



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

DAYANE SANTOS MARTINS

**MEMÓRIA VERBAL NA ESQUIZOFRENIA E NO TRANSTORNO BIPOLAR:
aspectos longitudinais**

**PORTO ALEGRE
2021**

**FACULDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSQUIATRIA CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**MEMÓRIA VERBAL NA ESQUIZOFRENIA E NO TRANSTORNO BIPOLAR:
aspectos longitudinais**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Autora: Dayane Santos Martins
Orientadora: Profa. Dra. Clarissa Severino Gama
Co-orientadora: Profa. Dra. Leticia Sanguinetti Czepielewski

**PORTO ALEGRE
2021**

CIP - Catalogação na Publicação

SANTOS MARTINS, DAYANE
MEMÓRIA VERBAL NA ESQUIZOFRENIA E NO TRANSTORNO
BIPOLAR: aspectos longitudinais / DAYANE SANTOS
MARTINS. -- 2021.
69 f.
Orientadora: CLARISSA SEVERINO GAMA.

Coorientador: LETÍCIA SANGUINETTI CZEPIELEWSKI.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Transtorno Bipolar. 2. Esquizofrenia. 3.
Cognição. 4. Memória Verbal. 5. Heterogeneidade. I.
SEVERINO GAMA, CLARISSA, orient. II. SANGUINETTI
CZEPIELEWSKI, LETÍCIA, coorient. III. Título.

**MEMÓRIA VERBAL NA ESQUIZOFRENIA E NO TRANSTORNO BIPOLAR:
aspectos longitudinais**

Dissertação como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Porto Alegre, 24 de Fevereiro de 2021.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação elaborada por Dayane Santos Martins, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Comissão Examinadora:

Profª Drª Joana Bucker – Universidade do Vale do Taquari – Univates

Dra. Taiane de Azevedo Cardoso – McMaster University

Profª Drª Adriane Rosa – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Raffael Massuda – Suplente - Universidade Federal do Paraná

Profª Drª Letícia Sanguinetti Czepielewski – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Co-orientadora

Profª Drª Clarissa Severino Gama – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Orientadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a todos os participantes dos ambulatórios do Hospital de Clínicas que contribuíram com o desenvolvimento desse trabalho e, dessa forma, apoiam o desenvolvimento da ciência brasileira.

Aos meus pais, Rejane e Donaldo, por terem feito o melhor que podiam até aqui e por serem suportes incondicionais. Ao meu irmão, Rodrigo, pelo incentivo e parceria. Vocês sonharam esse sonho comigo e hoje ele é realidade!

Ao meu amor, Álvaro, por ter surgido no meio de tudo isso e se tornado refúgio de paz e tranquilidade. Obrigada pelo colo, pelo apoio, pelo carinho e, principalmente, pelos ouvidos sempre dispostos e atentos!

À minha orientadora, Prof^a Clarissa Gama, por todos os aprendizados e por ter me concedido a oportunidade de realizar esse trabalho e me desenvolver academicamente.

À minha co-orientadora, amiga, colega, Prof^a Letícia Czepielewski. Obrigada por ter apostado em mim lá em 2015 e por seguir acreditando, incentivando e me dando a oportunidade de crescer ao teu lado. Meus agradecimentos a ti não cabem no papel!

Ao PsicoLab: Mathias, Carol, Maju e Diego, pelo trabalho excelente que desempenham em equipe. À Neuroprogressão, especialmente à Clara, Ramiro e Isa, que tornaram a quarta-feira de coletas mais animada! E, sem sombra de dúvidas, por termos encarado juntos o desafio de seguir trabalhando remotamente, no meio de uma pandemia, durante um ano mais diferente das nossas vidas, sem deixar a qualidade cair!

A toda a equipe do Laboratório de Psiquiatria Molecular, professores e colegas, pela oportunidade de trocas ao longo desses quase 6 anos e por fazerem ciência de extrema qualidade nesse contexto desafiador que é o nosso país!

E, por fim, à vida, que exigiu muita resiliência para encarar esse ano tão desafiador. E que, apesar dos problemas, é maravilhosa!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA - Análise de Variância

APA - *American Psychiatric Association*

BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CPC - Centro de Pesquisa Clínica

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição

FAST - *Functioning Assessment Short Test*

HAM-D - Escala de Depressão de Hamilton

HC - *Healthy Control*

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HVLT-R - *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*

MV - Memória Verbal

NICE - *National Institute Clinical Excellence*

PANSS - Escala das Síndromes Positiva e Negativa

PROTAHBI - Programa de Transtorno do Humor Bipolar

PRODESQ - Programa de Esquizofrenia

QI - Quociente de Inteligência

RDoC - *Research Domain Criteria*

SCID-5 - Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos Mentais do DSM-5

SZ - Esquizofrenia

TB - Transtorno Bipolar

TCC - Terapia Cognitivo-Comportamental

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

YMRS - *Young Mania Rating Scale*

WASI - Escala Wechsler Abreviada de Inteligência

RESUMO

Contexto: O transtorno bipolar (TB) e a esquizofrenia (SZ) são transtornos psiquiátricos graves, crônicos, que afetam cerca de 1% da população mundial e impactam diretamente na funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos. Apesar de serem diagnósticos distintos, compartilham muitas características, como os processos pré-mórbidos que envolvem o desencadeamento da doença e o curso heterogêneo. Os prejuízos cognitivos são considerados peças-chave na compreensão de ambos os transtornos e, atualmente, cada vez mais a literatura tem apontado para diferentes perfis cognitivos dentro de cada doença, aposentando a hipótese de uma homogeneidade cognitiva. Dentre os prejuízos frequentemente encontrados, a memória verbal (MV) pode ser considerada um domínio central, dada sua relação direta com a funcionalidade. Portanto, nosso objetivo foi o de avaliar o curso da memória verbal ao longo do tempo em uma amostra de indivíduos com TB e SZ. **Método:** Foram incluídos 31 indivíduos com TB e 27 com SZ estáveis que foram avaliados no início do estudo e após 5 anos. A avaliação consistiu em um questionário de dados clínicos e sociodemográficos, escalas clínicas e um teste de memória verbal. **Resultados:** Indivíduos com SZ apresentaram pior performance de MV em comparação com o grupo TB, porém não foram observadas diferenças ao longo do tempo. Na amostra de TB, o QI estimado estava relacionado a melhor performance de MV, porém não foi encontrado nenhum efeito do QI no grupo SZ. **Conclusões:** Os resultados indicam níveis diferentes de prejuízo no domínio da memória verbal em relação aos transtornos, apesar de apresentarem trajetórias similares ao longo de 5 anos.

Palavras-chave: esquizofrenia; transtorno bipolar; memória verbal; longitudinal.

ABSTRACT

Background: Bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SZ) are chronic psychiatric disorders that affect about 1% of the world population and impact the functionality and quality of life of individuals. Despite being distinct diagnoses, they share many characteristics, such as the premorbid processes that involve the onset of the disorders, and the heterogeneous course. Cognitive impairments are considered key components in the understanding of both disorders and, actually, the literature has increasingly pointed to different cognitive profiles within each disease, removing the hypothesis of a cognitive homogeneity. Among the domains frequently impaired, verbal memory (VM) can be considered central, given its direct relationship with functionality. Therefore, our objective was to evaluate the course of verbal memory over time in a sample of individuals with BD and SZ. **Methods:** 31 individuals with BD and 27 with stable SZ were included, who were assessed at baseline and after 5 years. The evaluation consisted of a questionnaire of clinical and sociodemographic data, clinical scales and a VM test. **Results:** Individuals with SZ had a worse performance of VM compared to the BD group, but no differences were observed over time. In the BD sample, the estimated IQ was related to better VM performance, but no effect of IQ was found in the SZ group. **Conclusions:** The results indicate different levels of impairment in the domain of verbal memory in relation to disorders, despite presenting similar trajectories over 5 years.

Keywords: schizophrenia; bipolar disorder; verbal memory; longitudinal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 TRANSTORNO BIPOLAR.....	10
1.1.1 Características clínicas.....	10
1.1.2 Neurodesenvolvimento e Neuroprogressão no Transtorno Bipolar.....	11
1.1.3 Cognição no Transtorno Bipolar.....	12
1.1.4 Tratamento.....	13
1.2 ESQUIZOFRENIA.....	14
1.2.1 Características Clínicas.....	14
1.2.2 Neurodesenvolvimento e Neuroprogressão na Esquizofrenia.....	15
1.2.3 Cognição na Esquizofrenia.....	16
1.2.4 Tratamento.....	17
1.3 TRANSTORNO BIPOLAR E ESQUIZOFRENIA: UM ESPECTRO.....	17
1.3.1 Heterogeneidade cognitiva.....	18
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 OBJETIVO GERAL.....	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
3 MÉTODO.....	23
3.1 DELINEAMENTO.....	23
3.2 PARTICIPANTES.....	23
3.3 INSTRUMENTOS E MEDIDAS.....	23
3.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	25
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	26
3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	26
4 RESULTADOS.....	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, os transtornos psiquiátricos representam por volta de um terço de todas as doenças incapacitantes em torno do mundo (1). Afetam cerca de 16% da população mundial, possuem um alto custo para a sociedade e causam impacto significativo na qualidade de vida de quem lida com esses diagnósticos (2). De acordo com o último *Global Burden of Disease Study (2017)* (3), doenças como depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia estão entre as principais causas de anos vividos com incapacidade, uma medida que considera não somente a expectativa de vida em anos, mas também a qualidade desses anos.

Inúmeros aspectos estão ligados ao desencadeamento de um transtorno mental. Já é bem estabelecido pela literatura o importante papel da genética nessas doenças, tendo o transtorno bipolar (TB) e a esquizofrenia (SZ) uma herdabilidade que varia entre 65%-80% (1,4,5). Junto do fator genético, o ambiente também pode agir como um potencial fator de risco para essas doenças. Diferentes estudos apontam que urbanicidade (6) e trauma na infância (7,8) também funcionam como fatores de risco ambientais relacionados aos transtornos mentais. Além desses, os fatores pré-natais, que envolvem exposição excessiva ao estresse, uso de substâncias, obesidade materna, entre outros, podem impactar os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que está envolvido na plasticidade sináptica do sistema nervoso central, e contribuir para alterações no neurodesenvolvimento (9,10). Portanto, as interações gene *versus* ambiente auxiliam fortemente na compreensão da epigenética dessas doenças.

A exposição a eventos adversos desde o início da vida pode provocar mudanças no curso do neurodesenvolvimento. Essas modificações estruturais e funcionais, principalmente no hipocampo e amígdala, afetam o desenvolvimento sócio-emocional da criança e aumentam o risco para uma psicopatologia ao longo da vida (10). Estudos com indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar apontam que o histórico de trauma na infância seria um preditor da redução de volume da amígdala e hipocampo (8,11–14). Diferentes pesquisas mostram a associação entre trauma na infância e psicose no final da adolescência e início da vida adulta (15–17). Esses eventos traumáticos relacionam-se também com a

gravidade da doença, como maior número de hospitalizações, episódios maníacos e tentativas de suicídio no TB (18).

