



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

LIANA ROSA ELIAS

**DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO
BIPOLAR EM EUTIMIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.**

FORTALEZA

2016

LIANA ROSA ELIAS

**DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO
BIPOLAR EM EUTIMIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. André Férrer Carvalho.

Co-orientador: Dr. Cristiano André Köhler.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- E41d Elias, Liana Rosa.
Déficit cognitivo em crianças e adolescentes com transtorno bipolar em eutimia : revisão sistemática e meta-análise. / Liana Rosa Elias. – 2016.
90 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Prof. Dr. André Férrer Carvalho.
Coorientação: Prof. Dr. Cristiano André Köhler.
1. Transtorno Bipolar. 2. Neuropsicologia. 3. Cognição. 4. Meta-análise. 5. Criança. I. Título.
CDD 610
-

LIANA ROSA ELIAS

**DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO
BIPOLAR EM EUTIMIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em: 27/12/2016.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cristiano André Köhler (Co-orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Aluísio Ferreira de Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Denise de Lima Oliveira Vilas Boas
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Felipe Leite Lustosa
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

AGRADECIMENTOS

À Fundação Cearense de Apoio à Pesquisa (FUNCAP), pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Ao Prof. Dr. André Férrer Carvalho, por ter me acolhido no Grupo de Pesquisa Translacional em Psiquiatria; pelos inúmeros momentos de aprendizagem; por ser um exemplo de exímio pesquisador; por sempre acreditar em meu trabalho; pelo apoio e orientações constantes; a quem devo a minha paixão pela pesquisa e a busca constante por excelência. Minha gratidão e meu muito obrigada.

Ao Dr. Cristiano André Köhler, meu co-orientador. A quem não tenho palavras para agradecer. Obrigada por ser um excelente professor; por ter paciência e constante disposição para ensinar e nobreza em dividir o vasto conhecimento que tem com todos os orientandos; por mostrar que eu sou capaz de aprender e melhorar sempre; por participar ativamente de todo o meu percurso de doutorado. Além do meu muito obrigada, meus sinceros votos de sucesso em todos os seus projetos.

Aos professores participantes da Banca examinadora, Prof. Dr. Renan Magalhães, Prof. Dr. Aluísio Lima, Profa. Dra. Denise Vilas Boas e Prof. Dr. Felipe Leite, muito obrigada por aceitar examinar este trabalho. Vocês são exemplos de profissionais, de professores e pesquisadores. Fico muito honrada de tê-los comigo neste momento.

À minha família, especialmente ao meu esposo Maia Olsen, que sempre me incentivou e compreendeu os momentos de ausência. Vocês são a minha força.

Aos meus amigos, colegas do grupo de pesquisa, representados aqui por minha amiga Amanda Barroso, obrigada pela atenção, pelos momentos de troca e pela torcida.

A todos que compõem o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, que me acolheram e proporcionaram tamanho aprendizado. À Rita e Ivone, por serem mais que colaboradoras do Programa, por estarem sempre disponíveis e resolver todas as questões administrativas pertinentes com entusiasmo e competência.

A todos vocês, meu muito obrigada.

RESUMO

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática com meta-análise de estudos investigando funções neuropsicológicas em jovens até 18 anos diagnosticados com Transtorno Bipolar (TB) em fase eutímica em comparação com controles saudáveis (CS). Desta forma, espera-se esclarecer o funcionamento cognitivo de pacientes bipolares pediátricos com uma amostra representativa e com controle das potenciais fontes de heterogeneidade. Para o alcance dos objetivos, uma busca sistemática na literatura foi realizada nas bases de dados Pubmed / MEDLINE, PsycInfo e EMBASE, desde o primeiro periódico veiculado à base, até 23 de março de 2016 em estudos originais revisados por pares (*peer-review*) que investigaram funções neuropsicológicas de jovens eutímicos com TB em comparação com CS. Foram extraídos os tamanhos de efeito (TE) para cada um dos testes neuropsicológicos utilizados. Adicionalmente, os resultados foram agrupados de acordo com os seguintes domínios cognitivos: atenção/vigilância, aprendizagem verbal, memória verbal, memória de trabalho, aprendizagem visual, memória visual, funções executivas, velocidade de processamento e cognição geral. Foram seguidos os protocolos do PRISMA *Statement*. Como resultado, este estudo sintetizou dados de vinte e quatro estudos que preencheram os critérios de inclusão (N = 1146; sendo 510 no grupo TB e 636 no grupo controle). Em geral, os jovens bipolares eutímicos apresentaram déficits significativos nos domínios de: aprendizagem verbal, memória verbal, memória de trabalho, aprendizagem visual e memória visual, com tamanhos de efeito de moderado a grande (g de Hedge entre 0,76 a 0,99). Não foram observados déficits significativos nos domínios de atenção e vigilância, funções executivas, e velocidade de processamento. A heterogeneidade foi alta ($I^2 \geq 50\%$) para a maioria das estimativas de TE. Diferenças na definição de eutimia entre os estudos explicaram a heterogeneidade na estimativa do TE para aprendizagem verbal e memória. Também foram encontradas evidências para outras fontes potenciais de heterogeneidade em várias estimativas do TE, que incluíam comorbidade com TDA/H e transtornos de ansiedade, bem como o uso de medicamentos. Além disso, o uso de diferentes testes neuropsicológicos pareceu contribuir para a heterogeneidade de algumas estimativas (como por exemplo, no domínio atenção/vigilância). Ao final, foi possível concluir que jovens bipolares eutímicos apresentam disfunção cognitiva significativa abrangendo os domínios aprendizagem verbal, aprendizagem visual, memória verbal, memória visual e memória de trabalho. Estes dados sugerem que, para um subconjunto de indivíduos com TB, os fatores do neurodesenvolvimento podem contribuir para a disfunção cognitiva.

Palavras-chave: Transtorno bipolar. Neuropsicologia. Cognição. Meta-análise. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

This work consists of a systematic review with meta-analysis of studies investigating neuropsychological functions in youth up to the age of 18 diagnosed with Bipolar Disorder (BD) in euthymic phase compared to healthy controls (HC). The study aims to clarify the cognitive functioning of pediatric bipolar patients by investigating a representative sample and controlling potential sources of heterogeneity. A systematic search in the literature was performed in the Pubmed/MEDLINE, PsycInfo and EMBASE databases from inception until March 23rd, 2016 to select original peer-reviewed studies that investigated neuropsychological functions in youths diagnosed with TB in the euthymic phase compared to HC. Effect sizes were extracted for each of the neuropsychological tests used. In addition, the results were grouped according to the following cognitive domains: attention and vigilance, verbal learning, verbal memory, working memory, visual learning, visual memory, executive functions, processing speed and general cognition. The PRISMA Statement protocol was followed. The study synthesized data from twenty-four studies that met the inclusion criteria (N = 1146, 510 in the BD group and 636 in the control group). In general, euthymic bipolar youngsters had significant deficits in the domains of verbal learning, verbal memory, working memory, visual learning and visual memory with moderate to large effect sizes (Hedges's g between 0.76 and 0.99). No significant deficits were observed in the domains of attention/vigilance, executive functions, and processing speed. The heterogeneity was moderate to large ($I^2 \geq 50\%$) for most ES estimates. Differences in the definition of euthymia between the studies explained the heterogeneity in the ES estimation for verbal learning and memory. Evidence was also found for other potential sources of heterogeneity in various estimates of ES that included comorbidity with ADHD and anxiety disorders, as well as medication use. In addition, the use of different neuropsychological tests seemed to contribute to the heterogeneity of some estimates (e.g. in the attention/vigilance domain). At the end, it can be concluded that youths with euthymic BD present significant cognitive dysfunction encompassing the domains verbal learning, visual learning, verbal memory, visual memory and working memory. The results also suggest that, for a subset of individuals with BD, neurodevelopmental factors may contribute to cognitive dysfunction.

Keywords: Bipolar disorders. Neuropsychology. Cognition. Meta-analysis. Child. Adolescent.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Hierarquia da evidência em saúde.....	31
Figura 2 – Fluxograma PRISMA.....	42
Figura 3 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio cognição geral.....	52
Figura 4 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio atenção/vigilância	60
Figura 5 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio funções executivas	61
Figura 6 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio aprendizagem e memória verbal....	62
Figura 7 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio memória de trabalho	63
Figura 8 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio velocidade de processamento	64
Figura 9 – <i>Forest plot</i> da meta-análise do domínio aprendizagem e memória visual	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para o Transtorno Bipolar tipo I	15
Tabela 2 – Bateria para avaliar cognição em pacientes com Transtorno Bipolar da MATRICS	26
Tabela 3 – Bateria para avaliar cognição em pacientes com Transtorno Bipolar da ISBD	27
Tabela 4 – Estratégia de busca.....	38
Tabela 5 – Domínios e testes neuropsicológicos avaliados.....	40
Tabela 6 – Características dos estudos incluídos na meta-análise.....	47
Tabela 7 – Diferenças cognitivas entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis	50
Tabela 8 – Investigação da heterogeneidade (meta-regressões de efeito aleatório) nas diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis	54
Tabela 9 – Investigação de fontes de heterogeneidade em potencial (análises de subgrupos) das diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACAP	<i>American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>
CID	Classificação Internacional das Doenças
CS	Controles saudáveis
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais
ES	<i>Effect size</i>
I ²	Heterogeneidade
IC	Intervalo de confiança
MATRICS	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
MBE	Medicina baseada em evidências
NICE	Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido
QI	Quociente de inteligência
TB	Transtorno bipolar
TDA/H	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TE	Tamanho de efeito

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Diagnóstico de Transtorno Bipolar pelo DSM 5	15
1.2 Diagnóstico do Transtorno Bipolar na infância	17
1.3 Controvérsias entre os manuais da CID e DSM no Transtorno Bipolar infantil ..	19
1.4 Estudos sobre medicação em Transtorno Bipolar infantil	20
1.5 O conceito de eutimia	21
1.6 Domínios cognitivos	22
<i>1.6.1 Atenção e vigilância</i>	22
<i>1.6.2 Aprendizagem e memória verbal e visual</i>	23
<i>1.6.3 Memória de trabalho</i>	23
<i>1.6.4 Funções Executivas</i>	24
1.7 Baterias para avaliação neuropsicológica em Transtorno Bipolar	25
1.8 Relações entre déficit cognitivo e Transtorno Bipolar	27
1.9 Revisão sistemática e meta-análise	30
2 JUSTIFICATIVA	34
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo Geral	37
3.2 Objetivos Específicos	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1 Estratégia de busca	38
4.2 Seleção dos estudos	39
4.3 Extração dos dados	42
4.4 Análises estatísticas	43
5 RESULTADOS	46
5.1 Caracterização dos estudos incluídos	46
5.2 Cognição Geral	52

5.3 Atenção/vigilância	60
5.4 Funções Executivas	61
5.5 Aprendizagem e memória verbal.....	62
5.6 Memória de trabalho.....	63
5.7 Velocidade de processamento	64
5.8 Aprendizagem e memória visual.....	64
5.9 Fluência verbal	65
6 DISCUSSÃO	66
6.1 Análise da heterogeneidade e fatores de limitação do estudo	66
6.2 Análise qualitativa dos domínios cognitivos.....	68
6.3 Implicações para o campo e futuras pesquisas.....	69
7 CONCLUSÕES.....	72
REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICE – SUMÁRIO DAS MEDIDAS E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.....	86

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma das doenças psiquiátricas mais graves, especialmente quando seu início se dá durante a infância e adolescência (GOLDSTEIN, 2012). O transtorno vêm sendo cada vez mais diagnosticado em pacientes pediátricos e adolescentes, com uma prevalência estimada de 1,8% em estudos populacionais (VAN METER *et al.*, 2011). Somado a isso, têm-se o fato de uma proporção significativa de adultos com TB apresentar início clínico do quadro antes da idade de 18 anos (PERLIS *et al.*, 2009; BALDESSARINI *et al.*, 2012). Pacientes com início precoce da doença tendem a ter desfechos mais acentuados, incluindo, embora não limitado, a menores períodos de eutímia, maiores índices de déficits funcionais e impacto na vida acadêmica (GOLDSTEIN e LEVITT, 2006; GOLDSTEIN *et al.*, 2009; PERLIS *et al.*, 2009; WOZNIAK *et al.*, 2011).

As evidências de estudos das últimas duas décadas mostram que os quadros de TB em adultos estão associados à déficits neuropsicológicos em diversos domínios (MARTINEZ-ARAN *et al.*, 2004; MALHI *et al.*, 2007). Tais achados estão sintetizados em diversos estudos de meta-análise (TORRES *et al.*, 2007; ARTS *et al.*, 2008; BORA *et al.*, 2009), os quais confirmam que adultos bipolares em fase eutímica têm déficits mais pronunciados, com tamanhos de efeito (*effect sizes*) de moderado a grave nas seguintes funções neuropsicológicas: atenção, memória e aprendizagem verbal e funções executivas. Contudo, em uma meta-análise de pacientes individuais encontrou-se baixos tamanhos de efeito para déficits cognitivos em pacientes bipolares adultos eutímicos quando comparados a controles saudáveis (BOURNE *et al.*, 2013).

Os déficits cognitivos são considerados mediadores na piora do desempenho funcional e acadêmico nos quadros bipolares (MALHI *et al.*, 2007; TORRES *et al.*, 2011). Evidências apontam que o déficit cognitivo já pode ser evidenciado em um primeiro episódio bipolar (BORA e PANTELIS, 2015). Segundo alguns autores, o fenótipo pediátrico do TB, com início antes dos 18 anos, está associado a aumentos de comportamentos suicida e abuso de substâncias (LIN *et al.*, 2006; RENDE *et al.*, 2007), além dos níveis vistos nos quadros bipolares em geral (LIN *et al.*, 2006), assim como envolvimento em comportamentos de risco, problemas acadêmicos e sociais, além do envolvimento com instâncias legais (BIRMAHER, 2007; JOSEPH *et al.*, 2008). Tais achados sugerem a participação de fatores do neurodesenvolvimento nos quadros bipolares e este trabalho pretende investigar se os déficits cognitivos presentes em crianças e adolescentes se configuram como tal.

A neuropsicologia do TB é terreno fértil para gerar evidências científicas sólidas. Muitos estudos clínicos e de meta-análise geram evidências de que vários aspectos do funcionamento cognitivo nos quadros de bipolar estão alterados. Estas evidências dão força e suporte para se caracterizar o déficit cognitivo como um traço da doença. Entretanto, as meta-análises disponíveis utilizaram um baixo número de estudos em sua amostragem (JOSEPH *et al.*, 2008; NIETO e CASTELLANOS, 2011). Suas estratégias metodológicas de busca mostram-se bastante limitadas, com poucas bases de dados, em período restrito e frequentemente localizam apenas artigos publicados em inglês.

Diante desse cenário, levanta-se a pergunta de partida deste trabalho. Como se configura o perfil neuropsicológico de crianças e adolescentes diagnosticados com TB em fase eutímica, considerando as evidências disponíveis? Para responder essa questão, conduziu-se uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que avaliaram a performance cognitiva em diferentes domínios em pacientes bipolares eutímicos infantis, comparados a controles saudáveis. Parte-se da hipótese de que os déficits cognitivos estão presentes em crianças e adolescentes diagnosticados em TB em fase eutímica. Esperou-se encontrar um alto grau de heterogeneidade entre os estudos, em parte devido às diferentes características da amostras – por exemplo, diferentes faixas de idade e tamanhos de amostra (FRIAS *et al.*, 2014), bem como o uso de diferentes testes neuropsicológicos nos processos de avaliação (YATHAM *et al.*, 2010). Portanto, procurou-se controlar e explorar as possíveis fontes de heterogeneidade entre os estudos.

Em suma, este trabalho teve como objetivo esclarecer de forma atualizada e inédita o panorama de funcionamento cognitivo de crianças e adolescentes com TB. Além disso, se evidenciada a presença de déficit cognitivo nessa população em fase eutímica (o que exclui a hipótese de que o déficit é determinado pelo estado de humor), poder associar os déficits cognitivos a fatores do neurodesenvolvimento.

1.1 Diagnóstico de Transtorno Bipolar pelo DSM 5

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - DSM 5ª edição (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), para se diagnosticar transtorno bipolar tipo I, é necessário o preenchimento dos critérios elencados na Tabela 1 para, ao menos, um episódio maníaco (critérios A-D). Segundo o Manual, o episódio maníaco pode ter sido antecedido ou seguido por episódios hipomaníacos ou depressivos maiores. A ocorrência dos episódios deve excluir quadros como transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico com outras especificações ou não especificado.

A característica essencial de um episódio maníaco é um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento persistente da atividade, com duração de pelo menos uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária), acompanhado por pelo menos três sintomas adicionais do Critério B (TABELA 1). Se o humor é irritável em vez de elevado ou expansivo, pelo menos quatro sintomas do Critério B devem estar presentes para se fechar o diagnóstico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Para o diagnóstico do TB tipo II, é preciso que haja ao menos um episódio de hipomania, que se caracteriza de forma bastante semelhante ao episódio maníaco, mas com menor intensidade e prejuízos funcionais; já o TB do tipo não especificado (TB-NOS) engloba situações em que os sintomas característicos do TB acarretam sofrimento clinicamente significativo e/ou prejuízo funcional ao sujeito, mas não satisfaz-se todos os critérios para qualquer transtorno na classe bipolar, sendo utilizada quando o clínico opta por não especificar a razão pela qual os critérios para o TB (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para o Transtorno Bipolar tipo I

EPISÓDIO MANÍACO

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).
- B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:
 1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
 5. Distraibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para o Transtorno Bipolar tipo I *continua*

EPISÓDIO MANÍACO
<p>7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).</p> <p>C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.</p> <p>D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.</p> <p>Nota: Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.</p> <p>Nota: Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.</p>
EPISÓDIO HIPOMANÍACO
<p>A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.</p> <p>B. Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autoestima inflada ou grandiosidade. 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono). 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando. 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados. 5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado. 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora. 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos). <p>C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.</p> <p>D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.</p> <p>E* O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.</p> <p>F. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).</p> <p>Nota: Um episódio hipomaníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um diagnóstico de episódio hipomaníaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaníaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.</p> <p>Nota: Os Critérios A-F representam um episódio hipomaníaco. Esses episódios são comuns no transtorno bipolar tipo I, embora não necessários para o diagnóstico desse transtorno.</p>

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para o Transtorno Bipolar tipo I *conclusão*

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR
<p>A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.</p> <p>Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.) 2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa). 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.) 4. Insônia ou hipersonia quase diária. 5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento). 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias. 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecreinação ou culpa por estar doente). 8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por - relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa). 9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio. <p>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica-clínica.</p> <p>Nota: Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnóstico desse transtorno, p.ex: Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por desastre natural, doença médica grave ou incapacidade) podem incluir sentimentos de tristeza intensos, ruminação Cerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A.</p>

Fonte: DSM-5.

1.2 Diagnóstico do Transtorno Bipolar na infância

No DSM 5, os critérios diagnósticos para o TB são os mesmos para crianças, adolescentes e adultos . É reconhecido que as expressões comportamentais de mania e/ou depressão se apresentam de formas diferentes em crianças, jovens e adultos, motivo do qual se discute a validade do diagnóstico de TB em crianças e adolescentes e se propõem modelos de avaliação próprios para identificar mania, hipomania e depressão nessa população (LEIBENLUFT *et al.*, 2003; YOUNGSTROM *et al.*, 2008; GOLDSTEIN, 2012).

O próprio DSM 5 ressalta:

Considerações especiais são necessárias para o diagnóstico em crianças. Uma vez que crianças com a mesma idade podem estar em estágios do desenvolvimento diferentes, fica difícil definir com precisão o que é "normal" ou "esperado" em um determinado ponto.

Assim, cada criança deve ser considerada de acordo com seu comportamento habitual (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2014, p. 127).

A discussão sobre a existência de TB em crianças e adolescentes ainda é relativamente recente, embora haja um contraste com o fato de 67% dos adultos diagnosticados reportarem o início da sintomatologia na infância, além de a doença apresentar-se de forma mais grave nesses casos (GOLDSTEIN e LEVITT, 2006; PERLIS *et al.*, 2009).

Autores problematizam a prevalência de TB na infância, apontando para o fato de haver diagnósticos errôneos, com riscos de falsos positivos e falsos negativos, e consequentes condutas terapêuticas inadequadas, sendo o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDA/H) e Transtorno Depressivo os quadros que mais frequentemente confundem o correto diagnóstico de TB na infância (WOZNIAK *et al.*, 2011; GOLDSTEIN, 2012).

Os estudos de prevalência populacional indicam uma estimativa de 1,8% na população infantil (VAN METER *et al.*, 2011). No Brasil, em estudo conduzido em 2003 em Porto Alegre (RS), avaliando pacientes tratados entre 1998 e 2001, observou-se uma prevalência de TB igual a 7,2% em crianças e adolescentes abaixo de 15 anos (TRAMONTINA *et al.*, 2003).

A prescrição de estabilizadores de humor em crianças aumentou sensivelmente no fim da década de 90 (ZITO *et al.*, 2003). A sintomatologia de um episódio maníaco e hipomaníaco difere na criança quando comparado ao adulto. Estudos evidenciam comportamentos e características típicos de humor elevado, necessidade diminuída de sono, agitação psicomotora, hipersexualidade e irritabilidade em crianças e adolescentes, para se diferenciar a sintomatologia do TB e TDA/H (GELLER *et al.*, 2002).

Vários sintomas de mania podem ser confundidos com sintomas de TDA/H ou Transtorno Desafiador de Oposição (TDO), especialmente por haver uma sobreposição de sintomas nesses quadros clínicos. Estratégias diagnósticas para separar quadros de TB puro, com comorbidades (TB + TDA/H) e TDA/H puro já são indicadas na literatura (GOLDSTEIN, 2012).

A prevalência de TB entre os jovens é altamente dependente de como os diagnósticos são determinados. Há diferenças nos critérios diagnósticos na atual versão do DSM (DSM-5) quando comparada com as versões anteriores. Recentemente, publicou-se um estudo que avaliou o impacto dos critérios diagnósticos na prevalência, características clínicas e validação do diagnóstico entre as versões IV e 5 do DSM (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2016). Segundo os autores, houve uma redução da prevalência de mania e hipomania na versão 5,

embora não se observe alteração nos desfechos longitudinalmente. A principal diferença indicada pelos autores no DSM 5 foi o critério de aumento de atividade ou de níveis de energia, e uma nova especificação para “características mistas”, que podem ser aplicados a episódios de mania ou hipomania quando características depressivas estão presentes, assim como episódios de depressão ocorrendo em períodos de mania ou hipomania.

