos períodos entre os episódios, pior prognóstico, prejuízo no ajustamento psicossocial<sup>(1,11)</sup> e prejuízo no funcionamento global. Isto por que os prejuízos cognitivos encontrados são sugestivos de disfunção em circuitos frontoestriatais específicos que podem, em parte, explicar as dificuldades na adaptação psicossocial destes pacientes.<sup>(2)</sup>



No entanto, a obtenção de dados conclusivos a respeito do funcionamento dos pacientes com TB tem sido limitada por vários fatores, tais como: definição diagnóstica, heterogeneidade e tamanho das amostras, cronicidade da doença, fase da doença, tipo de medicação utilizada, tempo de uso da medicação e diversidade de testes psicológicos utilizados.<sup>(2)</sup>

Considerando a diversidade de baterias neuropsicológicas adotadas como uma das limitações para a generalização dos resultados obtidos nos estudos publicados, a *International Society for Bipolar Disorder* (ISBD) estabeleceu um comitê de especialistas com o objetivo de analisar a literatura a respeito dos déficits cognitivos no TB. Com base nos resultados dessa revisão, propôs em 2010 uma bateria preliminar para ser utilizada nas futuras pesquisas com TB, que consiste dos seguintes testes neuropsicológicos: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS): Symbol Coding; Category Fluency: Animal Naming; Trail Making Test – parts A and B; Stroop Test; Wisconsin Card Sorting Test, Wechsler Memory Scale -3: Letter-Number Sequencing and Spatial Span; Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP); Hopkins Verbal Learning Test – Revised; California Verbal Learning Test; Brief Visuospatial Memory Test – Revised.*<sup>(12)</sup>

Outro dado importante é que quanto maior o tempo de doença e pior a gravidade, além do número de internações ou episódios, piores serão os déficits cognitivos no TB. O número de episódios de mania está particularmente associado com o funcionamento cognitivo, principalmente com a memória verbal tardia e algumas medidas de funções execu-

“ Os pacientes que apresentam maior comprometimento cognitivo são menos hábeis no manejo de sua doença e têm como resultado um curso da doença mais pobre. ”

tivas.<sup>(2,11)</sup> Desta forma, é fundamental tratar o TB de forma eficaz, mesmo sabendo que alguns medicamentos podem interferir no funcionamento cognitivo. Isto por que quanto maior o número de episódios, maior será a deterioração cognitiva. Além disso, sabe-se que pacientes com TB apresentam um risco aumentado para demência e que este risco aumenta em relação ao número e à duração dos episódios de humor.<sup>(13)</sup>

Os dados aqui apresentados podem ser interpretados de duas maneiras, segundo Robinson e Ferrier.<sup>(11)</sup> Os pacientes que apresentam maior comprometimento cognitivo são menos hábeis no manejo de sua doença e têm como resultado um curso da doença mais pobre. De outro lado, a presença de déficits cognitivos nos parentes de primeiro grau de pacientes com TB indica que o comprometimento cognitivo pode representar um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TB, já que está presente antes do início da doença, mas piora com o progresso da doença. ■

## Referências

1. Malhi GS et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007;9:114-125.
2. Rocca CCA, Lafer B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(3):226-37.
3. Torres IJ et al. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2007 Suppl. 434:17-26.
4. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;38:771-785.
5. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009;113:1-20.
6. Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(6):595-605.
7. Young RC et al. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord* 2006;92:125-131.
8. Bio DS, Petresco S, Rocca CC, Krelling R, Gutt EK, Moreno RA. Neuropsychological Profile in offspring of mothers with bipolar disorder. (em preparação).
9. De Souza MG, Bio DS, Dias VV, Prado CM, Campos RN, Costa LF et al. Apolipoprotein E genotype and cognition in Bipolar Disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010 (in press).
10. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorders: a review. *J Affect Disord* 2002;72:209-226.
11. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006;8:103-116.
12. Yathan LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Beraden CE et al. International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders* 2010;12: 351-363.
13. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007 Apr;190:359-60.