Em termos funcionais, o impacto desse estresse precoce deixa o indivíduo mais vulnerável ao desenvolvimento de um transtorno mental na vida adulta, como já apontado anteriormente, e contribui para um desempenho cognitivo muitas vezes abaixo do esperado (8,19). O comprometimento cognitivo pode causar um impacto significativo na funcionalidade desses indivíduos e afetar áreas da vida como trabalho, relacionamentos interpessoais, estudo, lazer, entre outros (20,21). Um marcador cognitivo ligado aos desfechos funcionais é a memória verbal (MV). Ela comumente representa a memória episódica, que é o sistema de memória declarativa responsável pelo armazenamento e recordação de fatos e eventos (22). Além do mais, o hipocampo é uma estrutura central no processo de aquisição e consolidação da memória (23) e, de acordo com a literatura, pode ter seu curso de desenvolvimento alterado devido a eventos estressores na infância. Embora os aspectos neurodesenvolvimentais busquem dar conta dessas mudanças, ainda não está bem claro o que ocorre com a trajetória dessas doenças. Portanto, dada essa direta relação com a funcionalidade, torna-se relevante compreender como a memória verbal se comporta ao longo do tempo e quais os mecanismos envolvidos nisso em indivíduos que possuem transtornos mentais graves, como a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Nessa dissertação, faremos uma breve explanação sobre cada um desses transtornos, passando pela clínica, hipóteses teóricas, aspectos cognitivos e tratamento, além de discutir os pontos em comum entre eles e o que há de atual de mais atual na literatura. Além disso, apresentaremos o estudo que investiga a performance da memória verbal em uma amostra de indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia ao longo de 5 anos.

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

1.1.1 Características clínicas

O transtorno bipolar (TB) é uma doença psiquiátrica crônica, multifatorial e atinge cerca de 1% da população mundial (24). É caracterizada por episódios de

humor que causam prejuízos cognitivos e comportamentais e impactam na funcionalidade e qualidade de vida do indivíduo (25,26).

De acordo com a última classificação da *American Psychiatric Association* (2014), o TB tipo I caracteriza-se por pelo menos um episódio de mania, que deve ter duração mínima de uma semana, com humor eufórico e/ou irritável, aumento de energia, diminuição da necessidade de sono, entre outros. Além disso, estima-se que em torno de 75% dos pacientes em episódio maníaco apresentem sintomas psicóticos (24). Já no tipo II da doença, é preciso atentar aos sintomas de hipomania, que devem ter duração de quatro dias consecutivos e, obrigatoriamente, pelo menos um episódio depressivo maior ao longo da vida. Apesar de o TB I estar relacionado a uma maior severidade de sintomas, o TB II apresenta episódios hipomaniacos mais recorrentes, maiores comorbidades psiquiátricas e comportamentos suicidas com maior frequência (5,24,27).

A prevalência de comorbidades clínicas e psiquiátricas costuma ser alta no TB e está ligada a idade de início precoce e um prognóstico reservado. Transtornos de ansiedade, uso de substâncias e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade são as doenças psiquiátricas comórbidas mais comuns com TB (5,24,28). Além do mais, obesidade e doenças cardiovasculares também são frequentes nessa população, o que pode diminuir significativamente a expectativa de vida, tornando-se um desafio no tratamento (5).

1.1.2 Neurodesenvolvimento e Neuroprogressão no Transtorno Bipolar

O modelo de neuroprogressão é amplamente utilizado para explicar o curso progressivo do TB (29,30). Os autores mostram que existe uma deterioração ao longo do tempo que é mediada por fatores como biomarcadores, funcionalidade, refratariedade ao tratamento e, também, a cognição. O modelo identifica quatro estágios, que variam desde um indivíduo mais preservado, com poucos prejuízos, até o último estágio, caracterizado por severos prejuízos cognitivos e funcionais, que impactam diretamente a autonomia do indivíduo (29–33). Uma meta-análise mostrou que características como número de episódios, tempo de doença e hospitalizações, fatores diretamente ligados a esse deterioro da doença, estão negativamente relacionados à função cognitiva no TB (32).

Ainda que a hipótese do curso progressivo do TB seja consistente, existem algumas contradições. Uma revisão sistemática pontua que essa deterioração seria mediada por fatores ambientais pré-mórbidos, como trauma na infância, mecanismos biológicos individuais, além de recorrência de episódios de humor com menor espaço de tempo e comorbidades clínicas e psiquiátricas (18), o que também foi apontado em outra revisão (34). Portanto, a progressão parece não ser regra no TB e esse curso heterogêneo é observado em diferentes estudos (35–37). Além disso, os fatores pré-mórbidos sustentariam o papel do neurodesenvolvimento no curso da doença.

1.1.3 Cognição no Transtorno Bipolar

Indivíduos com TB apresentam prejuízos cognitivos importantes que se manifestam não somente durante os episódios, mas que podem permanecer nos períodos de eutímia. Esses déficits são considerados cada vez mais peças-chave na compreensão da doença e se apresentam nos domínios da atenção, funções executivas, cognição social e memória verbal e de trabalho (38–40). Fatores como idade de início precoce, baixa reserva cognitiva, comorbidades psiquiátricas, efeitos adversos das medicações e sintomas subsindrômicos mostram-se ligados a essa piora cognitiva (5,24).

Um estudo que dividiu indivíduos com TB em três grupos (*early*, *intermediate* ou *late*) de acordo com a gravidade da doença mostrou que os pertencentes ao grupo *late*, ou seja, com maior número de episódios e hospitalizações, tinham redução do volume do hipocampal em exames de neuroimagem quando comparados a controles saudáveis. Esse grupo, juntamente com o *intermediate*, também apresentou pior performance de memória verbal na comparação com grupo controle (41). Esses achados apoiam a ideia de um curso progressivo de acordo com a cronicidade do TB. Os déficits na MV também foram observados em outro estudo de neuroimagem, que encontrou associações entre atividade anormal nas regiões frontal, occipital e límbica e desempenho abaixo da média na tarefa de memória verbal (42).

Algumas pesquisas com desenho longitudinal apontam que a memória verbal se comportaria de acordo com o curso do envelhecimento. Por exemplo, uma

amostra de indivíduos com TB foi acompanhada por 6 anos e apresentou prejuízo nos domínios da memória verbal, funções executivas e atenção quando comparados a controles, no entanto esse desempenho se manteve estável ao longo do tempo de acompanhamento. Além disso, o número de episódios maníacos/hipomaníacos estavam relacionados com déficits na MV e funções executivas no fim do acompanhamento (43). Similarmente, indivíduos em início de doença foram acompanhados por três anos e também tiveram prejuízos em todos os domínios cognitivos avaliados na avaliação inicial, assim como trajetória semelhante à dos controles ao longo do acompanhamento. Particularmente, se observou uma melhora da MV nos indivíduos que tiveram uso descontinuado de antipsicóticos (44). Esses dados sugerem que não está claro quais fatores influenciam a trajetória da memória verbal.

Dessa forma, o curso desses prejuízos têm sido considerado controverso, visto que alguns modelos defendem um curso crônico e progressivo, que pioraria ao longo do tempo (32,33), enquanto que outros têm apontado para uma heterogeneidade com diferentes perfis cognitivos (46–48). Esses perfis estariam caracterizados por: 1) indivíduos com TB que têm um desempenho cognitivo intacto, ou seja, não apresentariam prejuízos quando comparados a controles; 2) indivíduos com TB que teriam prejuízos pontuais; e, 3) um grupo com prejuízos cognitivos globais (48,49).

1.1.4 Tratamento

Por se tratar de uma doença crônica, o tratamento no TB é de longo prazo. Primordialmente, considera-se o tratamento farmacológico como primeira linha, com o objetivo de reduzir os sintomas de humor e manter o indivíduo estável. O lítio é o estabilizador de humor padrão-ouro amplamente utilizado e com sólidas evidências de efetividade (5,24). Outras medicações como ácido valpróico, quetiapina, lamotrigina e carbamazepina também podem funcionar bem para estabilização do humor. É essencial que o clínico saiba diferenciar os estados de humor (mania, hipomania, depressão e eutimia), pois a abordagem medicamentosa muda de acordo com o episódio (24). Portanto, a combinação de psicofármacos como estabilizadores de humor, antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos

demonstra bons resultados no tratamento do TB (28). Assim que os sintomas agudos de humor são controlados, a medicação auxiliará na manutenção da eutímia, manejo das comorbidades e prevenção de recaídas, que está relacionada a difícil adesão ao tratamento por parte desses pacientes.

O comprometimento nos diferentes domínios cognitivos afeta aspectos da funcionalidade como autonomia, vida laboral e social e relacionamentos interpessoais e, por isso, precisam de intervenções específicas que somente o uso da medicação não é capaz de tratar (26,49). Pelo tratamento muitas vezes ser um desafio dadas as consequências da doença, os mecanismos envolvidos nisso precisam ser amplamente investigados para contribuir com o desenvolvimento de tratamentos efetivos. Por isso, cada vez mais, adicionalmente aos recursos farmacológicos, intervenções psicológicas, como a psicoeducação e a remediação cognitiva, são importantes aliadas no tratamento e contribuem na redução desses prejuízos de vida diária (5,26). Ainda devido a essa variabilidade cognitiva e, conseqüentemente, funcional, as estratégias devem ser cada vez mais pensadas de forma individual, atendendo a necessidade de cada indivíduo dentro do seu contexto da doença.

1.2 ESQUIZOFRENIA

1.2.1 Características clínicas

A esquizofrenia (SZ) é um transtorno mental crônico e incapacitante, desencadeado geralmente no fim da adolescência e início da vida adulta, tendo uma prevalência de 1% na população geral (4). O diagnóstico da SZ é essencialmente clínico e sua sintomatologia contempla alterações cognitivas, comportamentais e emocionais. O início dos sintomas pode ocorrer de forma gradual ou súbita, dividindo-se nas fases pré-mórbida, ou seja, antes do primeiro episódio, psicótica e estável. A doença caracteriza-se pela presença de dois grupos de sintomas: positivos e negativos. O primeiro grupo tem seu curso marcado por recaídas e remissões e manifesta-se através de delírios, alucinações e/ou discurso desorganizado. O diagnóstico geralmente é feito a partir do surgimento desses sintomas, que respondem bem ao uso de antipsicóticos (4,50). Por outro lado, os

sintomas negativos geralmente têm um início insidioso, são mais difíceis de tratar e se manifestam através de anedonia, embotamento afetivo, isolamento social e falta de motivação.

Indivíduos com SZ tendem a ter um risco aumentado para síndrome metabólica e, conseqüentemente, doenças como diabetes, o que também está associado com comprometimento cognitivo e desfecho funcional (50,51).

1.2.2 Neurodesenvolvimento e Neuroprogressão na Esquizofrenia

A hipótese do neurodesenvolvimento é comumente utilizada para explicar a etiologia da SZ (50,52). Uma revisão sistemática mostrou que a exposição intrauterina a infecções, como herpes, *influenza* e *Toxoplasma Gondii* estão associadas ao risco de esquizofrenia na vida adulta, além de alterações no desenvolvimento cerebral que também estão ligadas a doença (53). Além desses, fatores como a genética, idade materna, urbanicidade, uso de substância e traumas na infância se somam aos fatores pré-natais e também pode alterar o curso normal do neurodesenvolvimento (50,54,55).

Essas modificações no desenvolvimento do cérebro podem ter relação com prejuízos cognitivos ainda na infância, mas também na vida adulta. Indivíduos que desenvolvem a doença no final da adolescência e início da vida adulta costumam apresentar uma redução do quociente de inteligência (QI), medida usada para mensurar funcionamento intelectual, ainda no período pré-mórbido (56,57). Juntamente com os sintomas negativos, os déficits cognitivos podem ser de difícil manejo e estão diretamente ligados ao funcionamento social e ocupacional.