Tais resultados indicam que leves mudanças nos critérios diagnósticos de mania e hipomania afetam não só a prevalência (potencialmente prevenindo um aumento desnecessário de diagnósticos), mas também tratamentos medicamentosos desnecessários. Ainda são necessários mais estudos que avaliem as diferenças de prevalência diagnóstica e de prescrição medicamentosa em crianças e jovens com TB após as novas diretrizes diagnósticas do DSM 5.

1.3 Controvérsias entre os manuais da CID e DSM no Transtorno Bipolar Infantil

A Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente (*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP*), assim como o sistema de saúde americano utilizam o DSM como manual diagnóstico. Já na Europa, especialmente no Reino Unido, utiliza-se a classificação da Organização Mundial da Saúde, a Classificação Internacional das Doenças (CID). Tais manuais, apesar de bastante semelhantes, carregam algumas diferenças importantes no que concerne aos transtornos de humor. Os manuais de classificações diagnósticas, sua elaboração e forma como são sintetizados, são reflexo do sistema cultural do qual emergem, refletindo os interesses e concepções particulares dessa comunidade. Faz-se necessária uma análise sobre as diferenças e semelhanças entre essas classificações no que concerne o TB para compreender como diferentes contextos culturais concebem, diagnosticam e encaminham os transtornos de humor na infância.

Dios *et al* (2014), realizaram um estudo comparativo entre os critérios diagnósticos do TB no DSM 5 e na versão beta do CID 11, uma vez que a versão final deste somente será divulgada em 2017. As principais diferenças entre as classificações são: (1) DSM separa os transtornos depressivos de bipolar, já na CID há a categoria “Transtornos de Humor” (*mood disorders*), que é subdividida em bipolar e depressão; (2) o DSM mantém diversas ferramentas para acessar o estado de humor, através de escalas; (3) o luto foi removido como critério de exclusão de depressão no DSM, e foi mantido na CID; (4) o início na infância é acrescentado na CID, enquanto no DSM os critérios para crianças são os mesmos dos adultos (DE DIOS *et al.*, 2014).

Araújo e Lotufo-Neto (2014) indicam que o quadro misto deixa de ser um subtipo do TB para ser um especificador no DSM 5. Há ainda o acréscimo do Transtorno Disruptivo de Desregulação do Humor, nova categoria diagnóstica, caracterizada por um temperamento explosivo com graves e recorrentes manifestações verbais ou físicas de agressividade desproporcionais, em intensidade ou duração, à situação ou provocação, identificada entre os seis e os dezoito anos de idade. Dios *et al.* (2014), analisam que essa categoria foi acrescentada pela Associação Americana de Psiquiatria frente ao aumento de prevalência do diagnóstico de TB infantil, numa tentativa de prevenir o excesso de diagnóstico em crianças que presumivelmente não sofrem de TB e que possam correr o risco de ser erroneamente diagnosticadas.

Em artigo de revisão sobre o TB em crianças e adolescentes, Goldstein e Birmaher (2011) apontam que a sintomatologia dos quadros do espectro bipolar é mais grave em jovens e com alto risco de conversão para o TB tipo I e tipo II. Em comparação com os adultos, os jovens com TB têm mais sintomas mistos, mais mudanças na polaridade do humor, são mais frequentemente sintomáticos e parecem ter pior prognóstico.

Segundo Goldstein e Birmaher (2011), o fato de não haver uma especificação para os sintomas bipolares em crianças no DSM traz uma implicação importante, pois aumenta o risco de diagnósticos errados. Os parâmetros da AACAP aconselham que esses critérios inalterados devem ser empregados com crianças e adolescentes e permitir o uso de TB tipo I, tipo II ou TB-NOS entre crianças e adolescentes. Em contraste, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE), em diretriz clínica para os TB, sugere explicitamente alterações de diagnóstico para crianças e adolescentes. De acordo com o NICE, o uso do diagnóstico de BP-II não é aconselhado em crianças ou adolescentes, com exceção de adolescentes "mais velhos ou com desenvolvimento avançado", caso em que devem ser utilizados critérios adultos.

O fato é que, apesar de haverem discrepâncias entre os manuais diagnósticos, as evidências mostram que o curso clínico de crianças e adolescentes com TB merece atenção. Faz-se necessário um empreendimento coletivo para se avançar na caracterização e correta classificação dos quadros de TB nessa população

1.4 Estudos sobre medicação em Transtorno Bipolar infantil

Goldstein (2012) problematiza o processo diagnóstico de TB infantil e o excesso de prescrição de estabilizadores de humor para a população infanto-juvenil. O autor ressalta que

tais fármacos se mostram eficientes no tratamento de episódios de mania aguda em quadros de TB I, mas que pouco se sabe ainda sobre o impacto destes em outros estados de humor e dos subtipos de TB.

Em estudo comparativo entre o uso de antipsicóticos de segunda geração e estabilizadores de humor entre maiores e menores de 18 anos com TB, encontrou-se que os escores de mania foram diminuídos em jovens com antipsicóticos em comparação com lítio, entretanto houve ganho de peso significativamente maior nos jovens em comparação com os adultos, além disso, os antipsicóticos provocaram maior sonolência nos jovens que os estabilizadores de humor (CORRELL *et al.*, 2010).

O tratamento medicamentoso se mostra eficaz no controle dos episódios de mania (LIU *et al.*, 2011), entretanto, é preciso muita cautela na escolha da medicação, especialmente quando há TDA/H como comorbidades. (NANDAGOPAL *et al.*, 2009). Ambos os autores ressaltam que o mais importante, além de um diagnóstico preciso, é uma boa análise do custo-benefício frente aos efeitos colaterais que esses fármacos produzem em crianças e adolescentes.

1.5 O conceito de eutímia

A categoria de eutímia foi criada para as situações em que um paciente com transtornos de humor (bipolar ou depressão), ao longo do curso de sua doença, não atende mais ao limiar de um episódio depressivo, maníaco ou hipomaníaco. O estado de humor é verificado através de entrevista clínica e/ou escalas padronizadas que avaliam a presença e intensidade de sinais de humor elevado ou deprimido. Uma vez que o paciente já diagnosticado não apresenta as notas de corte para um episódio de humor, ele é rotulado como eutímico (FAVA e BECH, 2016).

Algumas das principais escalas de humor com alta validação psicométrica usadas na determinação de estado de eutímia são: *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMILTON, 1960), *Beck Depression Inventory* (BECK *et al.*, 1988), *Children's Depression Scale* (MAYES *et al.*, 2010) para estados depressivos, e, *Young Mania Rating Scale* (YOUNG *et al.*, 1978) para estabelecer estado de mania/hipomania. Quando os estudos utilizam os pontos de corte das escalas validadas, diz-se que o critério de eutímia da amostra foi estrito ou forte (MARTINO *et al.*, 2014). Caso a determinação de eutímia venha de escalas não validadas ou apenas de entrevista clínica, se considera que o critério não foi estrito, ou fraco.

Pacientes bipolares passam metade de seu tempo em episódio (depressivo, maníaco ou misto) (JUDD *et al.*, 2002). Ainda não estão totalmente esclarecidos os mecanismos

presentes nas viradas entre estados eutímicos e maníacos e/ou depressivos (BLUMBERG, 2012). Alguns estudos apontam mecanismos neurocognitivos, processos inflamatórios, anomalias anatômicas estruturais, distúrbios do sono, vivência de eventos estressores como potenciais responsáveis pelas mudanças de estado de humor (JUDD *et al.*, 2002; BLUMBERG, 2012; MARTINO *et al.*, 2014).

1.6 Domínios cognitivos

A neuropsicologia é a ciência que estuda as relações cérebro-comportamento (LEZAK, 2004). Estudam-se os processos cognitivos, seus correlatos neurais e se desenvolvem instrumentos para avaliar o funcionamento da cognição, estabelecer teoricamente seus modelos e a criação de estratégias de estimulação e reabilitação dos domínios cognitivos (SPREEN e STRAUSS, 1998). Os principais domínios cognitivos são¹:

1.6.1 Atenção e vigilância

A atenção se refere à capacidade de o indivíduo manter-se engajado em uma atividade ou estímulo (ANDRADE *et al.*, 2004). Diversos comportamentos e processos neurofisiológicos ocorrem no que se agrupa pelo domínio atenção. Os principais processos atencionais são: **alerta** (*arousal*), tem a ver com o estado de vigília e a ativação fásica, que é quando o indivíduo direciona a atenção para estímulos específicos; **seletividade**, seleção de determinados estímulos ou características para processamento enquanto há inibição dos estímulos distratores (capacidade de focar); **alternância**, capacidade de alternar entre um estímulo e outro, ou entre tarefas; e, **sustentação**, capacidade de manter o foco atencional em uma determinada atividade por um período prolongado (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2009; GOLDSTEIN e MCNEIL, 2013).

O domínio de velocidade do processamento é avaliado a partir do tempo desprendido nos testes de atenção, mostrando como os domínios estão interligados. Uma baixa velocidade de processamento é um potencial indicador de desatenção. Em pacientes com TB e depressão verifica-se uma lentificação no processamento da informação (BORA *et al.*, 2009; MISKOWIAK e CARVALHO, 2014).

Qualitativamente, é necessário avaliar os tipos de erros nos testes. Indivíduos com altos tempos de teste, porém com poucos erros por ação apresentam uma lentificação na

¹ Os instrumentos que avaliam os domínios cognitivos serão discutidos na próxima seção.

atenção. Já quando há respostas rápidas, mas com elevado número de erros por ação, indica-se impulsividade e falha no controle inibitório, ou desatenção, percebidos nos altos índices de erros por comissão e omissão em testes de atenção contínua (sustentada). Erros nas tarefas de *go/no-go* também indicam se há falhas no controle inibitório. Tais cuidados nos ajudam a estabelecer se o perfil atencional é impulsivo ou desatento (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2009).

1.6.2 Aprendizagem e memória verbal e visual

Os conceitos de aprendizagem e memória, apesar de distintos, são comumente apresentados conjuntamente dada a sua interdependência. Há diversas concepções de memória, mas o que parece ser elemento comum entre estas é que esta seja a capacidade de ação em função de aprendizagens prévias, sendo estes processos conscientes (como nos casos de memória verbal e visual) ou automáticos (como na memória implícita e emocional) (KANDEL *et al.*, 2000). Carlson *et al.* (2002) diz que “aprendizagem é o processo pelo qual as experiências mudam nosso sistema nervoso e, desta forma, também mudam nosso comportamento; essas mudanças são por nós denominadas memórias” (CARLSON *et al.*, 2002, p.424).

As diferentes vias de experiência levam a diferentes processos de memória. A aprendizagem e memória verbal engloba o reconhecimento de fatos, conceitos e informações do mundo, assim como as palavras e seus significados. Tal conhecimento não está associado ao contexto exato no qual a informação foi adquirida e envolve o comportamento simbólico. A informação é armazenada de forma distribuída no neocórtex, incluindo os lobos temporal lateral e ventral (ANDRADE *et al.*, 2004). A aprendizagem e memória visual engloba elementos da percepção e reconhecimento de objetos e situações de cunho não verbal (KANDEL *et al.*, 2000).

1.6.3 Memória de trabalho

Desenvolvido por Baddeley (1974), a memória de trabalho se trata da habilidade de sustentar e manejar informações relevantes para a solução de problemas por tempo limitado. Permite a manipulação mental da informação para integrar informações presentes com experiências prévias, relacionando ideias, para planejar e projetar sequência de ações futuras. Consiste em dois subsistemas: um para informação verbal e outro para informação visuo-espacial. Esses subsistemas são coordenados pelos processos de controle executivo, que aloca

recursos da atenção para a memória de trabalho e monitora, manipula e atualiza as representações armazenadas.

O **subsistema verbal** tem base na linguagem e utiliza-se da alça fonológica. Já o **subsistema visuo-espacial** retém imagens mentais de objetos visuais e sua localização no espaço. O **buffer episódico** (BADDELEY, 2000) integra as informações fonológicas e visuo-espaciais com as memórias de longo prazo (aprendizagens passadas), para o **executivo central** integrar as informações atuais com as passadas, provendo informações para a ação imediata.

Dadas as características de integração, manipulação e ação que são executadas nos processos de memória de trabalho, alguns autores a consideram como parte integrante das funções executivas (SEABRA *et al.*, 2014).

1.6.4 Funções Executivas

As funções executivas são o domínio mais recente desenvolvido em neuropsicologia. Há na literatura diferentes modelos teóricos sobre o funcionamento executivo (SEABRA *et al.*, 2014). O que se mostra como consenso nestes diferentes modelos é que as funções executivas se tratam de comportamentos humanos conscientes, intencionais e dirigidos que atuam integrando as experiências prévias com as demandas ambientais atuais do sujeito. São comportamentos que regulam o processamento das informações e demandas de situações ambientais novas, que exigem flexibilidade, monitoramento, raciocínio, tomada de decisão, e adaptação (ANDRADE *et al.*, 2004; DIAMOND, 2013).

No **modelo fatorial** (SEABRA *et al.*, 2014), desenvolvido a partir de análises fatoriais ou modelagem de equação estrutural, se indica a existência de três fatores relativamente independentes, que compõem as funções executivas. São estes, o controle inibitório, a memória de trabalho e a flexibilidade cognitiva. A flexibilidade cognitiva se refere à capacidade de mudar o foco atencional, perspectivas, prioridades e adaptação às demandas do ambiente. Trata-se de tarefas de raciocínio, em que se deve perceber se as tentativas de resolução de problemas estão sendo efetivas, e caso não o sejam, deve-se alterar seu curso, abordando o problema por uma nova perspectiva, também relatado na literatura como “pensar fora da caixa” (DIAMOND, 2013).

Já no **modelo evolucionista de Barkley** (2001), as funções executivas podem ser compreendidas em um relacionamento hierárquico entre controle inibitório e outros processos cognitivos. O autor categoriza o processo inibitório em três tipos de ação: 1- inibição pré-resposta, 2 - parar uma resposta antes de sua completa execução e 3- controle de interferência.

Estas ações dão suporte a habilidades superiores como memória de trabalho, internalização de discurso, auto-regulação e monitoramento, e excitação afetiva-motivacional, por exemplo.

1.7 Baterias para avaliação neuropsicológica em Transtorno Bipolar

Em 2004, o Instituto Nacional de Saúde Mental americano (*National Institute of Mental Health*), com apoio do Departamento americano de Administração de Comidas e Drogas (*U.S. Food and Drug Administration*), formaram um comitê de especialistas em saúde mental com o intuito de desenvolver conhecimento sobre déficits cognitivos em pacientes com Esquizofrenia, o comitê MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (NUECHTERLEIN *et al.*, 2004; NUECHTERLEIN *et al.*, 2008). Enquanto parte da equipe desenvolvia fármacos para tratar os déficits cognitivos dessa população, outro grupo realizou ampla revisão de literatura a fim de identificar os principais testes neuropsicológicos com validação psicométrica em população diagnosticada com esquizofrenia. Ao final, sintetizou-se sete domínios cognitivos que mostraram fidedignidade e validade para ampla testagem em pesquisas comparando performance cognitiva de pacientes esquizofrênicos em comparação com controles saudáveis. Após a testagem e aplicação de diversos estudos de validação psicométrica, sintetizou-se a bateria final da MATRICS (TABELA 2), que vêm sendo amplamente utilizada em estudos transversais, longitudinais, caso-controle e de revisão sistemática e meta-análise (BORA *et al.*, 2009; NIETO e CASTELLANOS, 2011; MISKOWIAK e CARVALHO, 2014).

Apenas o domínio de cognição social não atingiu efeitos significativos de validação, indicando-se mais estudos deste domínio. Os testes que compõem a bateria MATRICS vêm constantemente sendo traduzidos e adaptados a diversos idiomas, como alemão, espanhol, chinês, russo, hindu, norueguês e japonês (NUECHTERLEIN *et al.*, 2008).

Tabela 2 – Bateria para avaliar cognição em pacientes com Transtorno Bipolar da MATRICS.

DOMÍNIO COGNITIVO	EXEMPLOS DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS
Velocidade de processamento	<i>Phonetic fluency</i> <i>Semantic fluency</i> <i>TMT</i> <i>STROOP</i> <i>Symbol coding</i> <i>Grooved pegword test</i>
Atenção	<i>Continuous performance test</i>
Memória de trabalho	<i>Digit span</i> <i>2-back test</i> <i>Spatial delayed response task</i> <i>Object delayed response task</i>
Funções Executivas (<i>Reasoning/Problem solving</i>)	<i>Block design</i> <i>WCST</i> <i>PCET categories</i>
Aprendizagem e memória verbal	<i>WMS logical memory</i> <i>CVLT / RAVLT</i> <i>Babcock story recall</i>
Aprendizagem e memória visual	<i>Rey Complex Figure</i> <i>Digit symbol recall</i>
Social cognition	<i>The Awareness of Social Inference Test</i> <i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i> <i>Emotion Recognition-40</i>

Fonte: adaptado de NIMH-MATRICES *Cognitive Domains* (2008)

Em 2010, a *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) encomendou um estudo semelhante, que foi conduzida por um comitê de especialistas internacionais liderado por Lakshmi Yatham (YATHAM *et al.*, 2010). O objetivo era identificar testes e tarefas neuropsicológicas que tivessem maior poder psicométrico em pacientes com Transtorno Bipolar. Os autores identificaram uma sobreposição entre os quadros de TB e esquizofrenia, haja vista que os déficits cognitivos são semelhantes (porém mais leves nos TB) entre os quadros e recomendaram a inclusão de testes da bateria MATRICS que se mostraram apropriados para a população com TB. Após revisão de estudos que avaliaram a cognição em pacientes com TB, a Iniciativa ISBD recomenda os seguintes domínios.

Tabela 3 – Bateria para avaliar cognição em pacientes com Transtorno Bipolar da ISBD

DOMÍNIO COGNITIVO	EXEMPLOS DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS
Velocidade de processamento	<i>Semantic fluency: animal naming</i> <i>TMT – part A</i> <i>Symbol coding</i>
Atenção	<i>Continuous performance test (CPT-IP)</i>
Memória de trabalho	<i>Wechsler Memory Scale – letter-number sequence</i> <i>Wechsler Memory Scale - Spatial span</i>
Funções Executivas	<i>Stroop Test</i> <i>WCST</i> <i>TMT – part B</i>
Aprendizagem e memória verbal	<i>Hopkins Verbal Learning Test</i> <i>California Verbal Learning Test (CVLT)</i>
Aprendizagem e memória visual	<i>Brief Visuospatial Memory Test</i>

Fonte: *International Society for Bipolar Disorders* (2008).

1.8 Relações entre déficit cognitivo e Transtorno Bipolar

Os estudos que investigam o funcionamento cognitivo em crianças e adolescentes diagnosticados com TB ainda são incipientes, especialmente quando comparados à vasta produção com a população de adultos. Não obstante, é possível afirmar, com base nos estudos empreendidos, que os déficits cognitivos estão presentes logo no início do curso da doença (BORA, 2015). Diversos domínios cognitivos se mostram deficitários nesta população quando comparada a controles saudáveis. Na cognição emocional (*hot cognition*) se verificou déficit em crianças e adolescentes com TB no reconhecimento de expressões faciais e tarefas de controle inibitório (LEIBENLUFT e RICH, 2008). Joseph *et al.* (2008), em meta-análise de 10 estudos, identificou déficits em memória verbal e visual, memória de trabalho, atenção e funções executivas em crianças e adolescentes com TB.

Dickstein *et al.* (2004), identificaram déficits em tarefas atencionais e de memória visual nesta população. Frias *et al.* (2014) também verificaram déficits em memória visual e verbal, velocidade de processamento, memória de trabalho e cognição social em pacientes pediátricos com TB, entretanto, sua revisão incluiu pacientes em diferentes fases de humor. Nieto e Castellanos (2011) empreenderam estudo de meta-análise com pacientes pediátricos bipolares e evidenciou déficits em aprendizagem e memória verbal, velocidade de processamento e funções executivas nessa população.

Em poucos anos, os déficits cognitivos nos quadros psiquiátricos saíram de uma questão ignorada, para ocupar um lugar de essencial destaque na fisiopatologia e conceitualização clínica dos quadros de TB (MARTINO *et al.*, 2014).

Mesmo que a magnitude dos déficits cognitivos nos quadros de TB sejam influenciadas por variáveis como medicação e sintomas residuais, estes fatores não explicam completamente os déficits verificados em pacientes em eutimia e remissão, levando a comunidade científica a considerar o déficit cognitivo como um traço da doença (QURAIISHI e FRANGOU, 2002; YATHAM *et al.*, 2010). Os déficits cognitivos estão presentes nos familiares de primeiro grau não afetados por TB, o que aponta para uma herdabilidade dos déficits cognitivos (GLAHN *et al.*, 2004; ARTS *et al.*, 2008; BORA *et al.*, 2009).

Um déficit cognitivo significativo na infância e adolescência, especialmente antes do início da doença demonstra o papel de fatores neurodesenvolvimentais em indivíduos com TB (BORTOLATO *et al.*, 2015).

A hipótese do neurodesenvolvimento está sendo amplamente estudada, especialmente pela elucidação desses fatores como um dos determinantes dos déficits cognitivos na esquizofrenia. Bora (2015) explica que a teoria do neurodesenvolvimento sugere que o TB está relacionado a fatores de risco genéticos e não genéticos que levam ao desenvolvimento anormal do cérebro, que pode ser associado a problemas na aquisição de habilidades cognitivas ao longo do desenvolvimento, e que em indivíduos que têm curso da doença mais grave, a disfunção cognitiva seria aparente desde a infância.

Enquanto, por um lado, ao contrário dos pacientes esquizofrênicos, estudos sugerem que os déficits cognitivos nos quadros de TB só se evidenciam a partir do início da doença (GOODWIN *et al.*, 2008; BORA, 2015), por outro, um recente estudo identificou um aumento no risco de desenvolvimento de TB em filhos de mães que contraíram doenças infecciosas (especialmente alguns tipos de infecções viróticas, como a influenza) durante o período gestacional (PARBOOSING *et al.*, 2013; ANDERSON *et al.*, 2016). Tabares-Seisdedos *et al.* (2008), sugerem que o comprometimento cognitivo no TB está associado a genes que têm papel no desenvolvimento cerebral. Os estudos de meta-análise demonstram déficits cognitivos em pacientes bipolares e familiares saudáveis, mostrando o fator de herdabilidade dos déficits (TORRES *et al.*, 2007; ARTS *et al.*, 2008; BORA *et al.*, 2009).

Os estudos de epigenética e de endofenótipos privilegiam o caráter interacionista entre fatores genéticos/fisiológicos e aspectos ambientais, como a história de vida, experiências do sujeito e aspectos culturais (MICHELON e VALLADA, 2005).