Por outro lado, existem algumas evidências de que o curso da doença seria marcado por um envelhecimento acelerado. Isso pode ser observado em um estudo que os indivíduos com SZ mostraram encurtamento do telômero, estrutura de proteínas de DNA que protege as extremidades dos cromossomos e diminui progressivamente a cada divisão celular, em comparação com HC (58). Outro achado semelhante também apontou diminuição do telômero nessa população, mas também da substância cinzenta em análises de neuroimagem. Além disso, esses dados estavam relacionados a pior desempenho em uma tarefa de memória verbal

(59). Os prejuízos cognitivos e funcionais em indivíduos jovens com SZ também podem indicar processos de envelhecimento acelerado (60).

1.2.3 Cognição na Esquizofrenia

Muitos estudos apontam que esses prejuízos se apresentam, nos domínios da atenção, memória episódica e de trabalho, funcionamento intelectual, cognição social e funções executivas (58,61–63). Ainda em relação a estes déficits, não há concordância sobre como eles se comportam ao longo do curso da doença (64). Algumas pesquisas sugerem que, após o primeiro episódio, os déficits permanecem estáveis e seu declínio se daria dentro do curso normal de envelhecimento (65–67), enquanto outras mostram diferentes trajetórias cognitivas ao longo do tempo (68–70). Uma pesquisa apontou que algumas variáveis clínicas estão ligadas a esse comprometimento cognitivo, como idade e tempo de doença, que se mostraram correlacionadas com prejuízo cognitivo global. Outros domínios cognitivos, como a atenção, teve relação com níveis séricos de triglicerídeos diminuídos e pressão arterial elevada esteve correlacionada com baixa agilidade cognitiva (71).

Um importante marcador na esquizofrenia é a memória verbal (72,73). Sua performance aparece prejudicada quando comparada a controles saudáveis tanto em desenhos transversais (58), como em longitudinais (66). No entanto, no estudo que teve um acompanhamento de 9 anos, percebeu-se um declínio semelhante da memória verbal entre o grupo controle e o grupo de indivíduos com SZ (66). Os déficits nesse domínio também apareceram significativamente pior em indivíduos jovens com SZ até mesmo quando comparados a idosos com comprometimento cognitivo leve (74).

Cinco trajetórias cognitivas foram observadas em um estudo longitudinal de 6 anos de acompanhamento com uma amostra robusta, que envolveu indivíduos com esquizofrenia (n=1119), seus irmãos saudáveis (n=1059) e controles saudáveis (n=586). Os achados, além de mostrarem essas 5 trajetórias estáveis ao longo do tempo no grupo SZ, apontou para 4 trajetórias no grupo de irmãos, que variaram desde alta performance cognitiva até um prejuízo global nos domínios avaliados. Além disso, a trajetória cognitiva dos indivíduos com SZ previu significativamente a trajetória dos irmãos (75). Esses achados apoiam a ideia de uma heterogeneidade

cognitiva nesses indivíduos e sustenta o papel da genética, além de apontar para a cognição como um importante marcador endofenótipo.

1.2.4 Tratamento

O tratamento da esquizofrenia visa o manejo dos sintomas positivos e negativos, redução dos comportamentos suicidas, manejo dos déficits cognitivos e melhora da qualidade de vida (50). De acordo com as diretrizes da APA e do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), o tratamento de primeira linha para a SZ é farmacológico, com uso de antipsicóticos, como risperidona ou clozapina, que é comumente utilizada com pacientes refratários (76), sendo que por volta de 30% dos pacientes se encontra nesse grupo (77).

Visto que os prejuízos surgem mesmo antes do primeiro episódio psicótico, as intervenções devem ser precoces a fim de minimizar esses déficits. Algumas evidências sugerem que no primeiro episódio psicótico o uso de antipsicóticos de baixa dosagem com a Terapia Cognitivo-Comportamental pode apresentar bons resultados (TCC) (78). As intervenções em TCC focam no treinamento de habilidades sociais, redução de sintomas positivos e negativos, desesperança entre outros (50,78). Intervenções voltadas para a família também fazem parte do tratamento. Além disso, o uso de estratégias de reabilitação, como remediação cognitiva e treino cognitivo demonstram bons efeitos na melhora da cognição (50,79,80). Vale ressaltar que, muitas vezes, os tratamentos existentes não conseguem abarcar todas as consequências da doença. Logo a compreensão dos mecanismos da SZ torna-se essencial para o aprimoramento de estratégias efetivas e individualizadas de tratamento.

1.3 TRANSTORNO BIPOLAR E ESQUIZOFRENIA: UM ESPECTRO

Conforme já descrito, o TB e a SZ são doenças psiquiátricas crônicas que compartilham o mesmo espectro, mas que são diferentes em sua manifestação clínica e tratamento. Ambas possuem uma forte influência da genética e do ambiente para o seu desenvolvimento, tem prevalência parecida (por volta de 1%) e um curso heterogêneo marcado por prejuízos cognitivos (81). Uma revisão sistemática que

investigou as interações entre gene *versus* ambiente no espectro SZ-TB mostrou que o genótipo aumenta o efeito dos fatores de risco ambientais, mas que não aparecem quando não há exposição ao risco, além de que, quando o genótipo de risco não está presente, o fenótipo pode se manifestar caso o fator de risco ambiental seja muito significativo (82). Um estudo de base populacional da Suécia analisou dados de indivíduos nascidos entre 1973 e 2004 e identificou que todas as classes de indivíduos que tinham parentes biológicos com TB apresentaram risco significativo para SZ, o que apoia o papel da genética. Da mesma forma, filhos adotivos cujos pais tinham algum desses transtornos também tinham maior chance de desenvolver algum transtorno, o que apoia o papel do ambiente (83). Esses achados mostram que até mesmo a etiologia desses transtornos é de alguma forma compartilhada, e que um ambiente nocivo pode ter um papel importante no desenvolvimento dessas doenças. Além disso, a ideia de compreender os transtornos mentais através de um espectro vem sendo amplamente utilizada, como, por exemplo, na iniciativa RDoC (*Research Domain Criteria Initiative*), dada a extensa variabilidade que os transtornos mentais apresentam.

1.3.1 Heterogeneidade cognitiva

Em relação ao curso das doenças, enquanto o modelo de neuroprogressão é vastamente utilizado para compreender o curso do TB (29), a hipótese do neurodesenvolvimento parece ser mais considerada para a compreensão da esquizofrenia (50), apesar de existirem evidências dos dois processos em cada uma das doenças (84). Uma meta-análise que comparou a trajetória cognitiva longitudinal no TB, SZ e controles (HC) não encontrou diferenças significativas entre os grupos no *follow-up*, além de, curiosamente, uma discreta melhora da memória (visual, verbal e de trabalho) no grupo TB ao longo do tempo (85). Embora a extensão dos déficits cognitivos pareça maior na SZ do que no TB (86,87), os fatores que contribuem para os prejuízos são semelhantes, e ainda não se tem claro como esses processos pré e pós mórbidos se relacionam. Em termos de perfil cognitivo, a maioria dos estudos mais recentes com análises de grupos na SZ e TB tem mostrado padrões similares, em geral com 3 grupos: indivíduos mais preservados cognitivamente, indivíduos com prejuízos moderados e indivíduos globalmente

prejudicados (47,68,69,87). Uma revisão sistemática apontou que no TB a divisão mais utilizada são de 3 subgrupos, enquanto que na SZ os estudos apontam para 4 subgrupos (88).

Ainda assim, atualmente, algumas pesquisas têm utilizado uma abordagem *cross-diagnostic* para compreender a heterogeneidade cognitiva nesses indivíduos (70,89,90). Um grande estudo (TB=402; SZ=564; HC=575) teve como objetivo verificar como esse enfoque transdiagnóstico poderia auxiliar melhor na compreensão dessa variabilidade (91). Os resultados estão alinhados com estudos prévios que pontuam esses três subgrupos cognitivos nas amostras de pacientes. Além disso, embora o desempenho cognitivo tenha variado significativamente intragrupos, o desempenho de cada um desses subgrupos não teve diferença entre os diagnósticos (91). Esses dados sugerem que a variabilidade cognitiva é similar entre os diagnósticos e pode ser melhor compreendida através desse olhar transdiagnóstico, uma vez que não existe uma marca cognitiva específica para cada um dos transtornos. Curiosamente, essa abordagem transdiagnóstica foi validada em estudo recente, que agrupou indivíduos com SZ e TB nos mesmos grupos, que diferiam apenas em relação à performance cognitiva (70). Somado a isso, ainda dentro dessa ideia transdiagnóstica, outra pesquisa mostrou subgrupos baseados no perfil cognitivo independentes do diagnóstico. O grupo com alto desempenho, ou seja, acima da média, constituiu-se por 44 indivíduos com TB, 5 com SZ e 31 HC, enquanto o baixo desempenho foi formado por 24 indivíduos com TB, 35 SZ e 5 HC (92). Portanto, os resultados apontam que esses perfis cognitivos não seriam *proxies* para diagnósticos e que é possível agrupar indivíduos que são similares no seu funcionamento cognitivo, mas diferentes em relação a doença/sintomatologia. Baseado no funcionamento intelectual atual e pré-mórbido, outra pesquisa com análise de *clusters* (SZ=223; TB=175) também conseguiu agrupar os diferentes diagnósticos a partir de suas características. Os resultados mostraram 3 grupos distintos (intacto, intermediário e prejudicado). O grupo intacto foi formado por 42% da amostra de indivíduos com TB e 32% de indivíduos com SZ. Os indivíduos com SZ representaram 73% do grupo prejudicado, o que representava 26% dessa amostra. Já no grupo intermediário, as proporções foram semelhantes (46% TB e 42% SZ). Esses dados reforçam a heterogeneidade dos transtornos, uma vez que

diferem em relação aos dados de performance cognitiva, sintomatologia e funcionamento global (37).

Uma revisão sistemática de estudos de meta-análise que avaliou os déficits cognitivos em indivíduos com TB e SZ mostrou que o início precoce da doença e histórico familiar, independente do diagnóstico, estavam relacionados a prejuízos cognitivos mais acentuados. Além disso, a exposição ao estresse desde o início da vida e a modulação epigenética dos genes relacionados ao estresse oxidativo atuam de forma semelhante nas duas doenças. Os autores ressaltam que os resultados sobre funcionamento intelectual pré-mórbido no TB não eram muito conclusivos, porém na SZ mostravam claramente essa associação entre diminuição da capacidade intelectual antes do primeiro episódio e SZ na vida adulta. Por fim, os dados sugerem que os fatores neurodesenvolvimentais tiveram papel importante na SZ e em pelo menos um subgrupo do TB (86), reforçando essas características compartilhadas. Outro estudo de revisão com essas populações também enfatiza o papel do neurodesenvolvimento nas semelhanças entre os transtornos, além de que o atraso na aquisição de habilidades é fator de risco para ambos. Em contrapartida, ao contrário da SZ, o desempenho escolar pré-mórbido acima da média apareceu como fator de risco para o TB (93).

Comparando a performance da MV em indivíduos com SZ e TB, um estudo mostrou que TB em início de doença apresentavam um desempenho superior tanto na recuperação imediata da tarefa, quanto na tardia, em relação a SZ e TB com mais tempo de doença. Os autores concluem que na SZ o prejuízo na MV era evidente desde o início da doença, enquanto que nos indivíduos com TB isso se daria ao longo do curso progressivo da doença (58). De forma semelhante, a MV apareceu pior em indivíduos com SZ em comparação ao TB e HC. Nessa análise, o grupo SZ apresentou redução do volume cerebral total e ventrículos aumentados em relação aos controles, mas nenhuma diferença de grupo foi encontrada para amígdala ou volume do hipocampo. O volume da amígdala não teve relação com desempenho da MV no grupo controle, porém nos grupos de pacientes sim, sendo o volume da amígdala esquerda preditivo de MV em ambos os grupos (TB e SZ) (94). Esses dados indicam um impacto maior de aspectos do neurodesenvolvimento na SZ em relação ao TB.