Gottesman e Shields (1973), definem endofenótipos como sendo “fenótipos internos” passíveis de verificação por testes bioquímicos ou exame microscópico (GREENWOOD *et al.*, 2013). Os endofenótipos proporcionariam um meio para identificar bases biológicas de fenótipos clínicos, bem como a expressão fenotípica de genes (ou sistemas poligênicos) que conferem os fatores de vulnerabilidade às doenças, estando presentes em pacientes e familiares. Os métodos para se identificarem endofenótipos incluem também medidas cognitivas e neuropsicológicas (HASLER *et al.*, 2006). Nos transtornos do espectro bipolar, já há produção de pesquisa de possíveis endofenótipos relacionados à déficits cognitivos (HASLER *et al.*, 2006; BORA *et al.*, 2009; TAVARES *et al.*, 2015).

Exames de neuroimagem seccionais, assim como os achados em neuropsicologia, ainda são inconclusivos, sendo necessários mais estudos, especialmente de cunho meta-analítico, para sintetizar os achados (GOODWIN *et al.*, 2008). Apenas um estudo de imagem longitudinal (MOORHEAD *et al.*, 2007), sugere uma redução em funções de memória e queda do volume de massa cinzenta no córtex temporal medial, relacionando-a à intensidade da doença (TB). Goodwin *et al.* (2008) ressalta para o fato de que, apesar desta ser a evidência mais forte que sugere uma correlação direta entre o curso do TB e mudanças de cognição e estruturas cerebrais, não é possível afirmar uma causalidade nessa direção.

Sobre a hipótese de neurodegeneração nos quadros de TB, Goodwin (2008) afirma que, ao contrário de doenças reconhecidamente neurodegenerativas (como a demência), que estão significativamente associadas a fatores genéticos, as pesquisas genéticas em TB não são conclusivas. Os estudos que podem investigar os fatores neurodegenerativos do TB são de cunho longitudinal. Alguns estudos sugerem um aumento do déficit cognitivo em pacientes com TB. Em estudo de *follow up* de três anos, foi sugerido que pacientes esquizofrênicos e bipolares se mostraram com déficit progressivo quando comparados com controles (BALANZA-MARTINEZ *et al.*, 2005). Entretanto, o estudo não controlou o estado de humor nos momentos de coleta.

De fato, a determinação dos déficits cognitivos envolve fatores genéticos e não genéticos. Uma outra importante vertente de estudo dos determinantes dos TB envolve a investigação de fatores ambientais. Tsuchiya *et al.* (2003) realizou estudo de revisão sistemática e indicou importantes fatores de risco para o desenvolvimento de TB, dentre eles: gênero feminino, influenza pré-natal, complicações obstétricas, desemprego e/ou baixa renda, vivências estressoras e relação entre pais e filhos conflituosas. Tais achados indicam a necessidade da realização de estudos que foquem em multideterminantes dos quadros bipolares.

Ainda são necessários estudos que estabeleçam relação entre fatores ambientais e déficits cognitivos nos TB.

1.9 Revisão sistemática e meta-análise

A Medicina baseada em evidências (MBE) se traduz pela prática médica em um contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de análise crítica e aplicada da melhor informação científica disponível, de forma a melhorar a qualidade da assistência (LOPES, 2000). Tais análises embasam as tomadas de decisão na prática clínica, seja na área da saúde ou outros campos científicos. Na Medicina, revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA) formam o núcleo de um movimento que busca garantir que os tratamentos médicos sejam baseados nos melhores dados empíricos disponíveis (BORENSTEIN, 2008). A *Cochrane Collaboration* é uma rede global e independente de pesquisadores e profissionais da área da saúde, com mais de 37.000 membros em mais de 130 países, que, nos últimos 20 anos, vem reunindo revisões sistemáticas e meta-análises em saúde. Desta forma, a rede se configurou como uma das maiores bases de dados e oferecendo as melhores evidências disponíveis para a tomada de decisão (www.cochrane.org) (HIGGINS e GREEN, 2008).

A revisão sistemática é uma metodologia específica que sintetiza as evidências disponíveis para uma questão, área do conhecimento ou fenômeno de interesse específicos (BUEHLER *et al.*, 2012). Segundo a *Cochrane Collaboration*, as revisões sistemáticas coletam todas as evidências empíricas que se encaixam em critérios pré-especificados a fim de responder uma determinada questão de pesquisa. Utiliza-se métodos explícitos e sistemáticos que são determinados para minimizar os vieses de seleção, provendo informações mais confiáveis para o delineamento das conclusões e tomada de decisões (HIGGINS e GREEN, 2008). Tais sínteses são utilizadas por diversos atores no campo da saúde e outros interessados (gestores de políticas públicas, profissionais da saúde, pacientes ou pesquisadores, por exemplo), e vêm sendo largamente utilizadas nas tomadas de decisão.

A posição ocupada pela revisão sistemática na hierarquia da evidência ilustra a sua importância para a clínica e a pesquisa (SAMPAIO e MANCINI, 2007). A Figura 1, proveniente do site da Organização Mundial da Saúde, indica a hierarquia da evidência, de acordo com os desenhos metodológicos de pesquisas em saúde.

Figura 1 – Hierarquia da evidência em saúde



Fonte: adaptação de Organização Mundial da Saúde (acesso em: http://www.who.int/patientsafety/research/online_course/en/).

A confiabilidade dos estudos de RS reside no fato desta ser realizada sob critérios claros, seguindo rígidos protocolos que minimizam os vieses e tornam suas metodologias replicáveis. Há uma clara diferença das revisões sistemáticas das demais revisões, a exemplo das revisões narrativas. Segundo Borenstein (2008), antes da década de 1990, a tarefa de combinar dados de múltiplos estudos tinha sido primariamente o âmbito da revisão narrativa:

Um especialista em um dado campo leria os estudos que abordavam uma questão, resumiria os achados e, em seguida, chegaria a uma conclusão – por exemplo, que o tratamento em questão era, ou não, eficaz. No entanto, esta abordagem sofre de algumas limitações importantes. Uma limitação é a subjetividade inerente, aliada à falta de transparência. Na verdade, existem exemplos na literatura em que duas revisões narrativas chegaram a conclusões opostas, com uma relatando que um tratamento é eficaz enquanto a outra relata que não é. Uma segunda limitação das análises narrativas é que elas se tornam menos úteis à medida que mais informações se tornam disponíveis. O processo de pensamento requerido para uma síntese requer que o revisor capture a descoberta relatada em cada estudo, para então atribuir um peso apropriado a essa descoberta e depois sintetizar os achados de todos os estudos. Enquanto um revisor pode ser capaz de sintetizar dados de alguns estudos em sua cabeça, o processo torna-se difícil e, eventualmente, insustentável à medida que o número de estudos aumenta. Uma síntese adequada requer que o pesquisador seja capaz de entender como o efeito do tratamento varia em função dessas variáveis e a revisão narrativa não possui ferramentas para lidar com esse tipo de problema (BORENSTEIN, 2008, p.22, tradução nossa).

Começando em meados dos anos 80 e tomando raízes na década de 1990, pesquisadores em muitos campos têm se afastado da revisão narrativa e adotando revisões

sistemáticas e meta-análises (BORENSTEIN, 2008). De acordo com Sampaio (2007), a RS disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a um determinado fenômeno específico mediante a aplicação de método específico, sendo particularmente úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente e que podem apresentar resultados conflitantes, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras. Por se tratar de método explícito e sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e auditável (BUEHLER *et al.*, 2012).

Higgins e Green (2008) elencam algumas características da RS: (1) uma lista de objetivos claros, com critérios de seleção de estudos bem estabelecidos; (2) metodologia explícita e replicável; (3) busca sistemática que visa identificar todos os estudos que possam se encaixar nos critérios de elegibilidade; (4) avaliação da validade dos achados incluídos nos estudos, com a avaliação de vieses de publicação por exemplo, e (5), apresentação sistemática, com síntese clara das características dos estudos incluídos.

A meta-análise é a síntese quantitativa, realizada por técnicas estatísticas específicas, dos dados produzidos por uma revisão sistemática (LOPES, 2000). Embora os procedimentos estatísticos utilizados em uma meta-análise possam ser aplicados a qualquer conjunto de dados, a síntese só será significativa se os estudos tiverem sido coletados sistematicamente (BORENSTEIN, 2008).

Ao combinar a informação de todos os estudos relevantes na literatura, a meta-análise provê estimativas de tamanho de efeito precisas, pois aumenta a amostra total e melhora o poder estatístico da análise (SAMPAIO e MANCINI, 2007). Também é possível a investigação da consistência dos resultados entre os estudos e a exploração de diferentes variáveis entre estudos. Segundo Buheler *et al.* (2012), a meta-análise permite explorar como o resultado global varia entre os vários subgrupos de populações, por exemplo, entre homens e mulheres, idosos e adultos ou entre diferentes graus de gravidade de doenças. Além de combinar dados, a meta-análise inclui uma exploração epidemiológica e avaliação dos resultados. Novas hipóteses que não foram investigadas nos estudos podem ser testadas, embora com ressalvas, uma vez que este tipo de análise está sujeito aos vieses inerentes dos estudos observacionais.

Algumas vantagens dos estudos de meta-análise: (1) permite solucionar controvérsias em estudos com estimativas divergentes; (2) aumenta o poder estatístico, especialmente quando há estudos inconclusivos na literatura; (3) estima com maior precisão o efeito do tratamento, pois diminui o intervalo de confiança (IC); (4) permite a generalização

dos dados, aumentando a validade externa dos estudos; (5) permite uma análise mais consistente de subgrupos; (6) identifica a necessidade de planejamento de estudos maiores e definitivos; (7) fornece dados para melhor estimar o tamanho de amostra; e (8) responde a perguntas não abordadas pelos estudos individualmente (BUEHLER *et al.*, 2012)

Importante ressaltar que a confiabilidade dos dados está na transparência e replicabilidade dos métodos empregados na RS e MA, sugerindo-se a adoção de protocolos rígidos no seu planejamento e execução, a exemplo do Protocolo PRISMA (LIBERATI *et al.*, 2009). Uma limitação dos estudos de RS e MA reside no fato da mesma ser um estudo secundário, portanto, depende da qualidade da fonte primária. Também só se faz possível um bom estudo de RS e MA após a publicação de diversos estudos sobre o tema, tendo caráter retrospectivo e secundário (LOPES, 2000).

Borenstein (2008) exemplifica o largo uso e utilidade de estudos de meta-análise:

No campo da educação, a meta-análise tem sido aplicada a tópicos tão diversos como a comparação da educação à distância com a aprendizagem tradicional em sala de aula, a avaliação do impacto da escolaridade nas economias em desenvolvimento e a relação entre as credenciais do professor e o desempenho dos alunos. Na psicologia, tem sido aplicada à ciência básica, bem como em apoio à prática baseada em evidências. Meta-análises de intervenções psicológicas têm sido usadas para comparar e selecionar tratamentos para problemas psicológicos, incluindo transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de impulsividade, bulimia nervosa, depressão, fobias e transtorno de pânico. No campo da criminologia, agências governamentais financiaram meta-análises para examinar a eficácia relativa de vários programas na redução do comportamento criminoso. No campo da ecologia, as meta-análises estão sendo usadas para identificar o impacto ambiental dos parques eólicos, a resistência biótica à invasão de plantas exóticas, os efeitos das mudanças na cadeia alimentar marinha, as reações das plantas às mudanças climáticas globais, a eficácia da gestão da conservação ambiental (BORENSTEIN, 2008, p.24, tradução nossa).

Nota-se, portanto, que a meta-análise se apresenta como uma útil ferramenta para resolver impasses na literatura, especialmente quando o campo ainda carece de síntese de evidências, como é o caso do funcionamento cognitivo de crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar.

2 JUSTIFICATIVA

A neuropsicologia dos quadros psiquiátricos é uma área recente. A literatura ainda discute se os déficits cognitivos nos quadros de TB têm origem no neurodesenvolvimento ou se resultam de uma neurodegeneração (GOODWIN *et al.*, 2008). Há ainda a hipótese que sugere que déficits cognitivos são endofenótipos dos quadros bipolares (HASLER *et al.*, 2006; BORA *et al.*, 2009; DE OLIVEIRA TAVARES *et al.*, 2014). Não há consenso na literatura sobre estas questões, o que torna necessária a realização de mais pesquisas.

Estudos que indiquem as causas, consequências e potenciais meios de prevenção de déficits cognitivos nos quadros de TB são de grande interesse da comunidade científica, embora ainda escassos. Goodwin *et al.* (2008), realizou estudo de revisão sobre estudos de performance cognitiva em TB para identificar se os achados indicam que os déficits cognitivos são mais consistentes com a hipótese de desordens de neurodesenvolvimento ou neurodegenerativas. Os autores não chegaram a um consenso final sobre a questão, argumentando que as evidências provenientes dos estudos longitudinais não são conclusivas (especialmente devido à escassez deste tipo de estudo), e concluindo que a hipótese de transtornos neurodegenerativos deve ser defendida com autela. Já as evidências de déficits cognitivos em pacientes e familiares com TB sugerem uma influência de fatores neurodesenvolvimentais na doença.

É notória a evidência de que os déficits cognitivos são mais acentuados nos períodos de episódio maníaco ou depressivo (KURTZ e GERRATY, 2009). Os estudos estabelecem relação diretamente proporcional entre a gravidade do episódio de humor e o déficit cognitivo, sinalizando o envolvimento de áreas fronto-temporais e sistemas subcorticais (HAJEK *et al.*, 2013). Entretanto, mesmo em fase eufímica, os pacientes bipolares adultos apresentam déficits de moderado a grave no controle inibitório, planejamento, funções executivas, memória verbal e atenção sustentada (BORA *et al.*, 2009).

Goodwin *et al.* (2008) afirmam que o maior fator confundidor dos estudos transversais que avaliam o funcionamento cognitivo no TB são os estados de humor. Estudos que avaliam pacientes em fase eufímica podem elucidar o funcionamento cognitivo dos quadros de TB, mostrando que estes não são determinados pelo estado de humor, mas sim, se configuram enquanto um traço da doença, demonstrando seu potencial para esclarecer o fenômeno investigado.

Embora existam estudos de meta-análise que controlem o estado de humor, avaliando apenas pacientes bipolares em eutimia, os mesmos ainda são voltados à investigação em adultos (ROBINSON *et al.*, 2006; BORA *et al.*, 2009; SAMAME *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática prévia (FRIAS *et al.*, 2014) e dois estudos de meta-análise (JOSEPH *et al.*, 2008; NIETO e CASTELLANOS, 2011) sugerem a existência de comprometimento cognitivo em pacientes bipolares infantis. Entretanto, essas análises incluem sujeitos em diferentes fases de humor (eutimia, mania, depressão), o que pode ser um confundidor, e a maior meta-análise disponível incluiu apenas 12 estudos (N=374) (NIETO e CASTELLANOS, 2011); além disso, os autores utilizaram apenas as bases de dados Medline/PubMed e PsycInfo, selecionando apenas estudos na língua inglesa e até o ano de 2009, o que torna o estudo limitado.

Esclarecer o panorama do funcionamento cognitivos em crianças e adolescentes com TB é de extrema relevância, especialmente devido à pouca produção na área. Os estudos de revisão sistemática e meta-análise, quando conduzidos sob o rigor dos protocolos de pesquisa, possibilitam uma evidência inédita do fenômeno estudado na literatura, uma vez que são a síntese das evidências já produzidas (BORENSTEIN, 2008). A meta-análise também é uma ferramenta útil para fornecer um panorama do fenômeno estudado e indicar associações com as variáveis identificadas. Entretanto, nem sempre é possível estabelecer causalidade, uma vez que para isso é necessário empregar metodologias experimentais ou longitudinais (ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 1999). Consequentemente, o presente estudo não tem ambição de resolver a disputa entre a hipótese de neurodesenvolvimento e a de neurodegeneração; mas, os achados podem associar o déficit cognitivo a fatores do neurodesenvolvimento, uma vez que estes venham a mostrar sua presença ainda na infância e adolescência de forma fixa na doença, conforme a literatura aponta nos estudos com adultos e em estudos longitudinais. Ou seja, o presente estudo indicará se os déficits cognitivos são independentes do estado de humor e se estes configuram-se como um traço do transtorno bipolar.

Neste trabalho, pretende-se estabelecer o funcionamento cognitivo em crianças e adolescentes com TB em fase eutímica. Parte-se, portanto, da hipótese de que os déficits cognitivos estão presentes em crianças e adolescentes diagnosticados com TB em fase eutímica, demonstrando que os déficits cognitivos não são causados pelo estado de humor, persistindo mesmo em fase de remissão, e que se configuram como um traço da doença.

Portanto, este trabalho apresenta uma revisão sistemática e meta-análise atualizadas para estabelecer de forma mais ampla e inédita o panorama de funcionamento cognitivo em crianças e jovens até 18 anos bipolares em fase eutímica. Neste trabalho, amplia-se as bases de dados, incluindo a base EMBASE, não utilizada nos estudos prévios. A EMBASE é uma importante base na área da saúde, que inclui todos os periódicos contemplados na

Medline/PubMed e mais 2000 títulos extras, incluindo periódicos europeus, não presentes nas demais bases de dados, sendo a base mais sensível à seleção de estudos em Psiquiatria (MCDONALD *et al.*, 1999). Além disso, ampliou-se o escopo de idiomas selecionados, incluindo, além do inglês, estudos publicados em espanhol, português, dinamarquês, francês e alemão. A escolha pelos idiomas dinamarquês, francês e alemão se deu por haver colaboradores da pesquisa fluentes no idioma.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estabelecer o perfil cognitivo de crianças e adolescentes até 18 anos diagnosticados com Transtorno Bipolar em fase eutímica.

3.2 Objetivos Específicos

- Investigar se há déficit cognitivo em jovens com Transtorno Bipolar independente do estado de humor.
- Verificar a presença de déficit em jovens com Transtorno Bipolar nos domínios: cognição geral, funções executivas, atenção/vigilância, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, memória de trabalho, velocidade de processamento e fluência verbal.
- Investigar as fontes de heterogeneidade entre os estudos.
- Explorar as possíveis variáveis moderadoras nos tamanhos de efeito estimados.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo compreende a uma meta-análise entre grupos, comparando o funcionamento cognitivo de pacientes bipolares até os 18 anos em fase eutímica, com controles saudáveis. Foram atendidas as orientações do protocolo PRISMA *Statement (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analysis)*, seguindo-se as suas recomendações (LIBERATI *et al.*, 2009).

A busca dos estudos, a triagem dos títulos e resumos, a decisão final de elegibilidade segundo os critérios de inclusão e exclusão após a leitura na íntegra dos estudos, e a extração dos dados para análise foram realizadas por, ao menos, dois pesquisadores independentes. Discordâncias não resolvidas por consenso foram arbitradas por um terceiro investigador, perito na área. O índice de concordância foi de 92% ($kappa = 0,92$) no screening secundário.

4.1 Estratégia de busca

Uma busca sistemática foi conduzida nas seguintes bases de dados: EMBASE, PubMed/MEDLINE e PsycInfo desde o início da inserção de periódicos na base, até o dia 23 de março de 2016.

Tabela 4 –Estratégia de busca

BASE DE DADOS
PubMed/MEDLINE
Search 1: Bipolar Disorder Search 2: Memory OR cognition OR executive function* OR processing speed OR attention OR working memory OR neurocognition Search 3: #1 AND #2 Search 4: #3 Filters [Human; Age: < 18 years; NOT Review; NOT Clinical Trial]
EMBASE
Search 1: exp bipolar disorder/ Search 2: exp memory/ OR exp memory/ OR exp executive function/ OR exp executive function/ OR processing speed.mp. OR exp working memory/ OR exp cognition/ Search 3: #1 AND #2 Search 4: limit 3 to (human and (danish or english or french or german or portuguese or spanish) and yr="1990 -Current" and (article or journal or report) and (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>))

Tabela 4 –Estratégia de busca *conclusão*

PSYCINFO
Search 1: exp bipolar disorder/ Search 2: exp memory/ OR exp memory/ OR exp executive function/ OR exp executive function/ OR processing speed.mp. OR exp working memory/ OR exp cognition/ Search 3: #1 AND #2 Search 4: limit 3 to (human and (danish or english or french or german or portuguese or spanish) and yr="1990 -Current" and (article or journal or report) and (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>))
Fonte: autora.

Além da estratégia de busca original, buscou-se, através da ferramenta de rastreio dos estudos que citaram os artigos selecionados, potenciais estudos que não foram localizados inicialmente. Tal procedimento foi realizado no sítio *Google Scholar* (BAKKALBASI *et al.*, 2006).

4.2 Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos originais publicados em periódicos revisados por pares (*peer-reviewed*) nos seguintes idiomas: inglês, dinamarquês, espanhol, português, francês ou alemão.

Incluiu-se estudos com jovens até 18 anos de idade, diagnosticados com transtorno bipolar atendendo aos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - DSM² (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014) ou da Classificação Internacional das Doenças - CID³ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1993), e um grupo comparativo de controles saudáveis. Além disso, o diagnóstico de transtorno bipolar deve ter sido realizado através de entrevistas diagnósticas estruturada ou semi-estruturada.

Para a presente revisão sistemática, foram considerados estudos que mensuravam domínios cognitivos que seguissem testes ou baterias neuropsicológicas padronizadas (TABELA 5).

As funções neuropsicológicas podem ser heurísticamente divididas em “quentes” (*hot*, ou carregadas de processos emocionais/motivacionais) e “frias” (*cold*, ou independentes

² A versão do DSM para o critério diagnóstico obedeceu ao período de realização do estudo. Foram encontrados estudos de diferentes anos, compreendendo, portanto, as versões IV e 5 do DSM.

³ Os estudos que utilizaram a CID para critérios diagnósticos seguiram a versão 10.

de processos emocionais/motivacionais) (ROISER e SAHAKIAN, 2013; MISKOWIAK e CARVALHO, 2014). Yatham *et al.* (2010) empreenderam estudo⁴ para identificar as funções cognitivas que se mostram mais afetadas nos quadros bipolares bem como os testes neuropsicológicos mais confiáveis e indicaram testes e baterias neuropsicológicas que avaliam *cold cognition* (atenção, velocidade do processamento da informação, memória de trabalho/executiva, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual). Os testes que avaliam processamento emocional e cognição social (*hot cognition*) ainda não fornecem dados consistentes para avaliação de quadros bipolares. Atendendo aos objetivos desta revisão sistemática, somente estudos de funções cognitivas frias foram incluídas.

Os estudos selecionados compreenderam às funções (domínios) e testes neuropsicológicos indicadas pela *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) e pela iniciativa MATRICS - *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (NUECHTERLEIN *et al.*, 2008). Alguns testes foram adaptados para a população infantil, uma vez que as baterias citadas só discriminaram testes para adultos. Foi realizada uma colaboração com uma neuropsicóloga perita na área, com vasta experiência em neuropsicologia, avaliação neuropsicológica infantil e Transtorno Bipolar, a Dra. Kamilla Woznica Miskowiak, da Universidade de Copenhagen, Dinamarca. Segue abaixo a relação de testes selecionados para análise:

Tabela 5 –Relação das funções e testes neuropsicológicos avaliados

DOMÍNIO COGNITIVO	EXEMPLOS DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS
Velocidade de processamento	<i>Trail Making Test – part A</i> <i>Stroop, Symbol search (WISC)</i> <i>Coding (WISC).</i>
Atenção	<i>Continuous performance tests (CPT-II; CPT-IP)</i> <i>Children's Checking Task</i> <i>Go-Nogo tasks</i> <i>Trail Making Test Part B (TMT B).</i>
Memória de trabalho	<i>Digit span forwards and backwards (WISC)</i> <i>Letter-number sequencing (WISC)</i> <i>WAIS Digit Symbol</i> <i>Spatial Memory Span (CANTAB)</i> <i>Spatial Working Memory (CANTAB)</i>

⁴Este estudo foi encomendado pela *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) e conduzida por um comitê de especialistas liderado por Lakshimi Yatham.

Tabela 5 –Relação das funções e testes neuropsicológicos avaliados *conclusão*

DOMÍNIO COGNITIVO		EXEMPLOS DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS
Funções Executivas	(Reasoning/Problem solving)	<i>Intra/Extradimensional Shift Test (IED; CANTAB)</i> <i>Stockings of Cambridge (CANTAB)</i> <i>Tower of London</i> <i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>
Aprendizagem e memória verbal		<i>WMS logical memory</i> <i>RAVLT</i> <i>Babcock story recall</i> <i>California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C)</i> <i>Test of Memory and Learning (TOMAL)</i> <i>Verbal memory subscale of WRAML</i>
Aprendizagem e memória visual		<i>Rey Complex Figure (ROCF)</i> <i>TOMAL Facial Memory</i> <i>WMS Visual Reproduction Delayed Recall</i>
Fluência Verbal		<i>Cogtest Controlled Oral Word Association Test (COWAT)</i>

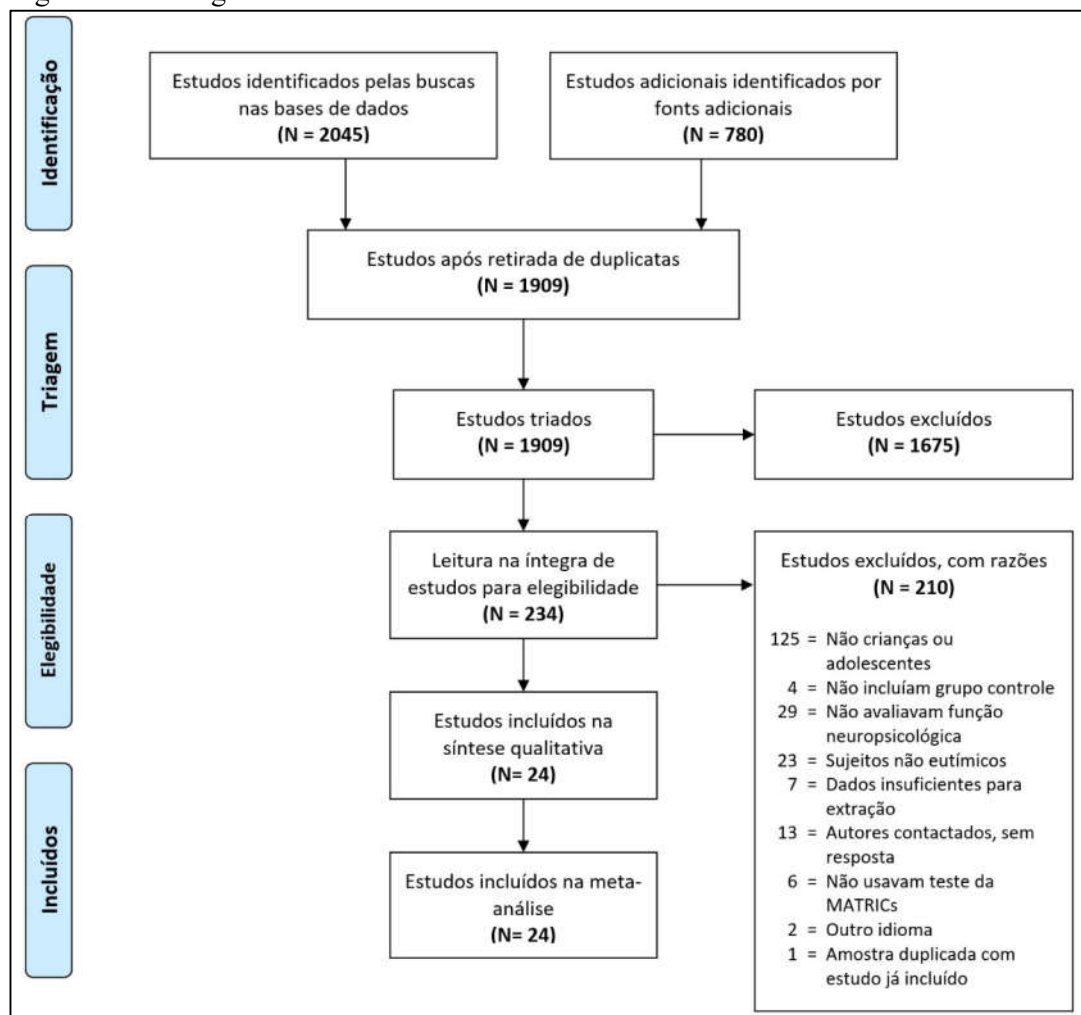
Fonte: autora.

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: (1) estudos que não diagnosticaram transtorno bipolar via entrevista estruturada/semi-estruturada; (2) resumos de trabalhos apresentados em encontros ou conferências (*meeting abstracts*); (3) estudos publicados em outras línguas diferentes das especificadas acima; (4) estudos que incluíram dados de pacientes acima de 18 anos (exceto os que reportaram separadamente os dados de sujeitos com menos de 18 anos); (5) estudos que realizaram avaliação neuropsicológica em pacientes clinicamente instáveis ou na presença de sintomas de humor (depressivo ou maníaco); e, (6) estudos que não incluíram um grupo de controles saudáveis comparativo.

Os autores dos estudos nos quais alguma informação não estava totalmente esclarecida foram contactados por meio eletrônico em ao menos duas ocasiões.

Após realizada a busca nas bases de dados e fontes adicionais e retirada dos estudos duplicados, foram realizadas a triagem do título e resumo de 1909 estudos. Um total de 1675 estudos foram excluídos, enquanto 234 estudos foram lidos na íntegra para os critérios de elegibilidade.

Figura 2 – Fluxograma PRISMA



Fonte: autora.

Foram incluídos na síntese qualitativa e na meta-análise, vinte e quatro estudos originais.

4.3 Extração dos dados

Foram extraídas as médias \pm desvio-padrão (dp) de cada escore de teste neuropsicológico ou tamanho de efeito apropriadamente estimado. Além da meta-análise dos testes individualmente, agrupou-se diferentes testes que avaliam o mesmo domínio cognitivo, seguindo-se as orientações do protocolo NIMH-MATRICES, com pequenas modificações não contempladas por este protocolo (NUECHTERLEIN *et al.*, 2004; NUECHTERLEIN *et al.*, 2008) (APENDICE 1).

Também foram extraídas as seguintes variáveis, sempre que disponíveis: (1) primeiro autor; (2) ano de publicação; (3) tamanho da amostra (n); (4) distribuição de gênero (% mulheres); (5) média de duração da doença (em anos); (6) definição de eutimia dada por cada estudo (FAVA e BECH, 2016); (7) medicações em uso no grupo TB (categorizadas em: lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos); e, (8) média geral de inteligência (média de escores de QI – quociente de inteligência).

Os estudos selecionados apontaram uma alta prevalência de comorbidades psiquiátricas na amostra (acima de 90%) (AXELSON *et al.*, 2006; SALA *et al.*, 2010). Dentre estas, alguns estudos reportaram uma proporção significativa de pacientes com transtorno bipolar com possível comorbidades com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDA/H) (MASI *et al.*, 2006; SINGH *et al.*, 2006). Para abordar esta questão, extraiu-se a frequência de comorbidades psiquiátricas na amostra de cada estudo. Sempre que o estudo permitiu, considerou-se os dados neuropsicológicos dos pacientes bipolares sem comorbidades psiquiátricas.

4.4 Análises estatísticas

Considerando que os estudos usaram diferentes métodos para mensurar os resultados das avaliações neuropsicológicas, realizou-se diferença de médias padronizadas para se obter uma medida de tamanho de efeito TE (*effect size*), através do g de Hedge (que fornece uma medida de efeito sem viés e ajustada para amostras de tamanho pequeno).

O intervalo de confiança (IC) considerado foi de 95% (LAU *et al.*, 1997). Tamanhos de efeito de 0,2 foram considerados baixos; 0,5 moderados e 0,8 grandes (COHEN, 1992). Também se calculou uma medida de “cognição global”, através da média do tamanho de efeito de cada domínio cognitivo, sempre que o estudo avaliasse três ou mais domínios cognitivos (BORA *et al.*, 2011). Ao menos três conjuntos de dados deveriam estar disponíveis para que se pudesse estimar um tamanho de efeito (tal requisito foi utilizado tanto para testes individuais como para os domínios cognitivos).

Estudos com resultados negativos têm menos chances de serem publicados do que estudos com resultados “positivos”, isto é chamado de viés de publicação (CARVALHO, KOHLER, *et al.*, 2016; CARVALHO, KÖHLER, *et al.*, 2016). O viés de publicação, verificado por uma assimetria entre a quantidade de estudos com resultados negativos e positivos, é um problema para a confiabilidade dos efeitos estimados da meta-análise, pois se não ocorrer um controle deste viés, baseiam-se apenas em estudos com resultados positivos. Para dar conta

deste problema, utilizou-se a técnica de *funnel plot*, que calcula por meio de métodos estatísticos a proporção e distribuição de estudos com resultados positivos e negativos para verificar assimetria, juntamente com o cálculo do teste de Egger (EGGER *et al.*, 1997).

Avaliou-se a heterogeneidade (I^2) através do teste Q de Cochran, uma soma ponderada do quadrado dos desvios das estimativas de tamanho de efeito de cada estudo a partir da estimativa global. Somando-se, a heterogeneidade entre os estudos foi quantificada através da estatística I^2 , que indica a porcentagem da variação total entre diversos estudos por sua heterogeneidade, a qual foi considerada moderada quando entre 50 a 75% e alta quando acima de 75% (PATSOPOULOS *et al.*, 2009). Conforme explicitado acima, já se esperava uma alta heterogeneidade entre os estudos. Portanto, agrupou-se o tamanho de efeito de diversos estudos de acordo com o método do Inverso da Variância para contabilização dos efeitos aleatórios (*random effects*). Modelos de efeitos aleatórios assumem uma genuína diversidade entre os estudos e já incorporam uma variância entre estudos nos cálculos, por tal razão, e dada a natureza do fenômeno investigado, optou-se por modelos de efeitos aleatórios (*random effects*) aos modelos de efeito fixo (*fixed effects*) (LAU *et al.*, 1997).

Explorou-se as potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos em cada domínio cognitivo, através de análises de subgrupos ou efeitos aleatórios em análises de meta-regressão. Segundo Borenstein (2008), a regressão, ou regressão múltipla, é utilizada em estudos primários para avaliar a relação entre uma ou mais co-variáveis (moderadores) e uma variável dependente. A a mesma abordagem pode ser usada com meta-análise, exceto que as covariáveis estão no nível dos estudos ao invés do nível do sujeito (como nos estudos primários), e a variável dependente é o tamanho do efeito nos estudos ao invés das pontuações dos sujeitos, utilizando-se o termo meta-regressão.

Para as análises de meta-regressão, foram consideradas as seguintes variáveis: tamanho da amostra, média de idade do grupo bipolar, média de idade do grupo controle, diferenças de média de idade (grupo bipolar menos grupo controle), % mulheres no grupo bipolar, % mulheres no grupo controle, diferença de % de mulheres (grupo bipolar menos grupo controle), média de QI do grupo bipolar, média de QI do grupo controle, diferenças de média de QI (grupo bipolar menos grupo controle), % de comorbidades de quadros de ansiedade, % de comorbidades de TDA/H, % de participantes que usam lítio.

Os estudos foram ponderados de tal forma que investigações com parâmetros mais precisos (indicados pelo tamanho da amostra e IC de 95%) tiveram mais peso nas análises de meta-regressão (THOMPSON e HIGGINS, 2002). Uma análise covariada foi empreendida nas

análises de meta-regressão quando, ao menos, dados de cinco estudos independentes indicaram dados de um potencial moderador.

A técnica de análise de subgrupos, é utilizada na meta-análise para comparar o tamanho de efeito em diferentes grupos. O foco muda do tamanho do efeito para a variação dele entre diferentes estudos. Os estudos são agrupados de acordo com características da investigação (BORENSTEIN, 2008).

Análises de subgrupos foram feitas baseadas no critério de eutímia relatado nos estudos. Para os propósitos deste trabalho, os critérios de eutímia foram agrupados em: critério estrito e não estrito. Considerou-se critério estrito quando, por exemplo, eutímia foi estimada com base em escores de escalas de sintomas de humor validadas. Considerou-se critério não estrito quando os estudos indicavam: (1) média de escores geral da amostra da *Young Mania Rating Scale*/YMRS (YOUNG *et al.*, 1978) < 12 e/ou média de escores geral da amostra da *Children's Depression Rating Scale-Revised*/CDRS-R (POZNANSKI *et al.*, 1984) \leq 28; ou (2) eutímia foi estabelecida apenas por entrevista clínica. Os autores dos estudos foram contatados eletronicamente em, ao menos, duas ocasiões diferentes, quando haviam dúvidas sobre os critérios de eutímia ou quando os mesmos não estavam descritos nos estudos.

Adicionalmente, empregou-se análises de subgrupo com as seguintes variáveis: (1) presença de TDA/H como comorbidade; (2) presença de transtornos de ansiedade como comorbidade; (3) histórico de sintomas psicóticos; (4) pacientes em uso de lítio; (5) pacientes em uso de antipsicóticos; e, (6) pacientes em uso de anticonvulsivantes.

Todas as análises estatísticas foram executadas com o pacote *metan* do Stata MP software®, versão 14.0 (Stata-Corp, College Station, TX, USA). Significância estatística foi considerada com um *alpha* no valor de 0.05.

5 RESULTADOS

Vinte e quatro estudos originais satisfizeram os critérios de inclusão deste estudo (DELBELLO *et al.*, 2004; DICKSTEIN *et al.*, 2004; GLAHN *et al.*, 2005; MCCLURE, TRELAND, SNOW, DICKSTEIN, *et al.*, 2005; MCCLURE, TRELAND, SNOW, SCHMAJUK, *et al.*, 2005; OLVERA *et al.*, 2005; PAVULURI *et al.*, 2006; RUCKLIDGE, 2006; VOELBEL *et al.*, 2006; FRANCO *et al.*, 2009; BEDOYA-TOVAR *et al.*, 2011; JAMES *et al.*, 2011; LERA-MIGUEL *et al.*, 2011; DEVENEY *et al.*, 2012; EL RAY *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2012; UDAL *et al.*, 2012; WEATHERS *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2013; KARAKURT *et al.*, 2013; UDAL *et al.*, 2013; UDAL *et al.*, 2014; KLEINMAN *et al.*, 2015; LERA-MIGUEL *et al.*, 2015).

5.1 Caracterização dos estudos incluídos

Esta revisão sistemática e meta-análise englobou 24 estudos independentes, que representam dados de 1146 participantes (510 crianças e jovens com bipolar em fase eutímica e 636 crianças e jovens como controles saudáveis). Apesar de não ser critério de seleção, todos os estudos incluídos eram transversais. Considerou-se o grupo bipolar os participantes cujos estudos seguiram os critérios de inclusão desta meta-análise: entrevista estruturada ou semi-estruturada seguindo critérios diagnósticos do DSM ou CID vigentes à época da coleta. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no que concerne a diferenças na idade (grupo TB: média 13,62 \pm dp 3,76; grupo CS: média 13,29 \pm dp 3,22, $P = 0,12$), e aos escores de QI (grupo TB: média 103,58 \pm dp 15,76; grupo CS: média 104,64 \pm dp 24,32, $P = 0,44$). Doze estudos seguiram o desenho pareado (*age- and gender-matched design*).

Não houve evidência de viés de publicação de acordo com análise feita com a técnica de *funnel plot*. Tal fato permite dizer que esta pesquisa localizou de forma ampla as publicações da área, tanto as publicações com resultados positivos quanto negativos.

A tabela 6 concentra as características dos estudos incluídos na meta-análise e a tabela 7 indica a síntese da diferença de performance cognitiva entre os grupos pesquisados.

Tabela 6 — Características dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Desenho Pareado	Controles		TB		Entrevista (Critério diagnóstico)	Critério de Eutímia	Medicações	Comorbida-des	Mania		Depressão	
		N total (% mulheres)	Idade ^a	N total (% mulheres)	Idade ^a					Escala	Score ^a	Escala	Score ^a
Voelbel et al. (2006)	N/D	13 (0,0)	10,8 (1,5)	12 (0,0)	10,1 (1,3)	KSADS (DSM-IV)	Não estrito	Antipsicóticos	TDA/H	N/D	N/D	N/D	N/D
Rucklidge et al. (2006) ^c	N/D	41 (53,7)	15,5 (1,0)	12 (83,3)	16,0 (1,5)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio	Transtorno de ansiedade	N/D	N/D	N/D	N/D
Pavuluri et al. (2006) ^c	Sim	28 (53,6)	11,19 (2,6)	28 (46,4)	11,9 (3,0)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Não especificado	TDA/H	YMRS	5,4 (2,5)	CDRS	23,0 (6,1)
Dickstein et al. (2004)	Sim	21 (28,6)	12,7 (2,4)	21 (28,6)	12,7 (2,4)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	Nenhuma	YMRS	3,7 (4,5)	CDRS	23,7 (7,9)
Lera-Miguel et al. (2015)	Sim	20 (60,0)	16,3 (1,9)	20 (60,0)	16,2 (1,5)	N/D (DSM-IV)	Estrito	Antipsicóticos	Transtorno de ansiedade	YMRS	1,5 (1,8)	BDI	9,3 (5,9)
Glahn et al. (2005)	Sim	17 (53,0)	12,8 (2,4)	41 (31,7)	11,8 (2,2)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Antipsicóticos	TDA/H, Transtorno de ansiedade	YMRS	13,5 (9,1)	HDRS	12,7 (6,9)
McClure et al. (2005)	Sim	20 (35,0)	13,5 (2,2)	21 (76,2)	12,9 (2,6)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	TDA/H, Transtorno de ansiedade	YMRS	4,4 (3,3)	CDRS	25,4 (6,6)
McClure et al. (2005)	N/D	22 (36,4)	13,5 (2,0)	40 (45,0)	12,9 (2,7)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	TDA/H, Transtorno de ansiedade	YMRS	3,7–5,4 ^b N/D	CDRS	22,9– 26,1 ^b N/D

Tabela 6 — Características dos estudos incluídos na meta-análise *continua*

Estudo	Desenho Pareado	Controles		TB		Entrevista (Critério diagnóstico)	Critério de Eutimia	Medicações	Comorbidades	Mania		Depressão	
		N total (% mulheres)	Idade ^a	N total (% mulheres)	Idade ^a					Escala	Escore ^a	Escala	Escore ^a
Udal et al. (2012) ^c	N/D	68 (54,4)	12,3 (6,8)	24 (58,3)	13,5 (11,2)	KSADS (DSM-IV)	Não estrito	Lítio, anticonvulsivante	Transtorno de ansiedade	EP	N/D	EP	N/D
Olvera et al. (2005)	Sim	16 (37,5)	14,9 (1,4)	8 (50,0)	15,8 (1,2)	KSADS (DSM-IV)	Não estrito	Antipsicóticos	TDA/H, Transtorno de ansiedade	YMRS	7,6 (5,1)	N/D	N/D
Deveney et al. (2012) ^d	N/D	21 (38,1)	13,8 (2,0)	32 (53,1)	14,5 (2,5)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	TDA/H	YMRS	10,8 (7,5)	CDRS	26,1 (9,2)
DelBello et al. (2004)	Sim	10 (50,0)	15,0 (2,0)	10 (50,0)	16 (1,0)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	TDA/H	YMRS	7,0 (5,0)	HDRS	3,0 (2,0)
Kim et al. (2012)	N/D	21 (38,1)	13,7 (2,0)	28 (57,1)	14,4 (2,6)	KSADS (DSM-IV)	Não estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	TDA/H	YMRS	10,5 (8,4)	CDRS	25,8 (8,5)
James et al. (2011)	Sim	20 (60,0)	15,3 (1,0)	15 (46,7)	15,0 (2,0)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	N/D	N/D	YMRS	1,4 (0,8)	BDI	6,6 (1,4)
Lera-Miguel et al. (2011)	Sim	15 (53,0)	16,1 (1,2)	15 (53,3)	16,4 (1,0)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Não especificado	TDA/H	YMRS	2,0 (2,0)	BDI	6,6 (5,0)
Franco et al. (2009)	N/D	11 (54,6)	N/D	14 (57,1)	N/D	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Anticonvulsivante, Antipsicóticos	TDA/H, Transtorno de ansiedade	N/D	N/D	N/D	N/D
Weathers et al. (2012)	N/D	21 (42,9)	13,8 (2,0)	16 (50,0)	14,7 (2,2)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	Transtorno de ansiedade	YMRS	7,8 (6,0)	CDRS	24,8 (5,4)

Tabela 6 — Características dos estudos incluídos na meta-análise *conclusão*

Estudo	Desenho Pareado	Controles		TB		Entrevista (Critério diagnóstico)	Critério de Eutímia	Medicações	Comorbidades	Mania		Depressão	
		Total N (% mulheres)	Idade ^a	Total N (% mulheres)	Idade ^a					Escala	Score ^a	Escala	Score ^a
Bedoya-Tovar et al. (2011)	Sim	21 (28,6)	11,4 (2,5)	20 N/D	11,0 (2,7)	MINI-KIDS (DSM-IV)	Estrito	N/D	Nenhuma	N/D	N/D	N/D	N/D
Coelho et al. (2013)	Sim	20 (70,0)	13,7 (2,4)	23 (43,5)	13,3 (2,0)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	N/D	TDA/H	YMRS	19,8 (14,5)	CDRS	43,0 (16,3)
Ray et al. (2012)	Sim	30 (53,3)	N/D	30 (53,3)	18,0 N/D	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Lítio, anticonvulsivante, Antipsicóticos	Nenhuma	YMRS	1,3 (1,7)	HDRS	0,4 (1,2)
Karakurt et al. (2013)	N/D	25 (64,0)	14,4 (1,3)	25 (68,0)	15,2 (1,4)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Antipsicóticos	TDA/H, Transtorno de ansiedade	P-YMRS	N/D	CDI	N/D
Kleinman et al. (2015)	N/D	18 (61,1)	13,6 (1,7)	7 (71,4)	14,4 (1,8)	KSADS (DSM-IV)	Estrito	Antipsicóticos	Nenhuma	YMRS	1,4 (2,2)	CDRS	20,1 (3,8)
Udal et al. (2012) ^d	N/D	68 (54,4)	12,3 (1,9)	23 (56,5)	13,3 (4,0)	KSADS (DSM-IV)	Não estrito	Lítio, anticonvulsivante	Transtorno de ansiedade	EP	N/D	EP	N/D
Udal et al. (2014) ^d	N/D	69 (55,1)	12,3 (1,9)	25 (56,0)	13,7 (3,7)	KSADS (DSM-IV)	Não estrito	Lítio, anticonvulsivante	Transtorno de ansiedade	EP	N/D	EP	N/D

Abreviações: **BDI** = Beck Depression Inventory; **CDI** = Children's Depression Inventory; **CDRS** = Children's Depression Rating Scale; **DSM-IV** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition; **HDRS** = Hamilton Depression Rating Scale; **KSADS** = Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; **MINI-KIDS** = Mini International Neuropsychiatric Interview; **N/D** = Não disponível; **P-YMRS** = Parent Young Mania Rating Scale; **EP** = Escala própria do estudo: 1-sem sintomas de humor, 2-alguns sintomas de humor, 3-sintomas de humor que afetam a validade dos resultados; **YMRS** = Young Mania Rating Scale. Referências no texto.