Levando em consideração os aspectos mencionados, é possível observar o crescente interesse na compreensão da esquizofrenia e transtorno bipolar como um *continuum*. As características compartilhadas parecem aproximar as doenças e podem auxiliar no manejo de alguns sintomas que são mais difíceis de tratar. Embora hajam essas semelhanças, ainda assim existem marcadores que apontam que são patologias distintas, como a própria manifestação sintomatológica, por exemplo. Dessa maneira, esclarecer o que acontece com a trajetória dessas doenças, se existe progressão ou não, torna-se essencial para pensar em estratégias individualizadas de tratamento. Portanto, a memória verbal, como é considerada um domínio especialmente sensível ao processo de envelhecimento e é considerada um *proxy* de funcionalidade, pode auxiliar na compreensão desses aspectos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o curso da memória verbal em indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia ao longo de 5 anos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar longitudinalmente a performance da memória verbal em indivíduos com transtorno bipolar.
- Avaliar longitudinalmente a performance da memória verbal em indivíduos com esquizofrenia.
- Comparar o desempenho da memória verbal em indivíduos com esquizofrenia, transtorno bipolar e controles saudáveis.
- Definir o perfil clínico e sociodemográfico dos sujeitos incluídos no estudo.
- Explorar as possíveis relações entre variáveis clínicas e o desempenho da memória verbal em indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia.
- Verificar o funcionamento intelectual (QI) dos indivíduos com esquizofrenia, transtorno bipolar e controles saudáveis.

3 MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO

O presente trabalho trata-se de um estudo longitudinal quantitativo.

3.2 PARTICIPANTES

A amostra foi selecionada por conveniência. Os participantes foram oriundos do Programa de Transtorno Bipolar (PROTAHBI) e Programa de Esquizofrenia (PRODESQ) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Um total de 31 indivíduos com diagnóstico de transtorno bipolar, 27 indivíduos com esquizofrenia e 91 controles saudáveis foram incluídos no estudo.

Como critérios de inclusão, utilizamos: preencher critérios diagnósticos para esquizofrenia e transtorno bipolar, de acordo com a *Structured Clinical Interview* (SCID) do DSM-5; idades entre 18 e 70 anos; em uso de medicação psiquiátrica atual estável há pelo menos 6 meses; o grupo de indivíduos com TB deveria estar eufímico por, no mínimo, dois meses antes da avaliação com pontuação na Young Mania Rating Scale (YMRS) e Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) menor ou igual a sete; o grupo de indivíduos com SZ não estava em episódio psicótico agudo; e capacidade para entender e concordar com todos os aspectos do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de inclusão para o grupo controle foram: indivíduos sem história prévia de transtornos psiquiátricos; idades entre 18 e 70 anos; sem uso de medicação psiquiátrica; e com capacidade para entender e concordar com todos os aspectos do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Os critérios de exclusão para os sujeitos que formaram o grupo controle foram: histórico atual ou passado de transtorno psiquiátrico ou doença neurológica; analfabetismo; e presença de familiar de primeiro grau com transtorno psiquiátrico ou doença neurológica.

3.3 INSTRUMENTOS E MEDIDAS

- Entrevista diagnóstica estruturada (*Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID)*) traduzida para o português em 2017, como Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (SCID-5-CV).
- Questionário de dados clínicos e sociodemográficos: este instrumento consistiu em um levantamento de características clínicas dos sujeitos incluídos na amostra, tais como tempo de tratamento, número de internações, medicação atual, etc. Além disso, o instrumento também se propôs a avaliar o perfil sociodemográfico dos participantes, como idade, situação conjugal, escolaridade, gênero, entre outros.
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): para avaliação de sintomas na SZ, foi utilizada a escala BPRS (95). A escala é composta por 18 itens, que avaliam sintomas positivos e negativos. O instrumento é pontuado através de uma escala tipo Likert, que vai desde ausente (1 ponto) até extremo (7 pontos).
- Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D): para avaliação de sintomas depressivos no TB. Trata-se de uma escala desenvolvida por Hamilton (1960) com 21 itens, utilizada para identificar a gravidade dos sintomas, como perturbações no sono e apetite, sentimentos de culpa e tristeza, pensamentos suicidas, entre outros, baseados nos quatorze dias anteriores à entrevista. A aplicação ocorreu através de uma entrevista clínica. Para esse estudo, a versão utilizada foi a validada para o Brasil (96), com 17 itens, pontuada através de uma escala tipo Likert (0 a 4). Como ponto de corte para depressão, a escala deve somar 7 pontos no mínimo. O escore total varia entre 0 e 52 pontos.
- Young Mania Rating Scale (YMRS): este instrumento foi desenvolvido para avaliar a severidade dos sintomas de mania, como humor elevado, fala, conteúdo do pensamento, entre outros, através de uma entrevista clínica no TB. É uma escala tipo Likert, com 11 itens no total, que podem pontuar de 0 a 4, sendo que os itens 5, 6 e 8 podem pontuar até 8 e o item 9 até 6 pontos. O escore total da escala pode chegar a 58. O ponto de corte utilizado no estudo foi 7 e a versão utilizada foi a validada para o português (97).
- *Functioning Assessment Short Test (FAST)* (98): trata-se de uma escala hetero-aplicável que avalia funcionalidade. O instrumento é composto por 24 itens e mede o grau de dificuldade que o indivíduo pode apresentar em 6 domínios: autonomia,

trabalho, cognição, relações interpessoais e lazer. Quanto maior a pontuação na escala, maior o comprometimento funcional do indivíduo.

- *Hopkins Verbal Learning Test - Revised (HVLRT-R)*: instrumento para avaliação de memória episódica e aprendizagem verbal, desenvolvido por Benedict (1998) (99). A aplicação consistiu na leitura, em voz alta, de uma lista que contém 12 palavras, com intervalo de 2 segundos entre cada. Após a leitura, foi solicitado que o indivíduo repetisse as palavras, em qualquer ordem. Esse procedimento foi realizado três vezes. Após um intervalo de 20-25 minutos, foi pedido que o indivíduo repetisse as palavras novamente. Seguindo disso, lê-se uma outra lista de palavras, onde o indivíduo respondia “sim” ou “não”, se as palavras da segunda lista estavam presentes na primeira.

- Escala Wechsler Abreviada de Inteligência – WASI (100): para avaliação do QI estimado, foram utilizados os subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial.

3.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

O recrutamento de participantes foi realizado no HCPA e feito por membros do grupo de pesquisa. Os pesquisadores foram os responsáveis por entrar em contato com os devidos participantes e agendar a entrevista. Durante o recrutamento, foram esclarecidas todas as dúvidas, assim como prestados todos os esclarecimentos pertinentes à realização do presente estudo. Os indivíduos foram recrutados de dois projetos longitudinais distintos que estavam em andamento concomitantemente (nº CAEE 15-0298 e 15-0282).

As avaliações ocorreram individualmente, no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA, com tempo estimado de duração de 2 horas. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), antes do início da coleta. O termo foi emitido em duas vias, uma ficando com o participante e outra com o pesquisador, e foi assinado por ambos. A avaliação clínica foi conduzida por psiquiatras treinados e os testes neuropsicológicos foram aplicados por experientes psicólogos.

A etapa de seguimento ocorreu da mesma forma. Após completarem o tempo mínimo para a segunda avaliação e preencherem os critérios de estabilidade dos

sintomas novamente, os integrantes da equipe de pesquisa entravam em contato com os participantes, que já haviam sido informados na primeira etapa que haveria uma segunda avaliação. Somente os grupos de indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar passaram pela nova avaliação. As coletas seguiram sendo realizadas por psiquiatras e psicólogos treinados, em uma sala individual no CPC do HCPA.

3.5 ANÁLISE DE DADOS

As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico SPSS 18.0 para Windows, R (versão 4.0.0) e RStudio (versão 1.3.959). Para verificar como os dados se distribuem, foi utilizado o teste *Kolmogorov-Smirnov*. Para descrição da amostra, foram feitas análises descritivas. Em todos os testes, consideramos a significância estatística de 0,05. Para avaliação das correlações entre as variáveis clínicas e a performance de memória verbal, conduzimos o teste de correlação de Pearson, para dados paramétricos, e correlação de Spearman, para dados não paramétricos.

Conduzimos o teste de hipótese em três etapas. Descrevemos inicialmente as características dos participantes na primeira avaliação, por meio de análise de variância univariada (ANOVAs) e teste posthoc de Tukey, teste t de amostras independentes e teste Qui-quadrado para comparação de grupos. Em segundo lugar, testamos os efeitos do tempo por meio de modelos lineares de efeitos mistos, incluindo o desempenho da memória como variável dependente, o diagnóstico (SZ / TB) e o tempo de avaliação (T1 / T2) como efeitos fixos e um efeito aleatório para os participantes, controlando para idade. Testamos modelos adicionais considerando o QI estimado e a duração da doença para explorar ainda mais a heterogeneidade dos déficits cognitivos. Terceiro, investigamos a relação entre a mudança cognitiva (T2 - escores totais do HVLT-R em T1) e as variáveis clínicas e sociodemográficas por meio do coeficiente de correlação de Pearson.

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos éticos em pesquisa com seres humanos envolvem proteção dos direitos, bem-estar e dignidade aos participantes da pesquisa (101). Barker, Pistrang & Elliot (2002) sugerem três eixos, os quais compilam os principais princípios éticos na pesquisa em psicologia, a saber: consentimento livre e esclarecido, minimização de potenciais prejuízos ou privação de benefícios e garantia de confidencialidade e proteção da privacidade. Estes eixos são seguidos por este projeto, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos do HCPA (nº 15-0298 e 1502-82). O presente projeto de pesquisa está de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Resolução 466/2012 (Conselho Nacional de Saúde, 2012) e a Resolução 016/2000 (Conselho Federal de Psicologia, 2000). Foi mantida a confidencialidade dos dados, assim como o anonimato dos participantes em todas as publicações que forem relacionadas ao estudo.

4 RESULTADOS

ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA “*PSYCHIATRY RESEARCH*”.

Title: A five-year follow-up of the verbal memory performance of individuals with bipolar disorder and schizophrenia: evidence of unchanging deficits under treatment

Authors: Dayane Santos Martins^{a,b}, Mathias Hasse-Sousa^{a,b}, Ramiro de Freitas Xavier Reckziegel^{a,b}, Clara de Olivera Lapa^{a,b}, Carolina Petry-Perin^a, Maria Julia Britto^a, Isadora Bosini Remus^a, Clarissa Severino Gama^{a,b}, Leticia Sanguinetti Czepielewski^{a,c,*}

Affiliations:

^a Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil.

^b Programa de Pós Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Brazil.

^c Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Departamento de Psicologia do Desenvolvimento e da Personalidade, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Brazil.

Highlights

- Individuals with BD and SZ showed stability in verbal memory after 5 years.
- SZ had worse verbal memory performance compared to BD.
- Individuals with BD who had the highest eIQ had a more favorable memory trajectory.