^a Valores apresentados em média e desvio-padrão (dp)

^b Amplitude de escore

^c Este estudo incluiu dados de participantes TB sem e com comorbidades, que foram extraídos e incluídos na meta-análise.

^d Este estudo incluiu dados de pacientes com TB sem a comorbidade de TDA/H.

Tabela 7 — Diferenças cognitivas entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis.

Domínio/Teste ^a	N estudos	N casos	N controles saudáveis	Hedges's <i>g</i>	IC 95%		<i>P</i> -valor	I ² (%)	Efeitos de estudos pequenos ^b
					Inferior	Superior			
Cognição geral^c	7	132	210	0,78	0,16	1,41	0,014	85	0,349
Atenção/vigilância	12	254	349	0,18	-0,06	0,43	0,144	50	0,734
<i>Continuous Performance Test-II</i>									
Comissões	4	68	196	-0,14	-0,51	0,23	0,462	42	0,644
Tempo de reação	4	67	148	0,48	0,09	0,86	0,017	37	0,660
Omissões	5	92	173	0,41	0,15	0,67	0,002	0	0,528
<i>Tarefas Go/no-go</i>									
Acurácia <i>go</i> (%)	3	76	63	0,03	-0,31	0,38	0,854	8	0,223
Tempo de reação de <i>Go</i> (ms)	3	76	63	-0,36	-0,69	-0,02	0,036	0	0,920
Atrazo de inibição (ms)	3	76	63	-0,53	-0,87	-0,19	0,002	0	0,334
Tempo de reação de <i>No-go</i> time (ms)	3	88	64	0,20	-0,12	0,53	0,216	0	0,621
Funções Executivas	12	224	301	0,43	-0,12	0,97	0,125	88	0,889
<i>Teste de Cartas de Wisconsin (WCST)</i>									
Respostas conceituais	4	81	155	-0,55	-0,83	-0,27	< 0,001	0	0,554
Falhas de manutenção	3	57	52	0,63	-0,18	1,44	0,127	76	0,391
N de categorias	6	101	126	-0,42	-0,69	-0,15	0,002	0	0,538
Erros não-perseverativos	6	100	103	-0,20	-0,83	0,44	0,543	80	0,222

Tabela 7 — Diferenças cognitivas entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis *conclusão*

Domínio/Teste ^a	N estudos	N casos	N controles saudáveis	Hedges's <i>g</i>	IC 95%		Overall <i>P</i> -value	I ² (%)	Efeitos de estudos pequenos ^b
					Inferior	Superior			
Erros perseverativos	11	203	280	0,30	-0,34	0,95	0,360	91	0,751
Total de erros	3	54	52	0,32	-0,60	1,25	0,494	82	0,071
Aprendizagem e memória verbal	7	150	251	0,76	0,29	1,22	0,001	76	0,355
<i>California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C)</i>									
Recordação livre – <i>delay</i> longo	3	85	105	-0,90	-1,65	-0,15	0,019	81	0,419
Reconhecimento	3	89	154	-1,13	-2,40	0,15	0,084	94	0,357
Recordação livre – <i>delay</i> curto	3	85	105	-0,89	-1,37	-0,42	< 0,001	53	0,468
TOMAL <i>Facial Memory</i>	3	49	56	-0,68	-1,39	0,03	0,062	67	0,394
Memória de trabalho	8	159	274	0,99	0,64	1,35	< 0,001	62	0,764
WISC <i>Span</i> de Dígitos – ordem direta	4	77	106	-0,79	-1,10	-0,48	< 0,001	0	0,452
Velocidade de processamento	3	65	91	1,27	-0,12	2,65	0,074	93	0,269
Aprendizagem e memória visual	4	64	71	0,78	0,43	1,13	< 0,001	0	0,226

Abreviações: IC = intervalo de confiança; ms = milissegundos; TOMAL = *Test of Memory and Learning*; WAIS = *Wechsler Adult Intelligence Scale*; WISC = *Wechsler Intelligence Scale for Children*; Significância estatística em negrito.

^a Tamanho de efeito de medidas de testes individuais estão na direção original do teste (por exemplo, um tamanho de efeito maior que zero indica que a medida é aumentada nos casos, enquanto um tamanho de efeito menor que zero indica que a medida é menor nos casos). Medidas de tamanho de efeito positivo nos domínios e cognição geral indicam déficit cognitivo dos casos, e são computados a partir da média dos testes individuais.

^b No teste de Egger para viés de publicação.

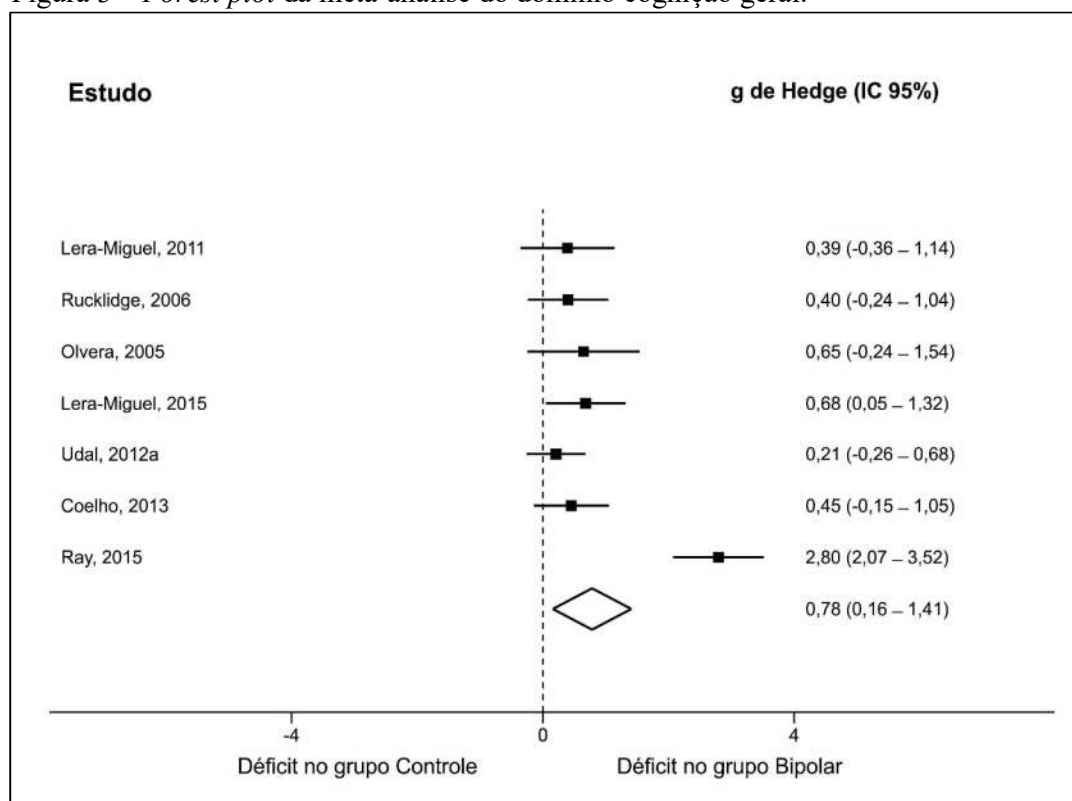
^c O escore de cognição global foi calculado somente em estudos que avaliaram 3 ou mais domínios cognitivos.

5.2 Cognição Geral

Sete estudos geraram evidências de que jovens com transtorno bipolar tem déficit significativo em cognição geral. A heterogeneidade foi alta ($I^2=85\%$) (vide tabela 4).

A figura 3 indica o gráfico *forest plot* desta meta-análise. O *forest plot* é a representação gráfica da síntese dos estudos. Cada linha representa o estudo com seu tamanho de efeito e intervalo de confiança. Ao final há o *diamante*, a síntese dos tamanhos de efeito (BORENSTEIN, 2008), indicando se há déficit significativo no grupo controle ou bipolar.

Figura 3 – *Forest plot* da meta-análise do domínio cognição geral.



Fonte: autora.

A idade média do grupo bipolar atuou como moderador do tamanho de efeito estimado (TABELA 9). Análises de subgrupo indicaram que a cognição geral estava deficitária nos estudos que incluíram jovens com a presença de transtornos de ansiedade como comorbidades (neste caso, com baixa heterogeneidade), mas não naqueles que incluíram participantes sem a ansiedade como comorbidades (TABELA 8).

Os déficits também foram significativos nos estudos que incluíram jovens com a presença de TDA/H como comorbidades (aqui com baixa heterogeneidade). Adicionalmente, foi encontrado déficit significativo na cognição global (com baixa heterogeneidade) nos estudos que incluíram na amostra pacientes em uso corrente de antipsicóticos ou lítio, ao passo que não foi observado déficit nos estudos que não tinham na amostra pacientes em uso de antipsicóticos ou lítio, respectivamente.

Tabela 8 — Investigação da heterogeneidade (meta-regressões de efeito aleatório) nas diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controlos saudáveis.

	N estudos	Número de sujeitos		Meta-regressão			Meta-regressão			
		TB	Controlos	Inclinação	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
Cognição global										
Tamanho da amostra	7	132	210	0,002	-0,032	0,036	0,898	0,677	0,723	0,470
Idade média dos TB	7	132	210	0,363	0,040	0,687	0,028	-4,864	-1,887	0,059
Idade média dos CS	6	102	180	0,082	-0,078	0,242	0,314	-0,764	-0,647	0,518
Diferença da idade média (TB-CS)	6	102	180	-0,182	-0,603	0,24	0,398	0,501	3,067	0,002
% mulheres TB	7	132	210	-0,012	-0,072	0,048	0,693	1,484	0,822	0,411
% mulheres CS	7	132	210	-0,009	-0,090	0,071	0,818	1,307	0,570	0,569
Diferença % mulheres (TB-CS)	7	132	210	-0,004	-0,050	0,042	0,870	0,797	2,141	0,032
Atenção/vigilância										
Tamanho da amostra	12	254	349	-0,004	-0,015	0,007	0,451	0,407	1,263	0,206
Idade média dos TB	12	254	349	0,147	-0,023	0,317	0,090	-1,880	-1,538	0,124
Idade média dos CS	12	254	349	0,247	0,071	0,423	0,006	-3,140	-2,591	0,010
Diferença da idade média (TB-CS)	12	254	349	-0,084	-0,456	0,289	0,660	0,229	1,389	0,165
% mulheres TB	12	254	349	0,010	-0,004	0,024	0,153	-0,358	-0,898	0,369
% mulheres CS	12	254	349	0,014	0,000	0,029	0,049	-0,505	-1,371	0,170
Diferença % mulheres (TB-CS)	12	254	349	-0,004	-0,024	0,015	0,664	0,210	1,465	0,143
QI médio TB	12	254	349	-0,019	-0,062	0,024	0,381	2,150	0,957	0,339
QI médio CS	12	254	349	-0,016	-0,047	0,014	0,283	1,924	1,184	0,237
Diferença da média do QI (TB-CS)	12	254	349	0,018	-0,031	0,066	0,469	0,249	1,575	0,115
Funções Executivas										
Tamanho da amostra	12	224	301	0,030	-0,002	0,062	0,067	-0,891	-1,144	0,253
Idade média dos TB	11	210	290	0,185	-0,108	0,478	0,217	-2,172	-0,999	0,318
Idade média dos CS	10	180	260	-0,045	-0,256	0,166	0,675	0,824	0,550	0,582

Tabela 8 — Investigação da heterogeneidade (meta-regressões de efeito aleatório) nas diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controlos saudáveis *conclusão*

	N estudos	Número de sujeitos		Meta-regressão			Meta-regressão			
		TB	Controles	Slope	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
Diferença da idade média (TB-CS)	10	180	260	0,092	-0,556	0,740	0,781	0,180	0,848	0,396
% mulheres TB	12	224	301	0,009	-0,023	0,041	0,598	0,009	0,010	0,992
% mulheres CS	12	224	301	0,015	-0,021	0,050	0,414	-0,260	-0,287	0,774
Diferença % mulheres (TB-CS)	12	224	301	-0,009	-0,065	0,047	0,749	0,443	1,268	0,205
QI médio TB	6	117	188	-0,044	-0,101	0,012	0,125	4,857	1,670	0,095
QI médio CS	6	117	188	-0,022	-0,062	0,018	0,283	2,649	1,253	0,210
Diferença da média do QI (TB-CS)	6	117	188	0,010	-0,046	0,066	0,735	0,409	1,924	0,054
Aprendizagem e memória verbal										
Tamanho da amostra	7	150	251	-0,004	-0,023	0,015	0,666	1,008	1,603	0,109
Idade média dos TB	7	150	251	-0,049	-0,340	0,242	0,740	1,456	0,688	0,491
Idade média dos CS	7	150	251	-0,031	-0,343	0,280	0,844	1,192	0,538	0,591
Diferença da idade média (TB-CS)	7	150	251	-0,076	-0,633	0,481	0,789	0,780	3,065	0,002
% mulheres TB	7	150	251	-0,011	-0,040	0,018	0,459	1,404	1,552	0,121
% mulheres CS	7	150	251	-0,017	-0,071	0,036	0,531	1,617	1,161	0,246
Diferença % mulheres (TB-CS)	7	150	251	-0,004	-0,028	0,020	0,756	0,791	3,002	0,003
QI médio TB	5	122	215	0,031	-0,162	0,225	0,752	-2,516	-0,248	0,804
QI médio CS	5	122	215	-0,011	-0,150	0,129	0,879	1,827	0,245	0,806
Diferença da média do QI (TB-CS)	5	122	215	0,066	-0,143	0,274	0,536	0,814	2,271	0,023
Memória de Trabalho										
Tamanho da amostra	8	159	274	0,002	-0,014	0,017	0,832	0,899	1,835	0,067
Idade média dos TB	7	145	263	0,158	-0,025	0,342	0,091	-1,344	-0,948	0,343
Idade média dos CS	6	115	233	0,042	-0,152	0,237	0,670	0,300	0,215	0,830
Diferença da idade média (TB-CS)	6	115	233	-0,012	-0,735	0,712	0,975	0,896	3,292	0,001
% mulheres TB	8	159	274	-0,002	-0,029	0,026	0,905	1,088	1,349	0,177
% mulheres CS	8	159	274	0,016	-0,024	0,056	0,436	0,171	0,159	0,874
Diferença % mulheres (TB-CS)	8	159	274	-0,018	-0,056	0,019	0,343	1,082	5,316	< 0,001

Abreviações: TB = transtorno bipolar; IC = intervalo de confiança; CS = controlos saudáveis; QI = quociente de inteligência; Resultados com significância estatística estão em negrito.

Tabela 9 — Investigação de fontes de heterogeneidade em potencial (análises de subgrupos) das diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis.

Domínio	gl	Número de sujeitos		Meta-Análise			Heterogeneidade			
		TB	Controles	Hedges's <i>g</i>	IC 95%	<i>P</i> -valor	I ² (%)	Q	<i>P</i> -valor	
Cognição geral										
Critério de eutimia*										
Estrito	4	100	126	0,936	0,081	1,792	0,027	88	33,06	< 0,001
Não Estrito	1	32	84	0,304	-0,111	0,718	0,151	0	0,73	0,393
Transtorno de Ansiedade										
Não	2	68	65	1,209	-0,304	2,722	0,117	93,1	29,02	< 0,001
Sim	3	64	145	0,413	0,108	0,718	0,008	0,0	1,69	0,640
Antipsicóticos										
Não	3	74	144	0,336	0,042	0,630	0,025	0,0	0,49	0,921
Sim	2	58	66	1,381	-0,040	2,802	0,057	90,9	21,96	< 0,001
Lítio										
Não	3	66	71	0,538	0,191	0,884	0,002	0,0	0,48	0,924
Sim	2	66	139	1,117	-0,380	2,614	0,144	94,6	36,86	< 0,001
TDA/H										
Sim	2	86	159	0,476	0,062	0,890	0,024	0,0	0,20	0,906
Não	3	46	51	1,002	-0,063	2,068	0,065	91,9	37,00	< 0,001
Atenção/vigilância										
Critério de eutimia										
Estrito	6	133	157	0,453	0,211	0,695	< 0,001	0	4,67	0,586
Não Estrito	4	121	192	-0,112	-0,439	0,215	0,501	45	7,20	0,126
Transtorno de Ansiedade										
Não	5	112	103	0,182	-0,145	0,509	0,276	28,9	7,03	0,219
Sim	5	142	246	0,193	-0,191	0,576	0,325	66,8	15,06	0,010
Antipsicóticos										
Sim	7	170	151	0,239	-0,050	0,528	0,105	38,0	11,30	0,126
Não	3	84	198	0,110	-0,365	0,584	0,651	68,3	9,45	0,024

Tabela 9 — Investigação de fontes de heterogeneidade em potencial (análises de subgrupos) das diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis *continua*

Domínio	gl	Número de sujeitos		Meta-Análise			Heterogeneidade			
		TB	Controles	Hedges's <i>g</i>	IC 95%	<i>P</i> -value	I ² (%)	Q	<i>P</i> -value	
Anticonvulsivante										
Não	4	79	117	0,333	-0,151	0,818	0,178	60,8	10,19	0,037
Sim	6	175	232	0,077	-0,177	0,330	0,554	31,5	8,75	0,188
Lítio										
Não	3	67	76	0,336	-0,295	0,967	0,297	70,1	10,02	0,018
Sim	7	187	273	0,094	-0,133	0,321	0,417	23,2	9,12	0,244
TDA/H										
Sim	6	170	132	0,316	-0,008	0,641	0,056	48,1	11,56	0,072
Não	4	84	217	-0,008	-0,326	0,310	0,960	33,1	5,98	0,201
Funções Executivas										
Critério de eutímia										
Estrito	8	180	204	0,614	-0,074	1,302	0,080	90	78,50	< 0,001
Não Estrito	2	44	97	-0,113	-0,948	0,722	0,548	77	8,87	0,012
Transtorno de Ansiedade										
Não	5	121	120	0,589	-0,486	1,664	0,283	93,3	75,13	< 0,001
Sim	5	103	181	0,315	-0,155	0,784	0,189	68,7	15,97	0,007
Antipsicóticos										
Sim	6	130	136	0,658	-0,289	1,604	0,173	92,0	74,76	< 0,001
Não	4	94	165	0,147	-0,301	0,595	0,520	64,1	11,15	0,025
Anticonvulsivantes										
Não	7	135	171	0,118	-0,336	0,573	0,610	73,1	26,05	< 0,001
Sim	3	89	130	1,107	-0,291	2,505	0,121	94,5	54,92	< 0,001
Lítio										
Não	7	137	141	0,077	-0,398	0,552	0,750	74,0	26,90	< 0,001
Sim	3	87	160	1,176	-0,123	2,475	0,076	94,4	53,27	< 0,001

Tabela 9 — Investigação de fontes de heterogeneidade em potencial (análises de subgrupos) das diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis *continua*

Domínio	gl	Número de sujeitos		Meta-Análise			Heterogeneidade			
		TB	Controles	Hedges's <i>g</i>	IC 95%	<i>P</i> -value	I ² (%)	Q	<i>P</i> -value	
TDA/H										
Sim	5	97	100	-0,112	-0,722	0,499	0,720	77,4	22,13	< 0,001
Não	5	127	201	0,964	0,135	1,792	0,023	90,8	54,46	< 0,001
Aprendizagem e memória verbal										
Critério de eutimia										
Estrito	3	94	98	0,670	0,360	0,981	< 0,001	0	1,65	0,648
Não Estrito	2	56	153	0,923	-0,245	2,092	0,122	91	23,24	< 0,001
Antipsicóticos										
Sim	3	90	73	0,838	0,507	1,170	< 0,001	0,0	2,39	0,496
Não	2	60	178	0,614	-0,385	1,614	0,228	90,5	21,14	< 0,001
Anticonvulsivantes										
Não	3	81	94	0,768	0,388	1,147	< 0,001	20,8	3,79	0,285
Sim	2	69	157	0,711	-0,273	1,694	0,157	90,4	20,85	< 0,001
Lítio										
Não	2	69	53	0,897	0,491	1,303	< 0,001	5,7	2,12	0,346
Sim	3	81	198	0,634	-0,100	1,368	0,090	85,9	21,28	< 0,001
TDA/H										
Sim	2	70	53	0,934	0,545	1,323	< 0,001	0,0	1,53	0,465
Não	3	80	198	0,606	-0,130	1,342	0,106	85,8	21,14	< 0,001
Memória de Trabalho										
Critério de eutimia										
Estrito	5	112	138	1,014	0,568	1,460	< 0,001	62	13,01	0,023
Não Estrito	1	47	136	0,947	0,167	1,728	0,017	80	5,09	0,024
Transtorno de Ansiedade										
Não	2	66	66	1,265	0,438	2,091	0,003	78,2	9,19	0,010
Sim	4	93	208	0,851	0,517	1,185	< 0,001	36,7	6,31	0,177

Tabela 9 — Investigação de fontes de heterogeneidade em potencial (análises de subgrupos) das diferenças de desempenho cognitivo entre jovens com transtorno bipolar e controles saudáveis *conclusão*

Domínio	gl	Número de sujeitos		Meta-Análise			Heterogeneidade			
		TB	Controles	Hedges's <i>g</i>	IC 95%	<i>P</i> -value	I ² (%)	Q	<i>P</i> -value	
Antipsicóticos										
Sim	3	85	82	1,041	0,412	1,669	0,001	72,2	10,79	0,013
Não	3	74	192	0,942	0,492	1,391	< 0,001	57,5	7,06	0,070
Anticonvulsivantes										
Não	2	47	76	0,949	0,548	1,349	< 0,001	1,5	2,03	0,362
Sim	4	102	198	1,005	0,479	1,531	< 0,001	75,4	16,23	0,003
Lítio										
Não	2	49	46	0,999	0,575	1,423	< 0,001	0,0	1,58	0,453
Sim	4	110	228	0,993	0,478	1,509	< 0,001	76,0	16,70	0,002

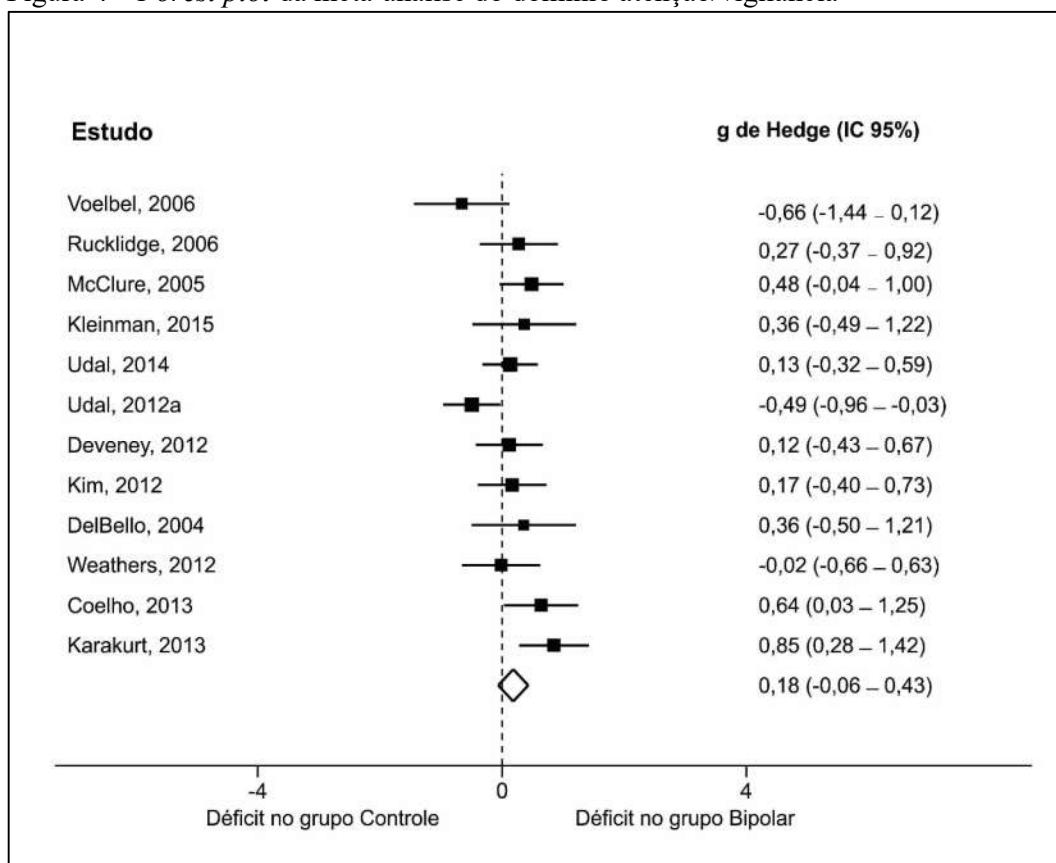
Abreviações: TB = transtorno bipolar; IC = intervalo de confiança; gl = graus de liberdade; CS = controles saudáveis; QI = quociente de inteligência; Resultados estatisticamente significantes estão em negrito. Definições de critérios de eutímia no texto.

*: Considerou-se critério estrito quando, por exemplo, eutímia foi estimada com base em escores de escalas de sintomas de humor validadas. Considerou-se critério não estrito quando os estudos indicavam: (1) média de escores geral da amostra da *Young Mania Rating Scale*/YMRS < 12 e/ou média de escores geral da amostra da *Children's Depression Rating Scale-Revised*/CDRS-R ≤ 28; ou (2) eutímia foi estabelecida apenas por entrevista clínica.

5.3 Atenção/vigilância

Em geral, os domínios de atenção e vigilância não se mostraram deficitários nos pacientes bipolares quando comparados aos controles (FIGURA 4; TABELA 7). Pode-se perceber pelo fato do tamanho de efeito da meta-análise cruzar o valor zero, indicando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Figura 4 – *Forest plot* da meta-análise do domínio atenção/vigilância



Fonte: autora.

Contudo, importante ressaltar que foi encontrada uma heterogeneidade moderada ($I^2=50\%$) no tamanho de efeito estimado. Análises de meta-regressão sugeriram que a média de idade e porcentagem de mulheres na amostra no grupo controle contribuíram para a alta heterogeneidade (TABELA 8).

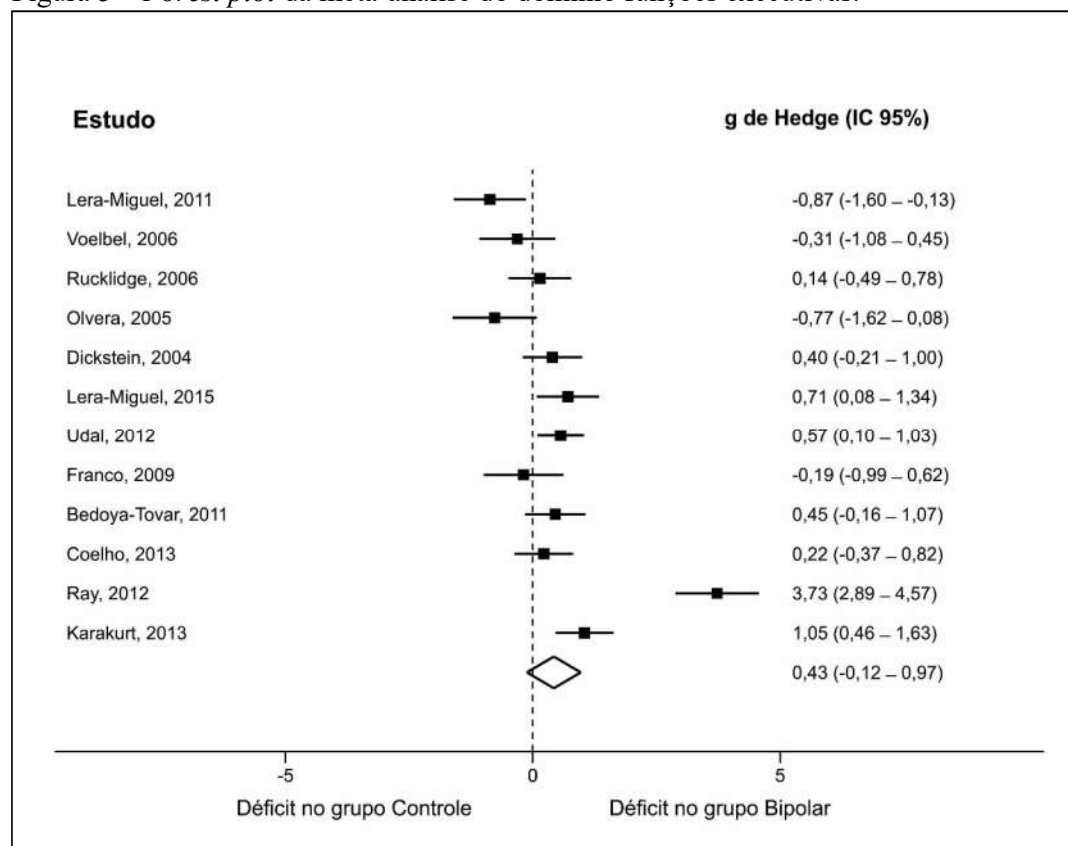
Análises de subgrupos (TABELA 9) indicaram que os déficits em atenção e vigilância foram observados nos estudos que incluíram pacientes com transtornos de ansiedade como comorbidades, ao passo que não houve déficit nos estudos que não incluíram tal comorbidades. Pacientes com TB apresentaram leve déficit no tempo de reação (*hit reaction*

time) e de omissão nos escores do *Continuous Performance Test-II* (CPT-II) (CONNERS *et al.*, 2000). Tais resultados sugerem que jovens com TB apresentam dificuldades de atenção sustentada. Curiosamente, a heterogeneidade para essas medidas foi baixa. Além disso, os resultados das tarefas *Go/no-Go* também confirmam que jovens com TB apresentam dificuldades de controle de impulso.

5.4 Funções Executivas - *Reasoning and problem solving*

A Figura 5 indica que jovens com Transtorno Bipolar não apresentam déficits significativos em funções executivas quando comparados a controles saudáveis (TABELA 7).

Figura 5 – *Forest plot* da meta-análise do domínio funções executivas.



Fonte: autora.

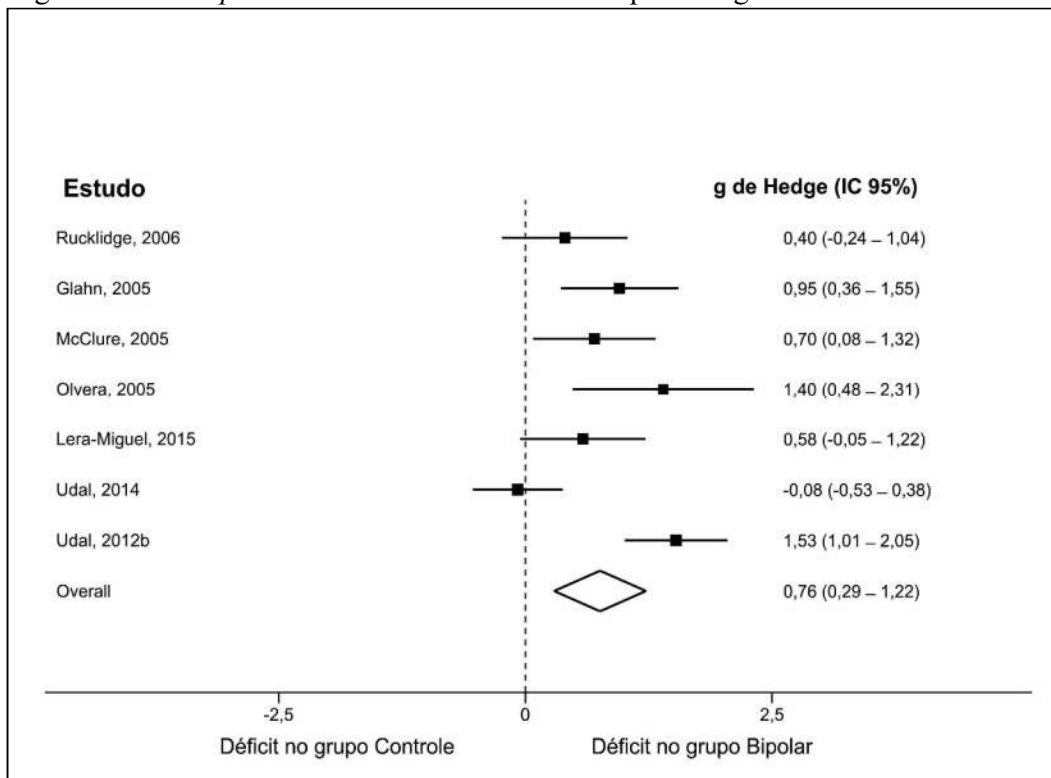
Contudo, a heterogeneidade de tal tamanho de efeito estimado foi alta ($I^2=88\%$). Análises de meta-regressão não revelaram moderadores significativos para esse desfecho (TABELA 8).

Ainda assim, essa heterogeneidade não foi explicada pelos critérios de eutimia empregados (estritos *vs* não estritos) na análise de subgrupos (TABELA 9).

5.5 Aprendizagem e memória verbal

Jovens com TB se mostraram com déficits significativos em aprendizagem e memória verbal quando comparados a controles, com um tamanho de efeito de moderado a forte (FIGURA 6; TABELA 7).

Figura 6 - *Forest plot* da meta-análise do domínio aprendizagem e memória verbal.



Fonte: autora.

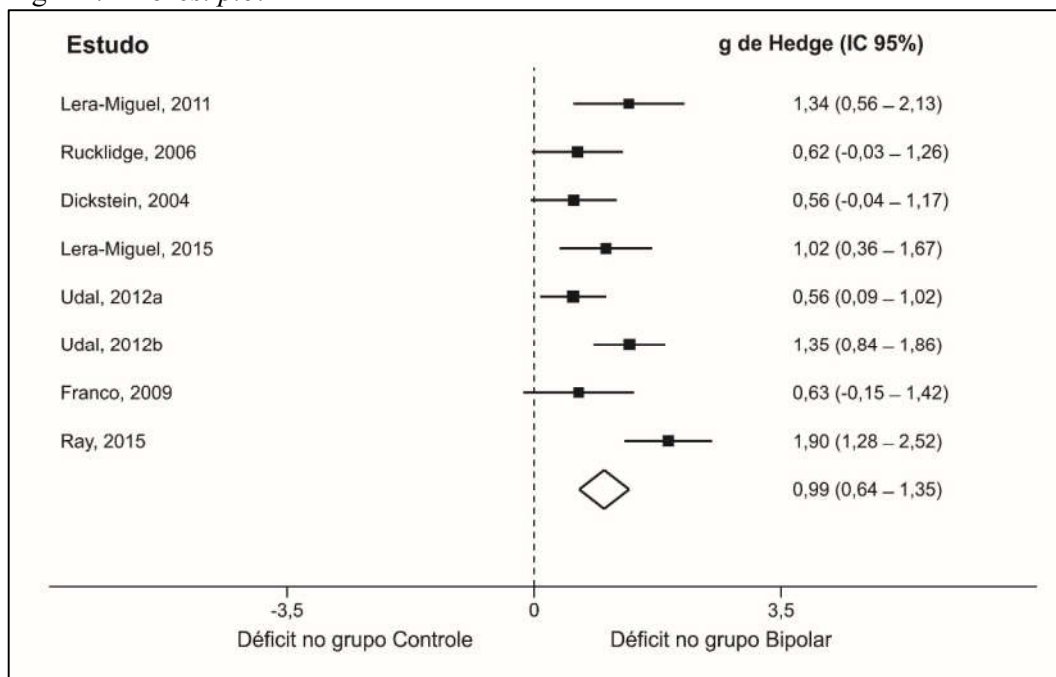
A heterogeneidade foi alta ($I^2=76\%$). O critério de definição de eutimia foi verificado como um significativo contribuidor para essa heterogeneidade, conforme verificado por análise de subgrupo (TABELA 9). Em estudos que usaram critério estrito para eutimia a heterogeneidade foi baixa.

Também se verificou que a disfunção neste domínio se deu nos estudos que incluíram pacientes em uso de psicotrópicos na amostra de TB. Inversamente, foi verificada disfunção cognitiva nos estudos que incluíram pacientes sem o uso de antipsicóticos ou lítio.

5.6 Memória de trabalho

Conforme visto na tabela 7, os resultados indicam que os pacientes infantis com TB apresentam um déficit largo em memória de trabalho. A Figura 7 indica visualmente o tamanho de efeito da síntese meta-analítica. A heterogeneidade foi moderada ($I^2=62\%$). Contudo, é digno de nota o fato de que os resultados do subteste Dígitos *Span* Ordem Direta, da bateria WISC confirmam esse resultado, com baixa heterogeneidade.

Figura 7 - *Forest plot* da meta-análise do domínio memória de trabalho.



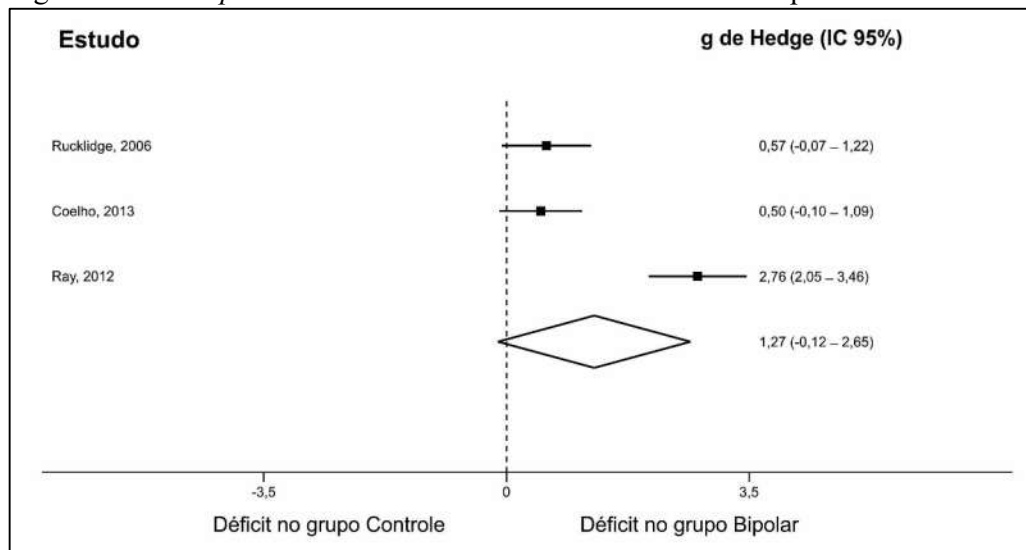
Fonte: autora.

Análises de subgrupos sugerem que a comorbidades com transtornos de ansiedade, assim como o uso de lítio, antipsicóticos e convulsivantes contribuem para essa heterogeneidade (TABELA 9).

5.7 Velocidade de processamento

Apenas três estudos disponibilizaram dados para extrair medidas do domínio velocidade de processamento (RUCKLIDGE, 2006; EL RAY *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2013). As evidências sugerem que os jovens com TB não apresentam prejuízo significativo neste domínio cognitivo (FIGURA 8; TABELA 7).

Figura 8 - *Forest plot* da meta-análise do domínio velocidade de processamento.

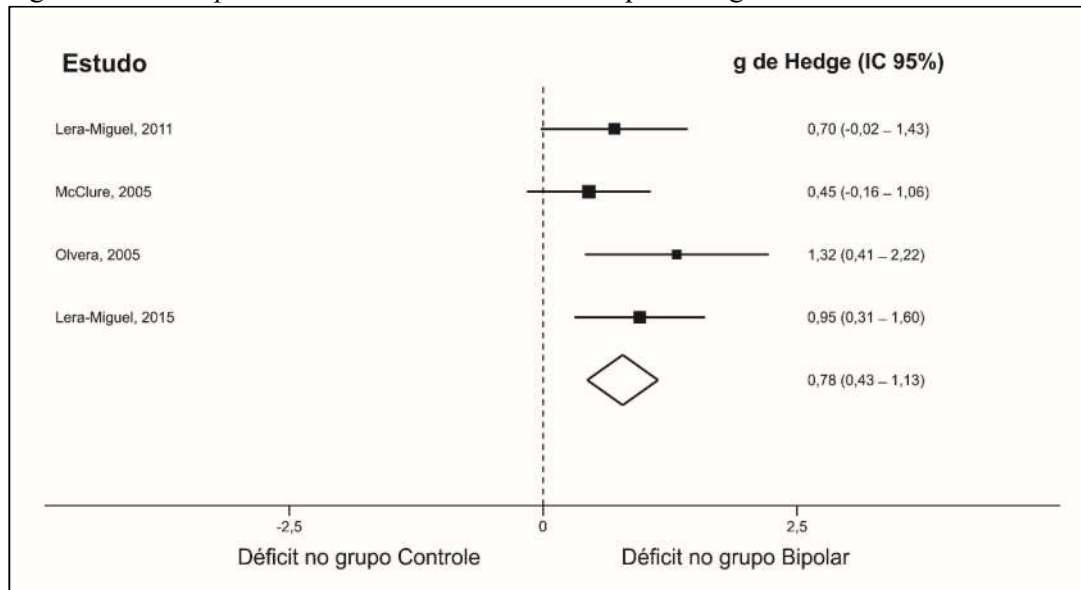


Fonte: autora.

5.8 Aprendizagem e memória visual

Conforme gráfico da Figura 9, jovens com TB apresentaram prejuízos significativos no domínio de aprendizagem visual e memória visual, com tamanho de efeito de moderado a grande (Hedge's $g = 0.78$), sem heterogeneidade (TABELA 7).

Figura 9 - *Forest plot* da meta-análise do domínio aprendizagem e memória visual.



Fonte: autora.

5.9 Fluência verbal

Apenas um estudo com amostra pequena (N=40) investigou o domínio de fluência verbal, através dos testes de Benton Controlled Oral Association Test, phonemic Fluency FAS (COWAT) (BENTON, 1969; LERA-MIGUEL *et al.*, 2015). Não foram encontradas diferenças significativas entre jovens com TB e controles pareados por idade e gênero (*age- and gender-matched controls*).

6 DISCUSSÃO

Este estudo meta-analítico demonstrou que pacientes bipolares pediátricos em fase eutímica apresentam déficits cognitivos significativos, de tamanhos de efeito variando de grau moderado a grave quando comparados a controles saudáveis em cognição geral, assim como nos domínios de aprendizagem e memória visual, aprendizagem e memória verbal e memória de trabalho.

Tais resultados são consistentes com estudos meta-analíticos prévios conduzidos em adultos bipolares eutímicos, ratificando que esses domínios também são deficitários quando comparados a amostras de controles saudáveis (TORRES *et al.*, 2007; BORA *et al.*, 2009; MANN-WROBEL *et al.*, 2011). Contudo, existem evidências de que outros domínios cognitivos também se mostram deficitários em adultos bipolares eutímicos, incluindo atenção/vigilância, funções executivas e velocidade de processamento (BORA *et al.*, 2009). O estudo de Ray (2015) apresentou uma média de idade significativamente superior aos demais estudos da amostra (média 18 anos) e indicou déficits mais significativos em cognição geral, funções executivas, memória de trabalho e velocidade de processamento quando comparado aos demais estudos da amostra. Tais resultados sugerem que a disfunção cognitiva pode ser mais ampla em adultos do que em crianças / adolescentes, sendo necessário estudos longitudinais para verificar possível neuroprogressão dos déficits nesta população.