Abstract

Bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SZ) are two chronic and heterogeneous mental disorders that show impairments on cognition and functionality. Verbal memory is considered an important predictor of functioning and a cognitive domain vulnerable to the aging process. However, there are few studies investigating the progression of memory longitudinally. Therefore, we aim to evaluate the course of verbal memory in individuals with BD and SZ over time. Thirty-one individuals with BD and 27 individuals with SZ under treatment at outpatient clinics were assessed at baseline and after five years. They underwent a sociodemographic questionnaire, verbal memory assessment, and clinical scales. Individuals with SZ exhibited worse verbal memory performance in comparison to subjects with BD, however, we did not observe changes over time within groups. Individuals with BD with higher estimated IQ (eIQ) showed a better verbal memory performance, while no effect of eIQ was found for subjects with SZ. Therefore, patients with SZ and BD showed different levels of verbal memory impairment, although they had similar trajectories over 5 years. This finding indicates a stable cognitive progression for patients under psychiatric treatment.

Keywords: schizophrenia; bipolar disorder; verbal memory; longitudinal.

A five-year follow-up of the verbal memory performance of individuals with bipolar disorder and schizophrenia: evidence of unchanging deficits under treatment

1. Introduction

Schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD), which divide characteristics within the psychosis spectrum possibly through genetic sharing (Kahn et al., 2015; Vieta et al., 2018), are two crucial chronic mental disorders that have heterogeneous features that directly impact the autonomy, social functioning, work capacity, and quality of life of individuals (Charlson et al., 2019; Jiménez-López et al., 2019; Kahn et al., 2015; Vieta et al., 2018). A critical aspect greatly responsible for functional disability in BD and SZ is cognitive functioning. Well-known cognitive deficits in both disorders are present in sustained attention, executive functions, verbal memory, working memory, and social cognition (Solé et al., 2017; Van Rheenen et al., 2016). These deficits seem to be related to different clinical characteristics, such as the number of hospitalizations, suicide attempts, and psychotic symptoms (Bora, 2018), but also with a sedentary lifestyle, obesity, and metabolic syndrome (Bora et al., 2019, 2017). Recent studies presented different cognitive paths within these disorders, indicating three groups of cognitive performances: preserved individuals that have no impairment in neuropsychological batteries when compared to healthy controls (HC); individuals with an intermediate performance; and individuals cognitively compromised in neuropsychological tests (Bechi et al., 2019; Green et al., 2019; Karantonis et al., 2020; Lima et al., 2019). These subgroups' similarities between BD and SZ may indicate that the impairment may not be map onto distinct diagnostic classifications (Karantonis et al., 2020; Martinez-Aran and Vieta, 2015; Van Rheenen et al., 2016).

Conversely, SZ research indicates cognitive deficits before the first psychotic episode, which is supported by neurodevelopmental theories. The brain alterations that occur during development could influence the acquisition of essential abilities, such as intellectual functioning (usually measured by the IQ), which has a close relationship with other cognitive processes. In SZ, evidence indicates that cognitive

dysfunction associated with lower estimated premorbid IQ is related to broad structural brain abnormalities that are not found in the context of more intact intellectual functioning (Czepielewski et al., 2017). An early cognitive impairment appears to be more present in SZ than in BD (Menkes et al., 2019), although there is evidence of the role of neurodevelopment in both disorders. In BD, years of education are the main predictor that differentiates patients with a preserved cognitive performance from those with impaired cognition (Rabelo-Da-Ponte et al., 2020), pointing to the interplay between childhood academic achievement and cognitive performance.

Nonetheless, although some studies indicate evidence of premorbid cognitive dysfunction in BD, the most strong findings point to a cognitive decline after illness onset, compared to what occurs in SZ (Van Rheenen et al., 2017). The aging process of individuals with BD and SZ, therefore, is still unclear. The hypothesis of accelerated aging has been increasingly considered to describe why individuals with severe mental disorders have shorter life spans than unaffected individuals (Czepielewski et al., 2018; Fries et al., 2020). Shahab et al. (2019) found a brain age eight times older in individuals with SZ, indicating premature aging, but not in individuals with BD. The authors highlighted the relevance of this association between brain structure and cognition and their role in psychosocial functioning (Shahab et al., 2019). Thus, a better understanding of these disorders' cognitive trajectories might be relevant to elucidate important disease outcomes.

However, few studies compare the course of cognition between individuals with SZ and BD longitudinally. Recently, Jimenez-Lopez et al. (2019) compared the cognitive and functional course of individuals with BD, SZ, and HC for five years and did not find evidence of progression in these outcomes. A previous meta-analysis that compared longitudinal cognitive trajectories of BD, SZ, and HC concluded that there was no evidence of a cognitive decline in individuals with BD and SZ over time and, interestingly, observed a slight improvement in the verbal, visual, and working memory domains (Bora and Özerdem, 2017). It is worth mentioning that only six studies in this meta-analysis had follow-ups equal to or longer than five years, and just one study compared individuals with BD and SZ, showing that there is still much to be clarified in this area. These inconsistencies, therefore, support the need for

further studies to understand the trajectory of cognitive performance across time in these disorders.

More specifically, a cognitive measure broadly used as a proxy of aging is verbal memory. This ability is related to the declarative memory system, responsible for storing events and facts (Nyberg and Pudas, 2019; Oschwald et al., 2019; Yonelinas et al., 2019). It is considered an endophenotype for SZ (Massuda et al., 2013), which is still inconclusive for BD (Luperdi et al., 2019; Vasconcelos-Moreno et al., 2016). It is widely studied given its relationship with functional outcomes in both SZ and BD (Lepage et al., 2014; Nehra et al., 2016; Oertel-Knöchel et al., 2014; Sanchez-Moreno et al., 2018). We previously showed in a cross-sectional study that, when comparing individuals with BD and SZ in early and late stages, participants with BD exhibited a cognitive decline following a progression, while those with SZ were impaired early in the disease course (Czepielewski et al., 2015). Nonetheless, only longitudinal studies can verify these trajectories since they follow patients individually and not groups of subjects with unrelated variability.

Therefore, we aimed to: 1) evaluate the course of verbal memory in individuals with BD and SZ over time in a longitudinal design; 2) compare the course of verbal memory between individuals with BD, SZ, and HC; and 3) investigate possible clinical variables that can influence verbal memory performance over time. As indicated by our cross-sectional study's findings, our primary hypothesis, would be a worsening of verbal memory performance between the first and the second assessment in both groups. Additionally, the individuals with SZ would perform worse than individuals with bipolar disorder, regardless of time.

2. Methods

2.1 Study Design and Procedures

This research is part of two independent longitudinal studies conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil (project numbers 15-0298 and 15-0282). These studies had different objectives and were conducted in parallel. Patients were part of two specialized services in psychiatry: the Bipolar Mood Disorder Program (PROTAHBI) and Schizophrenia Program (PRODESQ) outpatient clinics. The studies were reviewed and approved by the Ethics Committee of the HCPA, and were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All

participants agreed to participate and signed an informed consent form. The assessments occurred at two different times, with a mean of 5.2 (+/- 2.9) years between the first and the second evaluation. Due to study limitations, it was not possible to follow the control group, which only had the baseline evaluation. We used the same protocol in both evaluations, except for the Functioning Assessment Short Scale (FAST), which was only included in the second evaluation of individuals with SZ.

2.2 Participants

The sample consisted of 31 individuals with bipolar disorder (BD), 27 individuals with schizophrenia (SZ), and 91 healthy controls (HC). Patients were stable and receiving pharmacological treatment. In the group of individuals with BD, the inclusion criteria were: between 18 and 70 years; euthymia for at least three months according to the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D ≤ 7) (Freire et al., 2014) and Young Mania Rating Scale (YMRS ≤ 7) (Vilela et al., 2005); and reading and writing abilities. The inclusion criteria for individuals with SZ were: ages between 18 and 60 years; stability for at least 3 months; absence of acute psychotic episode for at least three months; and reading and writing abilities. Both groups had their diagnoses confirmed by trained psychiatrists using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Individuals with current alcohol and/or drug use and unstable medical comorbidities were excluded.

We recruited the healthy control group from the general population within the catchment area of HCPA. The control group's inclusion criteria were: no current or previous history of mental or neurological disorder, neither family history of severe mental disorders; ages between 18 and 70 years; and with reading and writing abilities.

2.3 Assessments

To obtain the clinical and sociodemographic data, all participants underwent a questionnaire that collected information such as sex, age, years of education, work status, age of diagnosis, marital status, and estimated illness duration. All interviews and evaluations were conducted in Brazilian Portuguese. In individuals with BD, we used the HAM-D to investigate depressive symptoms and the YMRS to evaluate

mania symptoms. To verify symptomatology in subjects with SZ, we used the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962; Zuardi et al., 1994). Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007) was used to assess participants' functionality.

For verbal memory assessment, we used the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) (Brandt, 1991; Miotto et al., 2012), which trained psychologists administered. The task consists of a wordlist that is read to the participants. They are supposed to remember the words and repeat them to the evaluator as soon as the reading is completed. The task is repeated three times in a row. After approximately 20 minutes, they are required to recall the list one more time. The HVLT-R is part of the Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB), which was translated, adapted, and validate in Brazil (Fonseca et al., 2017), with adequate validity and reliability. It is widely used to measure verbal learning and episodic memory. We considered the HVLT-R Total Immediate Recall score in our analysis because it is the most important result to evaluate this domain in MCCB.

Intellectual functioning was measured using the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) short-form (Vocabulary and Matrix Reasoning subtests) (Wagner et al., 2014). These subtests give us a measure of estimated intellectual functioning (eIQ).

The assessments were conducted by different evaluators between time points that were trained and supervised by LSC and CSG. All instruments used were validated and adapted to the Brazilian population and have adequate psychometric properties (see reference studies). Patients' raw scores on HVLT-R were standardized to z-scores based on the HC's mean and standard deviation scores.

2.4 Statistical Analysis

We performed our analyses in R (version 4.0.0) and RStudio (version 1.3.959). Descriptive data were expressed as mean and standard deviation, given the test for normal distribution Shapiro-Wilk was not significant. We conducted hypothesis testing in three steps. We first described the participants' characteristics at the first assessment through ANOVAs and Tukey's posthoc test, independent samples t-test, and Chi-squared test for group comparisons, when appropriate. Second, we tested the effects of time through linear mixed-effects models, including

memory performance as the dependent variable, diagnosis (SZ/BD) and the evaluation time (T1/T2) as fixed effects, and a random effect for participants, controlling for age. We tested additional models considering eIQ and duration of illness to further explore the cognitive deficits' heterogeneity. Third, we investigated the relationship between cognitive change (T2 - T1 HVLTR total scores) to clinical and sociodemographic variables through Pearson's correlation coefficient. Statistical significance was set at $< .05$ (two-tailed) for all tests.

3. Results

3.1 Description of Participants Characteristics

Sociodemographic and clinical characteristics are shown in Tables 1 and 2. The BD and HC groups had mostly females, while the SZ group had mostly males. At baseline, most individuals with BD and SZ were receiving government aid due to illness, and the majority of HC were employed or studying. There was an age difference between HC and SZ ($p = .020$), with SZ being younger, but there was no difference between BD to SZ ($p = .123$) or HC ($p = .929$). Regarding the marital status, half of HC and BD were married, while almost all SZ were single. HC had more years of education than both SZ and BD ($p < .001$), but no difference was found between SZ and BD ($p = .770$). There was no difference of estimated illness duration between patients ($p = .534$), but individuals with SZ had an earlier estimated age at diagnosis ($p = .046$).

The HVLTR Total Immediate Recall z-score means and standard deviations for SZ and BD are presented in Table 3. As expected, HC performed better than BD and SZ ($p < .001$). There was also a statistically significant difference in memory performance between BD and SZ ($p = .024$), with SZ showing worse performance. Regarding the eIQ, HC showed an increased score compared to patients ($p < .001$), while BD and SZ presented similar performances ($p = .332$).