Em duas recentes meta-análises, foram indicados que déficits na cognição geral já são evidentes em um primeiro episódio bipolar (LEE *et al.*, 2014; BORA e PANTELIS, 2015). Contudo, importante ressaltar que esses estudos só incluíram amostras de pacientes bipolares adultos.

Os resultados do presente trabalho fornecem dados adicionais que indicam que a disfunção cognitiva está presente em diferentes domínios, em um grupo substancial de jovens com TB, demonstrando uma associação entre os déficits nestes domínios e o neurodesenvolvimento. Pelo fato dos estudos selecionados neste trabalho serem transversais, não é possível afirmar causalidade nem a direção entre cognição e neurodesenvolvimento.

6.1 Análise da heterogeneidade e fatores de limitação do estudo

Os estudos meta-analíticos estão suscetíveis às características dos estudos selecionados. Apesar de uma criteriosa seleção de inclusão e exclusão dos estudos e da análise

da qualidade metodológica destes, os estudos ainda assim carregam diferenças próprias e vieses. Tais diferenças se configuram no índice de heterogeneidade (I^2) (BORENSTEIN, 2008). Estudos de fenômenos complexos e mutideterminados, como na Psiquiatria e Neuropsicologia carregam naturalmente alto grau de heterogeneidade, diferente de estudos com fármacos ou culturas com organismos simples. Já prevendo que fenômenos complexos exigiriam tratamento estatístico que considerem essas variações, técnicas meta-analíticas como o modelo de efeitos aleatórios, análises de subgrupos e de meta-regressão foram utilizadas para identificar e controlar esses fatores, provendo estimativas de tamanho de efeito mais confiáveis (BORENSTEIN *et al.*, 2010; BORENSTEIN e HIGGINS, 2013).

Algumas limitações deste trabalho merecem atenção. Primeiramente, foram identificadas a presença de heterogeneidade de diversos tamanhos de efeito. Procurou-se explorar as potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos utilizando-se técnicas padronizadas de meta-regressão e análise de subgrupos. Diante de tal medida, encontrou-se evidência de que o uso de medicações contribuiu para a heterogeneidade da maioria das estimativas de tamanho de efeito. Adicionalmente, as análises de subgrupos indicaram que o lítio e antipsicóticos tem potencial efeito benéfico sobre a cognição geral. Não obstante, esses achados devem ser interpretados com cautela, devido à inclusão de poucos estudos nestas análises de subgrupos. Compreende-se que a medicação (seja antipsicótica, anticonvulsivante ou estabilizador de humor) tem impacto na cognição (NANDAGOPAL *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2011), e que privar pacientes da medicação não é aconselhável eticamente, logo, é preciso controlar estatisticamente essa variável nos estudos, fator contemplado nesta pesquisa.

É importante ressaltar que a definição de eutímia apresentou alta variação entre os estudos, o que provavelmente impactou em alguns dos achados das análises. Por exemplo, a maioria da heterogeneidade na estimativa de tamanho de efeito do domínio de aprendizagem e memória verbal foi explicada pelo critério de eutímia empregado nos estudos, com baixa heterogeneidade nos estudos que utilizaram critérios estritos de eutímia. Faz-se necessário mais rigor metodológico dos estudos seccionais para que haja uma correta distinção entre grupos de pacientes eutímicos e não eutímicos. Recomenda-se o uso de escalas validadas para uma correta classificação. Assim, eliminar-se-ia o viés de seleção da amostra (ALMEIDA FILHO e ROUQUAYROL, 1999).

Ademais, as análises deste trabalho sugerem que a comorbidade com quadros de TDA/H ou transtornos de ansiedade contribuíram significativamente para a heterogeneidade em diversas estimativas de efeito. Encontrou-se indicadores de que a ocorrência destas comorbidades impactam negativamente na performance neuropsicológica (a exemplo do

domínio de atenção/vigilância). A presença da comorbidade com TDA/H e Transtornos de Ansiedade encontradas nesta pesquisa mimetizam os estudos de prevalência da literatura (LEIBENLUFT e RICH, 2008). Tal fato indica a importância de estudos comparativos entre pacientes com comorbidades e sem comorbidades para esclarecer melhor o funcionamento cognitivo de cada transtorno e da associação destes. Os achados desta pesquisa, no que concerne às comorbidades psiquiátricas e desempenho cognitivo, se somam às evidências emergentes de que tais comorbidades têm impacto deletério no curso do transtorno bipolar em crianças (YEN *et al.*, 2016).

Outro fator característico de heterogeneidade em estudos que avaliam desempenho cognitivo é a diversidade de testes neuropsicológicos. A literatura indica diversos testes neuropsicológico com alta validação psicométrica, e tal fato é um progresso para o campo. Não obstante, as medidas provenientes de diversas fontes certamente se configuram como um fator de heterogeneidade, que é próprio deste campo de pesquisa.

Uma das formas de antecipar essa heterogeneidade e garantir a seleção de estudos com medidas confiáveis foi a escolha por baterias já validadas em população com TB da MATRICS e ISBD. Tais baterias de testes vêm sendo constantemente avaliadas e validadas na população com TB (VAN RHEENEN e ROSSELL, 2014). Para prover uma estimativa mais confiável, optou-se pela adaptação da versão dos testes indicados na bateria em versões validadas em crianças e adolescentes, através da indicação de uma neuropsicóloga com vasta experiência clínica e de pesquisa que realizou revisão dos instrumentos infantis com maior poder psicométrico. O fato da seleção final desta meta-análise ter incluído uma quantidade significativa de estudos, configurando-se como a atual referência na área, é um indicador de que a seleção de testes dessa pesquisa foi bem-sucedida.

6.2 Análise qualitativa dos domínios cognitivos

Tais cuidados na investigação das fontes de heterogeneidade não eximiram a necessidade de se discutir os resultados das estimativas de efeito dos domínios. A diversidade de testes foi verificada como um fator de heterogeneidade de algumas estimativas. Para examinar esse fator, procedeu-se com a meta-análise de testes individuais. Por exemplo, embora não tenham surgido diferenças significativas entre os grupos no domínio atenção/vigilância, a meta-análise de testes individuais (a exemplo dos testes CPT-II e tarefas *go/no-go*) sugerem que bipolares pediátricos apresentam déficits de atenção e controle de impulso.

Também merece ser destacado o fato de que o domínio de funções executivas foi agrupado na iniciativa MATRICS como *reasoning and problem solving*. Na literatura, há diferentes modelos conceituais de funções executivas (SEABRA *et al.*, 2014). Por exemplo, no modelo de Barkley, o autor define o conceito de funções executivas como domínio que engloba ações de planejamento, controle inibitório, escolha e uso de estratégia para alcance dos objetivos, sequência flexível de ações (flexibilidade psicológica), manutenção de curso de ação dirigida, resistência a interferências, e inclui na sua avaliação, testes como o WISC *Span* de Dígitos e CPT-II, por exemplo (BARKLEY, 2001). Portanto, os domínios de atenção e memória de trabalho são recrutados em comportamentos de raciocínio e resolução de problemas (*reasoning and problem solving*). Tal abordagem conceitual de funcionamento executivo pode ter variado entre os estudos, explicando as diferentes evidências de funcionamento executivo em jovens e adultos com TB. Além disso, alguns estudos assumem um déficit executivo quando há diferença significativa em dois ou mais testes, os quais estão inclusos testes de memória de trabalho e *Continuous Performance Test – CPT* (DOYLE *et al.*, 2005; BIEDERMAN *et al.*, 2011). Nesta meta-análise, encontrou-se diferenças significativas indicando déficit em dois tipos de escore do Teste de Cartas de Wisconsin (WSCT), CPT e *Span* de Dígitos Ordem Direta.

Dois estudos meta-analíticos prévios que incluíram crianças e adolescentes com TB na amostra não controlaram o estado de humor na coleta (JOSEPH *et al.*, 2008; NIETO e CASTELLANOS, 2011). Na presente meta-análise, restringiu-se a inclusão apenas de pacientes pediátricos bipolares em fase eutímica, permitindo assim uma estimativa mais precisa do comprometimento cognitivo relacionado ao traço do quadro clínico. Além disso, este trabalho, além de atualizado, incluiu mais que o dobro de estudos comparado com a maior meta-análise prévia (NIETO e CASTELLANOS, 2011). Assim, uma importante força deste trabalho reside na provisão da melhor síntese possível das evidências disponíveis.

6.3 Implicações para o campo e futuras pesquisas

O desempenho cognitivo é um desfecho consistente nos estudos que investigam os efeitos de tratamentos psicofármacos e psicoterápicos nos quadros de transtorno bipolar (MISKOWIAK *et al.*, 2014; DICKSTEIN *et al.*, 2015; VREEKER *et al.*, 2015). Os resultados deste trabalho provem substrato para testar o impacto dessas intervenções em crianças e adolescentes com TB nos domínios que se encontram deficitários nessa população. Os achados dessa pesquisa dão substrato para a evidência de déficits no TB infantil, configurando a

cognição como alvo para estimuladores cognitivos e práticas de reabilitação neuropsicológica. Os déficits cognitivos nos TB já estão relacionados com problemas funcionais e sociais (GOODWIN *et al.*, 2008).

Esta meta-análise trás diversas implicações para o campo de pesquisa. Inicialmente, os resultados indicam que uma melhor padronização dos instrumentos de avaliação neuropsicológicas para investigar performance cognitiva em jovens com TB é necessária. A partir desta pesquisa se pode dar indicações úteis deste propósito. Por exemplo, nas análises de testes individuais, percebeu-se que o subte DÍgitos *Span* Ordem Direta, da Bateria WISC (WECHSLER, 2003) provém uma medida de memória de trabalho mais consistente (com baixa heterogeneidade) na avaliação de jovens com TB. Além disso, estudos futuros podem prover uma melhor descrição e controle de potenciais variáveis confundidoras.

Outra implicação se dá no fato de que são necessários mais estudos que investiguem o funcionamento cognitivo no domínio de velocidade de processamento e fluência verbal em jovens com TB eutímicos.

A partir do presente estudo é possível lançar hipóteses para futuras pesquisas que busquem estabelecer a direção de causalidade entre o neurodesenvolvimento e déficit cognitivo em pacientes bipolares pediátricos. Ainda não se sabe a origem dos déficits cognitivos no TB. Alguns empreendimentos de base genética não demonstraram um determinante genético no funcionamento cognitivo do TB, mesmo que em Esquizofrenia a base genética seja mais bem delimitada (GOODWIN *et al.*, 2008). Os estudos de cunho interacionista, que investigam a relação entre fatores ambientais e base fisiológica, como os estudos de epigenética e de endofenótipos vêm elucidando melhor os fatores não genéticos na determinação do funcionamento cognitivo no TB (TSUCHIYA *et al.*, 2003; TAVARES *et al.*, 2015). Apesar de incipientes, as pesquisas que investigam a história de vida e o ambiente sócio-cultural desta população permitirão um melhor esclarecimento sobre os determinantes do funcionamento cognitivo em TB.

É preciso também que se realizem estudos que façam análises qualitativas dos déficits cognitivos. Por exemplo, Clark *et al.*, (2005) identificou déficits nas tarefas de perseveração (domínio de funções executivas) em parentes de primeiro grau não afetados por TB e indagou se a habilidade de perseveração não poderia ter sido aprendida. Perseverar, ou seja, insistir numa estratégia quando esta não se mostra atualmente eficaz, pode ser bastante funcional em alguns tipos de situação. Em análise experimental do comportamento, demonstrase que arranjos ambientais que não disponibilizam consequências reforçadoras a cada emissão de ação (reforçamento intermitente) selecionam comportamentos semelhantes ao de

perseveração (CATANIA, 1999). Tais resultados são compatíveis com as evidências de que as funções executivas são treináveis (DIAMOND, 2013; NOGGLE *et al.*, 2013). Estas hipóteses merecem ser melhor investigadas em domínios como atenção, velocidade de processamento e funções executivas.

A partir dos achados dessa pesquisa, afirma-se que os domínios de aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual e memória de trabalho, além da cognição geral, são deficitárias em crianças e adolescentes bipolares eutímicos. Orienta-se, portanto, que estas funções cognitivas sejam estudadas como alvos de pesquisas com potenciadores cognitivos e reabilitação neuropsicológica, além de alvos de psicoterapia. Sugere-se também a continuação de pesquisas que avaliam as consequências funcionais, acadêmicas e laborais dos déficits cognitivos em curso longitudinal do TB.

Outra implicação é que a avaliação neuropsicológica seja incluída como uma ferramenta importante no diagnóstico de quadros bipolares, mesmo em crianças e adolescentes menores de 18 anos. Além disso, a avaliação neuropsicológica é ferramenta importante no desenvolvimento de pesquisas experimentais e longitudinais que avaliem o impacto da reabilitação destas funções na sintomatologia do Transtorno Bipolar infantil.

7 CONCLUSÕES

Este trabalho confirmou a hipótese de que há déficits cognitivos de moderado a grave em jovens com TB em fase eutímica. A inclusão de uma quantidade significativamente maior de estudos por diferentes bases de dados e idiomas, proveram resultados mais confiáveis. A restrição para avaliação de apenas pacientes em estado eutímico removeu o viés do estado de humor, comprovando a independência dos déficits cognitivos do estado de humor e configurando a disfunção cognitiva como um traço do TB.

Foi possível esclarecer que há déficits de moderado a grave nos jovens com TB na cognição geral, bem como na memória de trabalho, aprendizagem e memória visual e verbal. Apesar de não haver evidências de déficit em tarefas de raciocínio e tomada de decisão, em alguns modelos de funções executivas, inclui-se o resultado de tarefas de atenção, controle inibitório e memória de trabalho (tarefas as quais, em análise de testes individuais, mostraram-se deficitárias neste estudo).

Por se tratar de um estudo transversal, a partir dos resultados alcançados, pôde-se estabelecer de forma inédita o panorama do funcionamento cognitivo em crianças e jovens com TB em fase eutímica. Este trabalho apresenta a síntese da literatura disponível, sendo a referência mais atualizada e ampla do funcionamento cognitivo em bipolares infantis eutímicos.

As medidas de cognição geral foram outra medida inédita desta pesquisa. As mesmas foram calculadas a partir de procedimento reconhecido pela comunidade científica (BORA *et al.*, 2009). O cálculo foi feito a partir dos estudos que avaliaram três ou mais domínios. A importância da medida de cognição geral indica que os déficits cognitivos em jovens bipolares eutímicos não são pontuais e envolvem diferentes vias de processamento e áreas cerebrais, sendo mais um fator a ser associado ao neurodesenvolvimento.

As fontes de heterogeneidade, já antecipadas no planejamento deste estudo, foram exploradas e pôde-se perceber alguns fatores que contribuem para a mesma, como o uso de medicações, o critério de eutimia utilizado e a presença de comorbidades. Tais fatores fazem parte do fenômeno estudado, o que lança a demanda para futuros estudos seccionais e longitudinais controlarem essas variáveis para uma melhor elucidação de sua participação na determinação do funcionamento cognitivo de jovens com TB.

A principal tese defendida nesta pesquisa é que os déficits cognitivos em jovens com TB não são um produto do estado de humor, permitindo uma associação entre os déficits (cognição geral, aprendizagem e memória visual, aprendizagem e memória verbal e memória de trabalho) e o neurodesenvolvimento, uma vez que os déficits estão presentes ainda na

infância e de forma fixa na doença. Outro fator importante é a verificação dos déficits cognitivos em pacientes bipolares infantis de diferentes países, mostrando que os déficits independem tanto do estado de humor quanto de um contexto geográfico específico.

Sugere-se estudos longitudinais e experimentais que busquem estabelecer a direção de causalidade entre neurodesenvolvimento e déficit cognitivo em pacientes bipolares pediátricos. Faz-se necessário estudos que realizem análises qualitativas dos déficits cognitivos e da influência de fatores ambientais na determinação destes. Outro importante campo de pesquisa lançado a partir dos resultados deste trabalho é que as funções deficitárias identificadas sejam alvos de pesquisas farmacológica (em que as funções cognitivas sejam alvos de potenciadores cognitivos), bem como *targets* para programas de reabilitação neuropsicológica e psicoterapia. Indica-se também a continuação de pesquisas que avaliem as consequências funcionais, acadêmicas e laborais dos déficits cognitivos em curso longitudinal do TB.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA FILHO, N. d.; ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia e saúde**. Medsi, 1999. ISBN 857199191X.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-: DSM-5**. Artmed Editora, 2014. ISBN 8582710895.

ANDERSON, J. J. et al. Gestational influenza and risk of hypomania in young adulthood: prospective birth cohort study. **J Affect Disord**, v. 200, p. 182-8, Aug 2016. ISSN 0165-0327.

ANDRADE, V. M.; DOS SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia hoje**. Artes Médicas, 2004. ISBN 8536700084.

ARAÚJO, Á. C.; LOTUFO NETO, F. A nova classificação americana para os transtornos mentais: o DSM-5. **Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014. ISSN 1517-5545.

ARTS, B. et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. **Psychol Med**, v. 38, n. 6, p. 771-85, Jun 2008. ISSN 0033-2917 (Print) 0033-2917.

AXELSON, D. et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 10, p. 1139-48, Oct 2006. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.

BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory? **Trends in cognitive sciences**, v. 4, n. 11, p. 417-423, 2000. ISSN 1364-6613.

BADDELEY, A. D.; HITCH, G. Working memory. **Psychology of learning and motivation**, v. 8, p. 47-89, 1974. ISSN 0079-7421.

BAKKALBASI, N. et al. Three options for citation tracking: Google Scholar, Scopus and Web of Science. **Biomed Digit Libr**, v. 3, p. 7, Jun 29 2006. ISSN 1742-5581.

BALANZA-MARTINEZ, V. et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. **Psychother Psychosom**, v. 74, n. 2, p. 113-9, 2005. ISSN 0033-3190 (Print) 0033-3190.

BALDESSARINI, R. J. et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. **World Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 40-6, Feb 2012. ISSN 1723-8617.

BARKLEY, R. A. The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. **Neuropsychol Rev**, v. 11, n. 1, p. 1-29, Mar 2001. ISSN 1040-7308 (Print) 1040-7308.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; CARBIN, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. **Clinical psychology review**, v. 8, n. 1, p. 77-100, 1988. ISSN 0272-7358.

BEDOYA-TOVAR, M.; PINEDA, D. A.; AGUIRRE-ACEVEDO, D. C. Impaired attention and executive function in children and adolescents with bipolar disorder. **Acta Neurológica Colombiana**, v. 27, n. 2, p. 84-96, 2011. ISSN 0120-8748.

BENTON, A. L. Development of a multilingual aphasia battery. Progress and problems. **J Neurol Sci**, v. 9, n. 1, p. 39-48, Jul-Aug 1969. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510x.

BIEDERMAN, J. et al. Impact of executive function deficits in youth with bipolar I disorder: a controlled study. **Psychiatry Res**, v. 186, n. 1, p. 58-64, Mar 30 2011. ISSN 0165-1781 (Print) 0165-1781.

BIRMAHER, B. Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 4, p. 537-9, Apr 2007. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

BLUMBERG, H. P. Euthymia, depression, and mania: what do we know about the switch? **Biol Psychiatry**, v. 71, n. 7, p. 570-1, Apr 01 2012. ISSN 0006-3223.

BORA, E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 25, n. 2, p. 158-68, Feb 2015. ISSN 0924-977x.

BORA, E.; PANTELIS, C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. **Schizophr Bull**, v. 41, n. 5, p. 1095-104, Sep 2015. ISSN 0586-7614.

BORA, E.; YUCCEL, 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**, v. 113, n. 1-2, p. 1-20, Feb 2009. ISSN 0165-0327 (Print) 0165-0327.

BORA, E. et al. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 123, n. 3, p. 165-74, Mar 2011. ISSN 0001-690x.

BORENSTEIN, M. **Introduction to metaanalysis**. United Kingdom: JSTOR 2008.

BORENSTEIN, M. et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. **Res Synth Methods**, v. 1, n. 2, p. 97-111, Apr 2010. ISSN 1759-2879 (Print) 1759-2879.

BORENSTEIN, M.; HIGGINS, J. P. Meta-analysis and subgroups. **Prev Sci**, v. 14, n. 2, p. 134-43, Apr 2013. ISSN 1389-4986.

BORTOLATO, B. et al. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 11, p. 3111-25, 2015. ISSN 1176-6328 (Print) 1176-6328.

BOURNE, C. et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand**, v. 128, n. 3, p. 149-62, Sep 2013. ISSN 0001-690x.

BUEHLER, A. et al. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos diagnósticos de acurácia. **Brasília: Ministério da Saúde.[sd]. Disponível em:** < <http://200.214>, v. 130, p. 3-5, 2012.

CARLSON, N. R.; DE GENNARO, L.; BUONARRIVO, L. **Fisiologia del comportamento**. Piccin Padova, 2002. ISBN 8829916242.

CARVALHO, A. F. et al. Bias in Peripheral Depression Biomarkers. **Psychother Psychosom**, v. 85, n. 2, p. 81-90, 2016. ISSN 0033-3190.

CARVALHO, A. F. et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. **Psychol Med**, v. 46, n. 11, p. 2287-97, Aug 2016. ISSN 0033-2917.

CATANIA, A. Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição (DG Souza, Trad.). **Porto Alegre: Artmed.(Trabalho original publicado em 1998)**, 1999.

CLARK, L.; SARNA, A.; GOODWIN, G. M. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. **Am J Psychiatry**, v. 162, n. 10, p. 1980-2, Oct 2005. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

COELHO, R. P. S. et al. Desempenho Neuropsicológico de Adolescentes com Transtorno de Humor Bipolar. **Psicologia em Pesquisa**, v. 7, n. 1, p. 63-69, 2013. ISSN 1982-1247.

COHEN, J. A power primer. **Psychol Bull**, v. 112, n. 1, p. 155-9, Jul 1992. ISSN 0033-2909 (Print) 0033-2909.

CONNERS, C. K. et al. Conners' continuous performance Test II (CPT II v. 5). **Multi-Health Syst Inc**, v. 29, p. 175-96, 2000.

CORRELL, C. U.; SHERIDAN, E. M.; DELBELLO, M. P. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. **Bipolar Disord**, v. 12, n. 2, p. 116-41, Mar 2010. ISSN 1398-5647.

DE DIOS, C. et al. Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)**, v. 7, n. 4, p. 179-185, 2014. ISSN 2173-5050.

DE OLIVEIRA TAVARES, N.; DA SILVA NEVES, F.; MALLOY-DINIZ, L. F. Modelo de Endofenótipo do Transtorno Bipolar: Análise qualitativa, fatores etiológicos e âmbitos de investigação abordados. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. spe2, p. 204-212, 2014. ISSN 1980-220X.

DELBELLO, M. P. et al. Parametric neurocognitive task design: a pilot study of sustained attention in adolescents with bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 82 Suppl 1, p. S79-88, Oct 2004. ISSN 0165-0327 (Print) 0165-0327.