3.2 Investigating the Effects of Time

We conducted a linear mixed-effects model that included random effects for participants, age as a covariate, and time of assessment (T1 and T2) and diagnosis (SZ and BD) as categorical between-subjects fixed factors. The results for the mixed model analysis showed a significant main effect of diagnosis ($t(55) = -2.9597$, $p = .0045$), with no diagnosis by time interaction ($t(56) = 0.3553$, $p = .7236$). As shown in

Figure 1, patients showed similar memory performance across time, though individuals with SZ presented increased deficits compared to individuals with BD regardless of time. Because we found – as expected – great heterogeneity in individual performances, we conducted additional models to explore this variability.

A second model further including eIQ as fixed factor showed an additional main effect of eIQ ($t(52) = 3.802, p = .0004$) in predicting memory performance, with a significant eIQ by diagnosis interaction ($t(52) = -2.031, p = .047$), but no time by eIQ interaction ($t(55) = -0.477, p = .63$), suggesting that individuals with BD with higher eIQs have better memory performance regardless of time, whereas the individuals with SZ show similar memory deficits regardless of eIQ or time (Figure 2). A third model showed no main effects of illness duration nor interactions to diagnosis or time when controlling for age, in predicting memory performance ($p > .05$).

3.3 Investigating the Cognitive Changes

Given that we did not find any effects of time of assessment, we further found that memory change in BD and SZ patients was not related to age ($r = -.10, p = .46$), years of education ($r = -.09, p = .47$), eIQ ($r = -.07, p = .63$), functional outcomes (FAST: $r = -.04, p = .75$), and illness duration ($r = -.14, p = .33$).

4. Discussion

Our study aimed to investigate memory performance trajectory in individuals with bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SZ) over five years. We found that both individuals with SZ and BD did not change their verbal episodic memory performance along time, contrary to what was hypothesized. However, individuals with SZ performed worse than with BD since the first assessment, even though they did not have differences in their illness duration and estimated intellectual performances (eIQ). This finding indicates that the diagnosis could be a critical factor in this outcome. Moreover, we found an effect of eIQ in predicting memory performance in BD, suggesting that individuals with BD who had the highest eIQ had a more favorable memory trajectory than those with medium or lower eIQs. The same was not observed for individuals with SZ. These findings suggest that, although these disorders share a considerable amount of biological susceptibility, they might have

different trajectories that should be considered when following these patients along time. These results will be further discussed below.

Our first finding indicated no progression of memory deficits after five years for both individuals with BD and SZ. The trajectories of cognitive performance of individuals with severe mental disorders are still unclear in the literature. A study by Torres et al. (2020) presented that, after three years of follow-up of a sample of individuals with BD at the beginning of the disorder, trajectories were very similar in the cognitive domains. The authors emphasize that adequate treatment since the diagnosis can contribute to this result (Torres et al., 2020). Our findings did not differ concerning the time between the first and the second assessment, and, similarly, all individuals included in our sample were receiving regular treatment, supporting this hypothesis. However, we were unable to control for medication in our analysis. This idea is reinforced by another longitudinal study of 5 years of follow-up investigating the impact of the number of episodes on cognition that showed that a higher number of manic and hypomanic episodes could be related to the progression of cognitive domains (María Sánchez-Morla et al., 2018). Therefore, individuals without treatment would be more vulnerable to trigger new episodes and have a more significant impairment on cognition over time. Likewise, longitudinal studies in SZ point to stability on cognition after the first episode, indicating that cognitive deterioration is already present before the disorder onset (Bergh et al., 2016; Bonner-Jackson et al., 2010; Heilbronner et al., 2016; Napal et al., 2012). We do not observe differences between number of hospitalizations, medications and scales of symptomatology (Table 2) in baseline and follow-up in both samples. These data reinforce the idea of stability resulting from treatment and, consequently, in cognitive processes, such as verbal memory, as pointed out by previous studies.

Neurodevelopmental and neuroprogression theories bring two ongoing discussions to explain SZ and BD (Buoli et al., 2017; Kahn et al., 2015). In SZ, it is already agreed that neurodevelopmental factors have an essential role in the cognitive profile (Kahn et al., 2015). That is, the impact that the brain suffers throughout its development period is key to cognitive development in adult life. Thus, cognitive impairments are present before the first psychotic episode and usually stabilize after the onset disorder, when under medication and clinical monitoring. Moreover, these events that occur in childhood and impact the brain can modify

structures, like the amygdala and hippocampus, which are essential to forming and consolidating verbal memory (Sheldon and Levine, 2016; Yonelinas et al., 2019). The age of diagnosis can also have a considerable effect on cognitive performance, so not only would the impairment of early-onset impact cognition, but also the period in which the disease manifests itself (Fagerlund et al., 2020). Individuals with SZ in our sample had an earlier disease onset, which might further support the finding of worst performance in this group. In addition to these early impairments, the neuroprogression is an influential theory about the BD's course that would be different from SZ. This model indicates that factors such as biomarkers, clinical features, and treatment response are responsible for progression or not of the disorder (Gama et al., 2013; Grande et al., 2016), and that there would be a worsening with each new episode, directly impacting the individual's functionality and cognitive domains (Kapczinski et al., 2009). Two reviews that examine aspects of the relationship between neuroprogression and cognition indicate a relationship between clinical course and cognitive function, mainly in verbal memory, executive function, and processing speed. Factors such as hospitalizations, refractory treatment, history of trauma, and disease duration are linked to cognitive function progression (Cardoso et al., 2015; Kapczinski et al., 2017). In our sample, as mentioned above, the two groups of patients were under psychiatric treatment during the follow-up, which may explain the stability – and not worsening – found in memory performance across time.

In addition to the aspects related to the illness processes, there are other factors not necessarily related to the psychopathology that impact memory over time. Genetic is considerably crucial, but education, leisure, occupation, and physical activity also play an important role in the normal development of memory. Although normal development considers the progression and worsening of memory as inevitable, the significant decline usually starts around 60 years old (Nyberg and Pudas, 2019). Verbal memory is part of the declarative system and is vulnerable to psychiatric conditions (Sumiyoshi, 2015). Although we do not have information about some of these broad factors related to memory, our participants' stage of life might explain part of our results. They are not at the beginning of the disease, but they are stable from the pharmacological perspective. Further, they are in adulthood, where

the decline in typical memory does not seem to be present. Thus, these two processes might have also influenced our main results to some extent.

Our second finding showed differences regarding the effect of eIQ in verbal memory performances of individuals with BD and SZ. Intellectual functioning (IQ) refers to a capacity to adapt to the environment using metacognitive processes. It encompasses a range of abilities that help solve day-to-day problems and influence work-life and interpersonal relationships. Some BD cohorts point to a superior or average IQ in childhood and adolescence in individuals that develop BD in adult life, suggesting that better overall intellectual functioning may be a protective endophenotype for BD (Gale et al., 2013; MacCabe et al., 2010; Smith et al., 2015). However, different factors could impact intellectual development, such as childhood trauma (Martins et al., 2019). In BD, a higher IQ is associated with better cognitive performance, including verbal memory (Forcada et al., 2015). In a 5-year follow-up study, the individuals with BD that presented decline on at least one cognitive domain had lower intellectual functioning, indicating that the IQ is a protective factor to cognitive decline. Furthermore, the verbal IQ was directly associated with verbal memory performance (Hinrichs et al., 2017). In SZ, IQ would work as a mediator to cognitive deficits (Czepielewski et al., 2017; Kopald et al., 2012), and IQ declines during childhood would be related to the development of psychotic symptoms in adult life (Khandaker et al., 2011; Kremen et al., 1998). Interestingly, a higher current IQ appears to be a moderator in cognitive remediation interventions, including memory strategies (Seccomandi et al., 2021). Moreover, a recent systematic review pointed out that an increased cognitive reserve would be a protective factor in SZ related to better functional outcomes (Herrero et al., 2020). The cognitive reserve integrates factors such as premorbid IQ, years of education, leisure, and work and highlights the brain's capacity to develop and minimize the damage caused by brain pathology (Forcada et al., 2015; Martino et al., 2017). This could help explain why the individuals with BD who had higher IQ had better verbal memory performance in our sample. Individuals with SZ can present IQ impairments since childhood, while individuals with BD tend to present impairments after diagnosis later on in their lifetime. Hence, the subjects with BD would be able to form a greater cognitive reserve, contributing to better memory performance, while in individuals with SZ, the eIQ could not function as a sufficient protective factor for verbal memory.

Lastly, our results indicated that individuals with SZ had worse verbal memory performance than individuals with BD and the already expected comparison to unaffected participants. This finding is supported by a recent meta-analysis comparing cognitive dysfunction between individuals with BD and SZ who had completed the MATRICS battery that showed a worse performance in the SZ group in all domains than the BD group (Li et al., 2020). However, we can observe that our participants had great variability in performances in both assessments, as seen in Figure 1. Currently, it is well described that these individuals show great cognitive heterogeneity. Researches with data-driven cluster analyses have identified that there are three distinct cognitive subgroups in BD, according to its performances in neuropsychological batteries: cognitively intact group, selectively impaired, and globally impaired group (Burdick et al., 2014; Lima et al., 2019; Russo et al., 2017). Another study with the FACE-BD cohort found four subgroups and highlighted the presence of two intermediate subgroups that were explicitly characterized by better or worse verbal memory performance. The authors emphasize verbal memory's role in long-term functional outcomes (Roux et al., 2017). Verbal memory also seems to function as a predictor of BD functionality, as is well established in SZ (Bonnín et al., 2010; Roux et al., 2017). In SZ, a systematic review showed that the results vary widely concerning cognitive subtypes, ranging from 3 to 5 clusters with different profiles. Despite this, the profiles are characterized by severe, moderate deficits, and minimally preserved cognition, similar to what is observed in BD's trajectory, but with a more pronounced heterogeneity (Green et al., 2019). Therefore, future studies should investigate these trajectories of different subgroups within these disorders to further understand the cognitive performance's longitudinal perspective.

It is worth mentioning that other factors may be responsible for cognitive impairment in severe mental disorders, such as the presence of comorbidities, substance use, metabolic syndrome, brain injury, among others (Harvey and Rosenthal, 2018; Solé et al., 2017). Specifically, metabolic syndrome and immune-inflammatory systems support the idea of an ongoing process of accelerated biological aging to be happening in SZ, which could be involved in cognitive deficits (Czepielewski et al., 2016). A study that showed the relationship of biomarkers, age, gray matter, and verbal memory in SZ highlighted that the effect of the diagnosis added to pathological aging is more significant for the individual than the aging alone

(Czepielewski et al., 2018). Our sample did not include biomarkers measurements, but our results might also indicate that the diagnosis' impact may be more relevant than aging.

Our study presents some limitations. One of the significant aspects that must be considered when observing these results is the illness duration. Our sample consisted of individuals who were neither in the initial stage of the disorder nor in the advanced stage (they had a mean of 15 years since diagnosis). The absence of follow-up of control sample and sample of patients from the beginning of the disorder can be a limiting factor in our results. We were not able to control for the patients' psychopharmacological treatment. Further, these individuals were followed in a tertiary hospital in Porto Alegre through the public health system. We did not collect socio-economic information, but it is known that people who use these systems in Brazil tend to have a lower income and reduced access to quality education, and, therefore, could have a lower cognitive reserve (Meyer et al., 2018), which can also be a bias. The small sample size is also considered a limitation of this longitudinal study. However, the difficulty in conducting longitudinal studies with individuals with severe mental disorders should be highlighted since they may have difficulty adhering to treatment and research. It is important to highlight that it is a challenge to conduct research of this type in the context of Latin America, due to the scarce resources and the vulnerability of these populations. Although the sample size is not ideal, follow-up studies in this context are needed to help understand these diseases. Therefore, even though these limitations exist, the results are relevant.