DEVENEY, C. M. et al. Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. **Biol Psychol**, v. 89, n. 1, p. 148-55, Jan 2012. ISSN 0301-0511.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annu Rev Psychol**, v. 64, p. 135-68, 2013. ISSN 0066-4308.

DICKSTEIN, D. P. et al. Cognitive remediation: potential novel brain-based treatment for bipolar disorder in children and adolescents. **CNS Spectr**, v. 20, n. 4, p. 382-90, Aug 2015. ISSN 1092-8529 (Print) 1092-8529.

DICKSTEIN, D. P. et al. Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 55, n. 1, p. 32-9, Jan 01 2004. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

DOYLE, A. E. et al. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 58, n. 7, p. 540-8, Oct 01 2005. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **Bmj**, v. 315, n. 7109, p. 629-34, Sep 13 1997. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535x.

EL RAY, L. et al. Cognitive functions in euthymic adolescents with juvenile bipolar disorder. **Egyptian Journal of Psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 40, 2012. ISSN 1110-1105.

FAVA, G. A.; BECH, P. The Concept of Euthymia. **Psychother Psychosom**, v. 85, n. 1, p. 1-5, 2016. ISSN 0033-3190.

FRANCO, M. C. et al. Neuropsychological functioning of adolescents with bipolar disorder. **Salud Mental**, n. 4, p. 279, 2009. ISSN 0185-3325.

FRIAS, A.; PALMA, C.; FARRIOLS, N. Neurocognitive impairments among youth with pediatric bipolar disorder: a systematic review of neuropsychological research. **J Affect Disord**, v. 166, p. 297-306, Sep 2014. ISSN 0165-0327.

GELLER, B. et al. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and

hypersexuality. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 12, n. 1, p. 3-9, Spring 2002. ISSN 1044-5463 (Print)
1044-5463.

GLAHN, D. C. et al. Declarative memory impairment in pediatric bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 7, n. 6, p. 546-54, Dec 2005. ISSN 1398-5647 (Print)
1398-5647.

GLAHN, D. C. et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. **Bipolar Disord**, v. 6, n. 3, p. 171-82, Jun 2004. ISSN 1398-5647 (Print)
1398-5647.

GOLDSTEIN, B. I. Recent progress in understanding pediatric bipolar disorder. **Arch Psychiatr Adolesc Med**, v. 166, n. 4, p. 362-71, Apr 2012. ISSN 1072-4710.

GOLDSTEIN, B. I.; BIRMAHER, B. Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. **The Israel journal of psychiatry and related sciences**, v. 49, n. 1, p. 3-14, 2011. ISSN 0333-7308.

GOLDSTEIN, B. I.; LEVITT, A. J. Further evidence for a developmental subtype of bipolar disorder defined by age at onset: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 9, p. 1633-6, Sep 2006. ISSN 0002-953X (Print)
0002-953x.

GOLDSTEIN, L. H.; MCNEIL, J. E. **Clinical neuropsychology: A practical guide to assessment and management for clinicians**. Wiley Online Library, 2013. ISBN 0470683716.

GOLDSTEIN, T. R. et al. Psychosocial functioning among bipolar youth. **J Affect Disord**, v. 114, n. 1-3, p. 174-83, Apr 2009. ISSN 0165-0327.

GOODWIN, G. M. et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 18, n. 11, p. 787-93, Nov 2008. ISSN 0924-977X (Print)
0924-977x.

GOTTESMAN, II; SHIELDS, J. Genetic theorizing and schizophrenia. **Br J Psychiatry**, v. 122, n. 566, p. 15-30, Jan 1973. ISSN 0007-1250 (Print)
0007-1250.

GREENWOOD, T. A. et al. Heritability and linkage analysis of personality in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 748-55, Nov 2013. ISSN 0165-0327.

HAJEK, T. et al. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders--combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 12, p. 1955-66, Dec 2013. ISSN 0022-3956.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, Feb 1960. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050.

HASLER, G. et al. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 93-105, 2006. ISSN 0006-3223.

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Wiley Online Library, 2008.

JAMES, A. et al. Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. **Bipolar Disord**, v. 13, n. 1, p. 16-27, Feb 2011. ISSN 1398-5647.

JOSEPH, M. F. et al. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 18, n. 6, p. 595-605, Dec 2008. ISSN 1044-5463.

JUDD, L. L. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 59, n. 6, p. 530-7, Jun 2002. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.

KANDEL, E. R. et al. **Principles of neural science**. McGraw-hill New York, 2000.

KARAKURT, M. N. et al. [Neuropsychological profiles of adolescents with bipolar disorder and adolescents with a high risk of bipolar disorder]. **Turk Psikiyatri Derg**, v. 24, n. 4, p. 221-30, Winter 2013. ISSN 1300-2163 (Print) 1300-2163.

KIM, P. et al. Neural correlates of cognitive flexibility in children at risk for bipolar disorder. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 1, p. 22-30, Jan 2012. ISSN 0022-3956.

KLEINMAN, A. et al. Attention-based classification pattern, a research domain criteria framework, in youths with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 255-65, Mar 2015. ISSN 0004-8674.

KURTZ, M. M.; GERRATY, R. T. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. **Neuropsychology**, v. 23, n. 5, p. 551, 2009. ISSN 1931-1559.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P.; SCHMID, C. H. Quantitative synthesis in systematic reviews. **Ann Intern Med**, v. 127, n. 9, p. 820-6, Nov 01 1997. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819.

LEE, R. S. et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. **J Psychiatr Res**, v. 57, p. 1-11, Oct 2014. ISSN 0022-3956.

LEIBENLUFT, E. et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 3, p. 430-7, Mar 2003. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

LEIBENLUFT, E.; RICH, B. A. Pediatric bipolar disorder. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 4, p. 163-87, 2008. ISSN 1548-5943 (Print) 1548-5943.

LERA-MIGUEL, S. et al. Early-onset bipolar disorder: how about visual-spatial skills and executive functions? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 261, n. 3, p. 195-203, Apr 2011. ISSN 0940-1334.

LERA-MIGUEL, S. et al. Two-year follow-up of treated adolescents with early-onset bipolar disorder: Changes in neurocognition. **J Affect Disord**, v. 172, p. 48-54, Feb 01 2015. ISSN 0165-0327.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, USA, 2004. ISBN 0195111214.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **Bmj**, v. 339, p. b2700, Jul 21 2009. ISSN 0959-535x.

LIN, P. I. et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 2, p. 240-6, Feb 2006. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

LIU, H. Y. et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 50, n. 8, p. 749-62.e39, Aug 2011. ISSN 0890-8567.

LOPES, A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Rev Assoc Med Bras**, v. 46, n. 3, p. 285-8, 2000.

MACHADO-VIEIRA, R. et al. Increased Activity or Energy as a Primary Criterion for the Diagnosis of Bipolar Mania in DSM-5: Findings From the STEP-BD Study. **Am J Psychiatry**, p. appiajp201615091132, Aug 13 2016. ISSN 0002-953x.

MALHI, G. S. et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. **Bipolar Disord**, v. 9, n. 1-2, p. 114-25, Feb-Mar 2007. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. **Avaliação neuropsicológica**. Artmed Editora, 2009. ISBN 8536322322.

MANN-WROBEL, M. C.; CARRENO, J. T.; DICKINSON, D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. **Bipolar Disord**, v. 13, n. 4, p. 334-42, Jun 2011. ISSN 1398-5647.

MARTINEZ-ARAN, A. et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 2, p. 262-70, Feb 2004. ISSN 0002-953X (Print)

0002-953x.

MARTINO, D. J. et al. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 167, p. 118-24, 2014. ISSN 0165-0327.

MASI, G. et al. Attention-deficit hyperactivity disorder -- bipolar comorbidity in children and adolescents. **Bipolar Disord**, v. 8, n. 4, p. 373-81, Aug 2006. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

MAYES, T. L. et al. Psychometric properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in adolescents. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 20, n. 6, p. 513-6, Dec 2010. ISSN 1044-5463.

MCCLURE, E. B. et al. Memory and learning in pediatric bipolar disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 44, n. 5, p. 461-9, May 2005. ISSN 0890-8567 (Print) 0890-8567.

MCCLURE, E. B. et al. Deficits in social cognition and response flexibility in pediatric bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 162, n. 9, p. 1644-51, Sep 2005. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

MCDONALD, S.; TAYLOR, L.; ADAMS, C. Searching the right database. A comparison of four databases for psychiatry journals. **Health Libr Rev**, v. 16, n. 3, p. 151-6, Sep 1999. ISSN 0265-6647 (Print) 0265-6647.

MICHELON, L.; VALLADA, H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. **Rev Psiq Clín**, v. 32, n. 1, p. 21-7, 2005.

MISKOWIAK, K. W.; CARVALHO, A. F. 'Hot' cognition in major depressive disorder: a systematic review. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 13, n. 10, p. 1787-803, 2014. ISSN 1871-5273.

MISKOWIAK, K. W. et al. Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. **J Clin Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1347-55, Dec 2014. ISSN 0160-6689.

MOORHEAD, T. W. et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 62, n. 8, p. 894-900, Oct 15 2007. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

NANDAGOPAL, J. J.; DELBELLO, M. P.; KOWATCH, R. Pharmacologic treatment of pediatric bipolar disorder. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 18, n. 2, p. 455-69, x, Apr 2009. ISSN 1056-4993.

NIETO, R. G.; CASTELLANOS, F. X. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. **J Clin Child Adolesc Psychol**, v. 40, n. 2, p. 266-80, 2011. ISSN 1537-4416.

NOGGLE, C. A.; DEAN, R. S.; BARISA, M. T. **Neuropsychological Rehabilitation**. Springer Publishing Company, 2013. ISBN 0826107141.

NUECHTERLEIN, K. H. et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 72, n. 1, p. 29-39, Dec 15 2004. ISSN 0920-9964 (Print) 0920-9964.

NUECHTERLEIN, K. H. et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. **Am J Psychiatry**, v. 165, n. 2, p. 203-13, Feb 2008. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

OLVERA, R. L. et al. Neuropsychological deficits in adolescents with conduct disorder and comorbid bipolar disorder: a pilot study. **Bipolar Disord**, v. 7, n. 1, p. 57-67, Feb 2005. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

PARBOOSING, R. et al. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 677-85, Jul 2013. ISSN 2168-622x.

PATSOPOULOS, N. A.; EVANGELOU, E.; IOANNIDIS, J. P. Heterogeneous views on heterogeneity. **Int J Epidemiol**, v. 38, n. 6, p. 1740-2, Dec 2009. ISSN 0300-5771.

PAVULURI, M. N. et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 2, p. 286-93, Feb 2006. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

PERLIS, R. H. et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 4, p. 391-400, Jun 2009. ISSN 1398-5647.

POZNANSKI, E. O. et al. Preliminary studies of the reliability and validity of the children's depression rating scale. **J Am Acad Child Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 191-7, Mar 1984. ISSN 0002-7138 (Print) 0002-7138.

QURAIISHI, S.; FRANGO, S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. **J Affect Disord**, v. 72, n. 3, p. 209-26, Dec 2002. ISSN 0165-0327 (Print) 0165-0327.

RENDE, R. et al. Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 46, n. 2, p. 197-204, Feb 2007. ISSN 0890-8567 (Print) 0890-8567.

ROBINSON, L. J. et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 93, n. 1-3, p. 105-15, Jul 2006. ISSN 0165-0327 (Print) 0165-0327.

ROISER, J. P.; SAHAKIAN, B. J. Hot and cold cognition in depression. **CNS Spectr**, v. 18, n. 3, p. 139-49, Jun 2013. ISSN 1092-8529 (Print) 1092-8529.

RUCKLIDGE, J. J. Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 9, p. 921-8, Nov 01 2006. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

SALA, R. et al. Comorbid anxiety in children and adolescents with bipolar spectrum disorders: prevalence and clinical correlates. **J Clin Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1344-50, Oct 2010. ISSN 0160-6689.

SAMAME, C.; MARTINO, D. J.; STREJILEVICH, S. A. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 15, n. 6, p. 633-44, Sep 2013. ISSN 1398-5647.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Braz. J. Phys. Ther.(Impr.)**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007. ISSN 1413-3555.

SEABRA, A. et al. Modelos de funções executivas. In: (Ed.). **Inteligência e funções executivas: avanços e desafios para a avaliação neuropsicológica**. São Paulo: Memnon Ed, 2014. p.41-55.

SINGH, M. K. et al. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. **Bipolar Disord**, v. 8, n. 6, p. 710-20, Dec 2006. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. Oxford University Press, 1998. ISBN 0195100190.

TABARES-SEISDEDOS, R. et al. Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population. **Psychiatr Genet**, v. 18, n. 6, p. 313-7, Dec 2008. ISSN 0955-8829.

TAVARES, N. O.; MALLOY-DINIZ, L. F.; NEVES, F. S. Modelo de Endofenótipo do Transtorno Bipolar-Uma análise qualitativa, fatores etiológicos e âmbitos de investigação abordados. **CIAIQ2014**, v. 2, 2015.

THOMPSON, S. G.; HIGGINS, J. P. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? **Stat Med**, v. 21, n. 11, p. 1559-73, Jun 15 2002. ISSN 0277-6715 (Print) 0277-6715.

TORRES, I. J.; BOUDREAU, V. G.; YATHAM, L. N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand Suppl**, n. 434, p. 17-26, 2007. ISSN 0065-1591 (Print) 0065-1591.

TORRES, I. J. et al. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. **Psychol Med**, v. 41, n. 5, p. 971-82, May 2011. ISSN 0033-2917.

TRAMONTINA, S. et al. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. **Biol Psychiatry**, v. 53, n. 11, p. 1043-9, Jun 01 2003. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

TSUCHIYA, K. J.; BYRNE, M.; MORTENSEN, P. B. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. **Bipolar Disord**, v. 5, n. 4, p. 231-42, Aug 2003. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

UDAL, A. H. et al. Differentiating between comorbidity and symptom overlap in ADHD and early onset bipolar disorder. **Dev Neuropsychol**, v. 39, n. 4, p. 249-61, 2014. ISSN 1532-6942.

UDAL, A. H. et al. Memory in early onset bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: similarities and differences. **J Abnorm Child Psychol**, v. 40, n. 7, p. 1179-92, Oct 2012. ISSN 0091-0627.

UDAL, A. H. et al. Executive deficits in early onset bipolar disorder versus ADHD: impact of processing speed and lifetime psychosis. **Clin Child Psychol Psychiatry**, v. 18, n. 2, p. 284-99, Apr 2013. ISSN 1359-1045.

VAN METER, A. R.; MOREIRA, A. L.; YOUNGSTROM, E. A. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 72, n. 9, p. 1250-6, Sep 2011. ISSN 0160-6689.

VAN RHEENEN, T. E.; ROSSELL, S. L. An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 16, n. 3, p. 318-25, May 2014. ISSN 1398-5647.

VOELBEL, G. T. et al. Caudate nucleus volume and cognitive performance: Are they related in childhood psychopathology? **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 9, p. 942-50, Nov 01 2006. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

VREEKER, A.; VAN BERGEN, A. H.; KAHN, R. S. Cognitive enhancing agents in schizophrenia and bipolar disorder. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 25, n. 7, p. 969-1002, Jul 2015. ISSN 0924-977x.

WEATHERS, J. D. et al. A developmental study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 169, n. 6, p. 633-41, Jun 2012. ISSN 0002-953x.

WECHSLER, D. **WISC-IV: Administration and scoring manual**. Psychological Corporation, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. 1993.

WOZNIAK, J. et al. High level of persistence of pediatric bipolar-I disorder from childhood onto adolescent years: a four year prospective longitudinal follow-up study. **J Psychiatr Res**, v. 45, n. 10, p. 1273-82, Oct 2011. ISSN 0022-3956.

YATHAM, L. N. et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). **Bipolar Disord**, v. 12, n. 4, p. 351-63, Jun 2010. ISSN 1398-5647.

YEN, S. et al. The influence of comorbid disorders on the episodicity of bipolar disorder in youth. **Acta Psychiatr Scand**, v. 133, n. 4, p. 324-34, Apr 2016. ISSN 0001-690x.

YOUNG, R. C. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **Br J Psychiatry**, v. 133, p. 429-35, Nov 1978. ISSN 0007-1250 (Print) 0007-1250.

YOUNGSTROM, E. A.; BIRMAHER, B.; FINDLING, R. L. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. **Bipolar Disord**, v. 10, n. 1 Pt 2, p. 194-214, Feb 2008. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

ZITO, J. M. et al. Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 157, n. 1, p. 17-25, Jan 2003. ISSN 1072-4710 (Print) 1072-4710.

APÊNDICE – SUMÁRIO DAS MEDIDAS E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.

APÊNDICE - Sumário das medidas e testes neuropsicológicos dos estudos incluídos na meta-análise

Domínio cognitivo	Teste neuropsicológico	Parâmetro mensurado	Estudo	
Atenção/vigilância	Children's Checking Task	Comissions	(Udal, 2012)	
		Continuous Performance Test - Identical Pairs (CTP-IP)	% Correct	(DelBello, 2004)
			Discriminability	(DelBello, 2004)
			False positive	(DelBello, 2004)
			Reaction Time	(DelBello, 2004)
		Continuous Performance Test-II (CPT-II)	Comissions	(Kleinman, 2015) (Rucklidge, 2006) (Udal, 2012) (Udal, 2014)
			Detectability	(Kleinman, 2015)
			Hit RT	(Coelho, 2013) (Kleinman, 2015) (Rucklidge, 2006) (Udal, 2014)
			Omissions	(Coelho, 2013) (Karakurt, 2013) (Kleinman, 2015) (Rucklidge, 2006) (Udal, 2014)
			Perseverations	(Coelho, 2013) (Kleinman, 2015)
			RT Block Change	(Kleinman, 2015)
			RT ISI	(Kleinman, 2015)

		RTSE	(Kleinman, 2015) (Udal, 2014)
		RTSE Block Change	(Kleinman, 2015) (Udal, 2014)
		RTSE ISI	(Kleinman, 2015) (Udal, 2014)
	<i>Go-Nogo tasks</i>	<i>Accuracy go (%)</i>	(Deveney, 2012) (Kim, 2012) (Weathers, 2012)
		<i>Accuracy no-go (%)</i>	(Deveney, 2012) (Weathers, 2012)
		<i>Go reaction time (ms)</i>	(Deveney, 2012) (Kim, 2012) (Weathers, 2012)
		<i>Inhibit delay (ms)</i>	(Deveney, 2012) (Kim, 2012) (Weathers, 2012)
		<i>No-go reaction time (ms)</i>	(Deveney, 2012) (McClure, 2005) (Weathers, 2012)
	Trail Making Test Part B (TMT B)	N/D	(Coelho, 2013) (Voelbel, 2006)
Funções Executivas	Intra/Extradimensional Shift Test (IED; CANTAB)	Errors	(Dickstein, 2004)
	Stockings of Cambridge (CANTAB)	Problems solved in minimum moves	(Dickstein, 2004)
	Tower of London	Total move scores	(Franco, 2009) (Olvera, 2005)
	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Conceptual level responses	(Bedoya-Tovar, 2011)

	(Karakurt, 2013) (Rucklidge, 2006) (Udal, 2012)
Failure to maintain set	(Bedoya-Tovar, 2011) (Coelho, 2013) (Franco, 2009)
N of categories	(Bedoya-Tovar, 2011) (Coelho, 2013) (Franco, 2009) (Karakurt, 2013) (Lera-Miguel, 2015) (Rucklidge, 2006) (Voelbel, 2006)
Non-perseverative errors	(Bedoya-Tovar, 2011) (Coelho, 2013) (Franco, 2009) (Lera-Miguel, 2011) (Lera-Miguel, 2015) (Olvera, 2005)
Perseverative errors	(Bedoya-Tovar, 2011) (Coelho, 2013) (Franco, 2009) (Karakurt, 2013) (Lera-Miguel, 2011) (Lera-Miguel, 2015)

			(Olvera, 2005)
			(Ray, 2012)
			(Rucklidge, 2006)
			(Udal, 2012)
			(Voelbel, 2006)
		Total erros	(Bedoya-Tovar, 2011)
			(Franco, 2009)
			(Lera-Miguel, 2015)
Aprendizado e memória verbal	California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C)	Long delay free recall	(Glahn, 2005)
			(McClure, 2005)
			(Udal, 2012)
		Recognition	(Glahn, 2005)
			(Udal, 2012)
			(Udal, 2014)
		Short delay free recall	(Glahn, 2005)
			(McClure, 2005)
			(Udal, 2012)
	Test of Memory and Learning (TOMAL)	Long-term memory	(Lera-Miguel, 2015)
			(McClure, 2005)
			(Olvera, 2005)
		Short-term memory	(Lera-Miguel, 2015)
			(McClure, 2005)
	Verbal memory subscale of WRAML	N/D	(Rucklidge, 2006)
	Word List Task (WMS-III)	Delayed	(Lera-Miguel, 2015)
		Immediate	(Lera-Miguel, 2015)
Memória de trabalho	Digit span forwards and backwards (WISC)	Backwards	(Udal, 2012)
		Forwards	(Lera-Miguel, 2011)
			(Lera-Miguel, 2015)

			(Ray, 2012)
			(Rucklidge, 2006)
		Forwards and backwards	(Udal, 2012)
	Letter-number sequencing (WISC)	N/D	(Lera-Miguel, 2011)
			(Lera-Miguel, 2015)
	Spatial Memory Span (CANTAB)	Span Length	(Dickstein, 2004)
	Spatial Working Memory (CANTAB)	Errors	(Dickstein, 2004)
	WAIS Digit Symbol	N/D	(Franco, 2009)
			(Ray, 2012)
Velocidade de processamento	Coding (WISC)	N/D	(Ray, 2012)
			(Rucklidge, 2006)
	Symbol Search (WISC)	N/D	(Rucklidge, 2006)
	Trail Making Test Part A (TMT A)	N/D	(Coelho, 2013)
Aprendizagem e memória visual	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)	Copy	(Lera-Miguel, 2011)
			(Lera-Miguel, 2015)
		Delay	(McClure, 2005)
		Immediate	(Lera-Miguel, 2011)
			(Lera-Miguel, 2015)
	TOMAL Facial Memory	Immediate	(McClure, 2005)
			(Olvera, 2005)
	WMS Visual Reproduction Delayed Recall	Delayed	(Lera-Miguel, 2011)
		Immediate	(Lera-Miguel, 2011)
Fluência verbal	Cogtest Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	N/D	(Lera-Miguel, 2015)

Abreviações: **BC** = *block change* (mudança de bloco); **ISI** = *interstimulus interval* (interval inter-estímulo); **RT** = *reaction time* (tempo de reação); **SE** = *standard error* (erro padrão)