In conclusion, our findings indicated that individuals with schizophrenia, regardless of the assessment time, performed worse than individuals with bipolar disorder in a verbal memory test. However, in both groups of patients, there were no differences over time. Estimated IQ was a protective feature for individuals with BD, given the interaction observed between eIQ and verbal memory. In contrast, the same was not observed for subjects with SZ. In conclusion, our study showed a stable cognitive course for patients under psychiatric treatment over 5 years, which is an important and relevant longitudinal finding that significantly adds to the field. This discussion is essential for understanding the prognosis of these serious mental illnesses and show that qualified treatment can contribute to non-progression of verbal memory. Knowing what might happen during these individuals' lives and what

aspects are involved in their functional outcomes help develop individualized treatments, such as cognitive remediation strategies with a focus on verbal memory, that might actually improve everyday outcomes. In addition, the data highlight the importance of early treatment, given the role of neurodevelopment, in people who are most vulnerable from a genetic or environmental point of view. For that to happen, there is a need for further efforts in conducting studies with longer follow-ups and more significant sample sizes, in addition to the replication of the present results in different settings, to a more accurate conclusion of the trajectories of verbal memory performance in schizophrenia and bipolar disorder.

Funding

This work was supported in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, FIPE/HCPA (15-0298 and 15-0282), and Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq - 423969/2018-8).

References

- Bechi, M., Spangaro, M., Agostoni, G., Bosinelli, F., Buonocore, M., Bianchi, L., Cocchi, F., Guglielmino, C., Bosia, M., Cavallaro, R., 2019. Intellectual and cognitive profiles in patients affected by schizophrenia. *J. Neuropsychol.* 13, 589–602. <https://doi.org/10.1111/jnp.12161>
- Bergh, S., Hjorthøj, C., Sørensen, H.J., Fagerlund, B., Austin, S., Secher, R.G., Jepsen, J.R., Nordentoft, M., 2016. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophr. Res.* 175, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.025>
- Bonner-Jackson, A., Grossman, L.S., Harrow, M., Rosen, C., 2010. Neurocognition in schizophrenia: A 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Compr. Psychiatry* 51, 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.02.005>
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., 2018. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>
- Bora, E., Akdede, B.B., Alptekin, K., 2017. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291716003366>
- Bora, E., McIntyre, R.S., Ozerdem, A., 2019. Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: A systematic review. *Psychol. Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291718003008>
- Bora, E., Özerdem, A., 2017. Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol. Med.* 47, 2753–2766. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001490>
- Brandt, J., 1991. The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clin. Neuropsychol.* 5, 125–142. <https://doi.org/10.1080/13854049108403297>
- Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Cremaschi, L., Altamura, A.C., 2017. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: Comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatr. Danub.* <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.24>
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A.K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups

in bipolar disorder: Clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>

Cardoso, T., Bauer, I.E., Meyer, T.D., Kapczinski, F., Soares, J.C., 2015. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 17. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>

Charlson, F., van Ommeren, M., Flaxman, A., Cornett, J., Whiteford, H., Saxena, S., 2019. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 394, 240–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1)

Czepielewski, L.S., Massuda, R., Goi, P., Sulzbach-Vianna, M., Reckziegel, R., Costanzi, M., Kapczinski, F., Rosa, A.R., Gama, C.S., 2015. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.006>

Czepielewski, L.S., Massuda, R., Panizzutti, B., da Rosa, E.D., de Lucena, D., Macêdo, D., Grun, L.K., Barbé-Tuana, F.M., Gama, C.S., 2016. Telomere length in subjects with schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: Evidence of accelerated aging. *Schizophr. Res.* 174, 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.004>

Czepielewski, L.S., Massuda, R., Panizzutti, B., Grun, L.K., Barbé-Tuana, F.M., Teixeira, A.L., Barch, D.M., Gama, C.S., 2018. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated with Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr. Bull.* 44, 158–167. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx015>

Czepielewski, L.S., Wang, L., Gama, C.S., Barch, D.M., 2017. The Relationship of Intellectual Functioning and Cognitive Performance to Brain Structure in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 43. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw090>

Fagerlund, B., Pantelis, C., Jepsen, J.R.M., Raghava, J.M., Rostrup, E., Thomas, M.B., Nielsen, M.Ø., Bojesen, K., Jensen, K.G., Stentebjerg-Decara, M., Klauber, D.G., Rudå, D., Ebdrup, B.H., Jessen, K., Sigvard, A., Tangmose, K., Jeppesen, P., Correll, C.U., Fink-Jensen, A., Pagsberg, A.K., Glenthøj, B.Y., 2020. Differential effects of age at illness onset on verbal memory functions in antipsychotic-naïve schizophrenia patients aged 12-43 years. *Psychol. Med.* 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000409>

Fonseca, A.O., Berberian, A.A., de Meneses-Gaya, C., Gadelha, A., Vicente, M. de O., Nuechterlein, K.H., Bressan, R.A., Lacerda, A.L.T., 2017. The Brazilian standardization of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): Psychometric study. *Schizophr. Res.* 185, 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.006>

Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological

functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>

Freire, M.Á., Figueiredo, V.L.M. de, Gomide, A., Jansen, K., Silva, R.A. da, Magalhães, P.V. da S., Kapczinski, F.P., 2014. Escala hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. *J. Bras. Psiquiatr.* 63, 281–289. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000036>

Fries, G.R., Zamzow, M.J., Andrews, T., Pink, O., Scaini, G., Quevedo, J., 2020. Accelerated aging in bipolar disorder: A comprehensive review of molecular findings and their clinical implications. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.035>

Gale, C.R., Batty, G.D., Mcintosh, A.M., Porteous, D.J., Deary, I.J., Rasmussen, F., 2013. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people A cohort study of a million men. *Mol. Psychiatry* 18, 190–194. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.26>

Gama, C.S., Kunz, M., Magalhães, P.V.S., Kapczinski, F., 2013. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 35, 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.09.001>

Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *Lancet (London, England)* 387, 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)

Green, M.J., Girshkin, L., Kremerskothen, K., Watkeys, O., Quidé, Y., 2019. A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. *Neuropsychol. Rev.* <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09422-7>

Harvey, P.D., Rosenthal, J.B., 2018. Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia: Evidence for accelerated or exaggerated aging? *Schizophr. Res.* 196, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.009>

Heilbronner, U., Samara, M., Leucht, S., Falkai, P., Schulze, T.G., 2016. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000092>

Herrero, P., Contador, I., Stern, Y., Fernández-Calvo, B., Sánchez, A., Ramos, F., 2020. Influence of cognitive reserve in schizophrenia: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.019>

Hinrichs, K.H., Easter, R.E., Angers, K., Pester, B., Lai, Z., Marshall, D.F., Kamali, M., McInnis, M., Langenecker, S.A., Ryan, K.A., 2017. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disord.* 19, 50–59. <https://doi.org/10.1111/bdi.12470>

Jiménez-López, E., María Sánchez-Morla, E., López-Villarreal, A., Aparicio, A.I., Martínez-Vizcaíno, V., Vieta, E., Rodríguez-Jimenez, R., Santos, J.L., 2019.

Neurocognition and functional outcome in patients with psychotic, non-psychotic bipolar I disorder, and schizophrenia. A five-year follow-up. *Eur. Psychiatry* 56, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.008>

Kahn, R.S., Sommer, I.E., Murray, R.M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D.R., Cannon, T.D., O'Donovan, M., Correll, C.U., Kane, J.M., Van Os, J., Insel, T.R., 2015. Schizophrenia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>

Kapczinski, F., Dias, V.V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B.N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., Berk, M., 2009. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev. Neurother.* 9, 957–966. <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>

Kapczinski, N.S., Mwangi, B., Cassidy, R.M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M.B., Kauer-Sant'anna, M., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2017. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 17, 277–285. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>

Karantonis, J.A., Rossell, S.L., Carruthers, S.P., Sumner, P., Hughes, M., Green, M.J., Pantelis, C., Burdick, K.E., Cropley, V., Van Rheenen, T.E., 2020. Cognitive validation of cross-diagnostic cognitive subgroups on the schizophrenia-bipolar spectrum. *J. Affect. Disord.* 266, 710–721. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.123>

Khandaker, G.M., Barnett, J.H., White, I.R., Jones, P.B., 2011. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 132, 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>

Kopald, B.E., Mirra, K.M., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E., 2012. Magnitude of impact of executive functioning and IQ on episodic memory in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 71, 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.021>

Kremen, W.S., Buka, S.L., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Koren, D., Tsuang, M.T., 1998. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: A 19-year longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 155, 672–677. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.672>

Lepage, M., Bodnar, M., Bowie, C.R., 2014. Neurocognition : Clinical and Functional Outcomes in Schizophrenia 59, 5–12.

Li, W., Zhou, F.C., Zhang, L., Ng, C.H., Ungvari, G.S., Li, J., Xiang, Y.T., 2020. Comparison of cognitive dysfunction between schizophrenia and bipolar disorder patients: A meta-analysis of comparative studies. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.051>

Lima, F., Rabelo-da-Ponte, F.D., Bücker, J., Czepielewski, L., Hasse-Sousa, M., Telesca, R., Sole, B., Reinares, M., Vieta, E., Rosa, A.R., 2019. Identifying cognitive subgroups in bipolar disorder: A cluster analysis. *J. Affect. Disord.* 246,

252–261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.044>

- Luperdi, S.C., Tabarés-Seisdedos, R., Livianos, L., Vieta, E., Cuesta, M.J., Balanzá-Martínez, V., 2019. Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review of longitudinal family studies. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.014>
- MacCabe, J.H., Lambe, M.P., Cnattingius, S., Sham, P.C., David, A.S., Reichenberg, A., Murray, R.M., Hultman, C.M., 2010. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: National cohort study. *Br. J. Psychiatry* 196, 109–115. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060368>
- María Sánchez-Morla, E., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A.I., Martínez-Vizcaíno, V., Roberto, R.-J., Vieta, E., Santos, J.-L., 2018. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001885>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., 2015. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.007>
- Martino, D.J., Valerio, M.P., Szmulewicz, A.G., Strejilevich, S.A., 2017. The effect of premorbid intelligence on neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 210, 226–229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.053>
- Martins, D.S., Hasse-Sousa, M., Petry-Perin, C., Arrial-Cordeiro, R.T., Rabelo-da-Ponte, F.D., Lima, F.M., Rosa, A.R., Bücker, J., Gama, C.S., Czepielewski, L.S., 2019. Perceived childhood adversities: Impact of childhood trauma to estimated intellectual functioning of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 274. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.046>
- Massuda, R., Bücker, J., Czepielewski, L.S., Narvaez, J.C., Pedrini, M., Santos, B.T., Teixeira, A.S., Souza, A.L., Vasconcelos-moreno, M.P., Vianna-sulzbach, M., Goi, P.D., Belmonte-de-abreu, P., Gama, C.S., 2013. Verbal memory impairment in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 150, 580–582. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.019>
- Menkes, M.W., Armstrong, K., Blackford, J.U., Heckers, S., Woodward, N.D., 2019. Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 206, 413–419. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.009>
- Meyer, O.L., Mungas, D., King, J., Hinton, L., Farias, S., Reed, B., Decarli, C., Geraghty, E., Beckett, L., 2018. Neighborhood Socioeconomic Status and Cognitive Trajectories in a Diverse Longitudinal Cohort. *Clin Gerontol* 41, 82–93. <https://doi.org/10.1080/07317115.2017.1282911>
- Miotto, E.C., Campanholo, K.R., Rodrigues, M.M., Serrao, V.T., Lucia, M.C.S. De, Scaff, M., 2012. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial

memory test-revised : preliminary normative data for the Brazilian population 5, 962–965.

- Napal, O., Ojeda, N., Sánchez, P., Elizagárate, E., Peña, J., Ezcurra, J., Gutiérrez, M., 2012. The course of the schizophrenia and its impact on cognition: a review of literature, *Actas Esp Psiquiatr.*
- Nehra, R., Grover, S., Sharma, S., Sharma, A., Kate, N., 2016. Neurocognitive functioning in schizophrenia, their unaffected siblings and healthy controls: A comparison. *Indian J. Psychol. Med.* 38, 50–55. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.175114>
- Nyberg, L., Pudas, S., 2019. Successful Memory Aging. *Annu. Rev. Psychol.* <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-103052>
- Oertel-Knöchel, V., Reinke, B., Feddern, R., Knake, A., Knöchel, C., Prvulovic, D., Pantel, J., Linden, D.E.J., 2014. Episodic memory impairments in bipolar disorder are associated with functional and structural brain changes. *Bipolar Disord.* 16, 830–845. <https://doi.org/10.1111/bdi.12241>
- Oswald, J., Guye, S., Liem, F., Rast, P., Willis, S., Röcke, C., Jäncke, L., Martin, M., Mérillat, S., 2019. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: A review on longitudinal correlated change. *Rev. Neurosci.* 31. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0096>
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
- Rabelo-Da-Ponte, F.D., Lima, F.M., Martinez-Aran, A., Kapczinski, F., Vieta, E., Rosa, A.R., Kunz, M., Czepielewski, L.S., 2020. Data-driven cognitive phenotypes in subjects with bipolar disorder and their clinical markers of severity. *Psychol. Med.* 1–8. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003499>
- Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Roux, P., Raust, A., Cannavo, A.S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J.-M., Bellivier, F., Belzeaux, R., Bougerol, T., Cussac, I., Courtet, P., Etain, B., Gard, S., Job, S., Kahn, J.-P., Leboyer, M., Olié, E., Henry, C., Passerieux, C., 2017. Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Bipolar Disord.* 19, 146–153. <https://doi.org/10.1111/bdi.12485>
- Russo, M., Van Rheenen, T.E., Shanahan, M., Mahon, K., Perez-Rodriguez, M.M., Cuesta-Diaz, A., Larsen, E., Malhotra, A.K., Burdick, K.E., 2017. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychol. Med.* 47, 2892–2905. <https://doi.org/10.1017/S003329171700143X>

- Sanchez-Moreno, J., Bonnin, C.M., González-Pinto, A., Amann, B.L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., Arango, C., Jiménez, E., Tabarés-Seisdedos, R., García-Portilla, M.P., Ibáñez, A., Crespo, J.M., Ayuso-Mateos, J.L., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Vieta, E., Alegría, A., Al-Halabi, S., Alonso-Lana, S., Anaya, C., López, P., Bobes, J., Chiclana, G., Cerrillo, E., Correa, P., Custal, N., Fernández, P., García, S., Fuentes-Durá, I., Galván, G., González-Ortega, I., Isella, S., Landín-Romero, R., Menchón, M., Merchan-Naranjo, J., Ortiz-Gil, J., Pacchiarotti, I., Reyes, R., Rapado-Castro, M., Reinares, M., Rodao, M., Saiz, P.A., Segura, B., Selva-Vera, G., Saiz-Ruiz, J., Soria, V., Zorrilla, I., Valle, J., Valls, E., Varo, C., 2018. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr. Scand.* 138, 145–154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>
- Seccomandi, B., Agbedjro, D., Bell, M., Keefe, R.S.E., Keshavan, M., Galderisi, S., Fiszdon, J., Mucci, A., Cavallaro, R., Bechi, M., Ojeda, N., Peña, J., Wykes, T., Cella, M., 2021. Can IQ moderate the response to cognitive remediation in people with schizophrenia? *J. Psychiatr. Res.* 133, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.013>
- Shahab, S., Mulsant, B.H., Levesque, M.L., Calarco, N., Nazeri, A., Wheeler, A.L., Foussias, G., Rajji, T.K., Voineskos, A.N., 2019. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0298-z>
- Sheldon, S., Levine, B., 2016. The role of the hippocampus in memory and mental construction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1369, 76–92. <https://doi.org/10.1111/nyas.13006>
- Smith, D.J., Anderson, J., Zammit, S., Meyer, T.D., Pell, J.P., Mackay, D., 2015. Childhood IQ and risk of bipolar disorder in adulthood: prospective birth cohort study. *Br. J. Psychiatry Open* 1, 74–80. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.000455>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Del Mar Bonnin, C., Torres, I., Varo, C., Grande, I., Valls, E., Salagre, E., Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Carvalho, A.F., Vieta, E., 2017. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>
- Sumiyoshi, T., 2015. Verbal memory. *Handb. Exp. Pharmacol.* 228, 237–247. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_8
- Torres, I.J., Qian, H., Basivireddy, J., Chakrabarty, T., Wong, H., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2020. Three-year longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 141, 98–109. <https://doi.org/10.1111/acps.13141>
- Van Rheenen, T.E., Bryce, S., Tan, E.J., Neill, E., Gurvich, C., Louise, S., Rossell, S.L., 2016. Does cognitive performance map to categorical diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder? A discriminant

functions analysis. *J. Affect. Disord.* 192, 109–115.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.022>

Van Rheenen, T.E., Lewandowski, K.E., Tan, E.J., Ospina, L.H., Ongur, D., Neill, E., Gurvich, C., Pantelis, C., Malhotra, A.K., Rossell, S.L., Burdick, K.E., 2017. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum. *Psychol. Med.* 47, 1848–1864.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717000307>

Vasconcelos-Moreno, M.P., Bücke, J., Bürke, K.P., Czepielewski, L., Santos, B.T., Fijtman, A., Passos, I.C., Kunz, M., Bonnín, C.D.M., Vieta, E., Kapczinski, F., Rosa, A.R., Kauer-Sant'Anna, M., 2016. Cognitive performance and psychosocial functioning in patients with bipolar disorder, unaffected siblings, and healthy controls. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 38, 275–280.
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1868>

Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018. Bipolar disorders. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>

Vilela, J.A.A., Crippa, J.A.S., Del-Ben, C.M., Loureiro, S.R., 2005. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J. Med. Biol. Res. = Rev. Bras. Pesqui. medicas e Biol.* 38, 1429–1439.
<https://doi.org/S0100-879X2005000900019>

Wagner, F., Camey, S.A., Trentini, C.M., 2014. Análise fatorial confirmatória da escala de inteligência Wechsler abreviada – versão português brasileiro. *Avaliação Psicológica* 13, 383–389.

Yonelinas, A.P., Ranganath, C., Ekstrom, A.D., Wiltgen, B.J., 2019. A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat. Rev. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0150-4>

Zuardi, A.W., Loureiro, S.R., Rodrigues, C.R.C., Correa, A.J., Glock, S.S., 1994. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *Rev. ABP-APAL* 2, 63–68.

Table 1. Sociodemographic and clinical variables at first assessment

<i>Variables</i>	Individuals with bipolar disorder (n = 31)	Individuals with schizophrenia (n = 27)	Healthy Controls (n = 91)	Group Comparisons
Age*	45.1 (± 12.1)	37.8 (± 11.2)	46.2 (± 15.3)	F(2,146) = 3.73; p = .026 ⁱ
Sex (female)**	20 (64.5%)	10 (37%)	74 (78.7%)	$\chi^2(1) = 23.362$; p < .001 [©]
Marital status **				$\chi^2(3) = 77.743$; p < .001 [©]
Single	9 (29%)	25 (92.6%)	29 (30.8%)	
Married	16 (51.6%)	1 (3.7%)	47 (50%)	
Divorced	5 (16.1%)	1 (3.7%)	13 (13.8%)	
Widowed	1 (3.22%)	0	2 (2.1%)	
Years of education*	9.8 (± 3.5)	10.5 (± 3.7)	15.3 (± 3.8)	F(2,142) = 33.77; p < .001 ⁱ
Work Status**				$\chi^2(6) = 75.705$; p < .001 [©]
Student	1 (3.2%)	5 (18.5%)	17 (18.7%)	
Employed	6 (19.4%)	3 (11.1%)	44 (48.3%)	
Unemployed	4 (12.9%)	5 (18.5%)	6 (6.6%)	
Receiving government aid due to illness	17 (54.8%)	12 (44.4%)	1 (1.1%)	
Retired	3 (9.7%)	2 (7.5%)	23 (25.3%)	
Illness duration*	15.6 (± 9.5)	14 (± 10.1)	-	t(55) = 0.626; p = .534 [#]
Age at diagnosis*	29.3 (± 11.7)	23.8 (± 7.9)	-	t(55) = 2.04; p = .046 [#]
Functioning Assessment Short Scale (FAST) *	26.1 (± 13.6)	35.6 (± 11.2)	6.7 (± 6.8)	
Estimated IQ**^a	89.6 (± 16.3)	83.7 (± 20.5)	104.1 (± 13.6)	F(2,141) = 21.87 ; p < .001 ⁱ
Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)	20.6 (± 5.9)	17.0 (± 5.6)	24.6 (± 4.6)	F(2,145) = 25.2; p < .001 ⁱ

* Mean and standard deviation. ** n (%).^a IQ: Intelligence Quotient assessed by Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) short-version. ⁱ ANOVA. [#] Independent samples t-test. [©] Qui-Square Test

Table 2. Clinical characteristics at baseline and after five years

	Individuals with bipolar disorder		Individuals with schizophrenia	
	T1	T2	T1	T2
Number of hospitalizations**				
None	3 (9.7%)	3 (9.7%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)
Up to 3 hospitalizations	17 (54.8%)	17 (54.8%)	12 (44.4%)	12 (44.4%)
More than 4 hospitalizations	11 (35.5%)	11 (35.5%)	10 (37%)	10 (37%)
Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)*,^a	3.4 (± 2.2)	2.9 (± 3.5)	-	-
Young Mania Rating Scale (YMRS)*,^b	1.1 (± 1.2)	1.2 (± 0.9)	-	-
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*,^c	-	-	16.8 (± 13.8)	17.7 (± 13.9)
Medications**				
Lithium	10 (32.3%)	9 (29%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)
Anticonvulsant	19 (61.3%)	17 (54.8%)	6 (22.2%)	4 (14.8%)
Atypical Antipsychotic	19 (61.3%)	19 (61.3%)	8 (29.6%)	3 (11.1%)
Clozapine	5 (16.1%)	4 (12.9%)	21 (77.8%)	24 (88.9%)
Antidepressant	6 (19.4%)	6 (19.4%)	5 (18.5%)	7 (25.9%)
Benzodiazepine	6 (19.4%)	3 (9.7%)	6 (22.2%)	7 (25.9%)

* Mean and standard deviation. ** n (%).

Paired-samples t-test: ^a $t(30)=.858$; $p=.398$, ^b $t(30)=.482$; $p=.633$, ^c $t(26) = -.266$; $p= .792$.

Table 3. HVLT-R total immediate recall scores at baseline and after five years

	HVLT-R Total Immediate Recall Scores *		
	Individuals with bipolar disorder	Individuals with schizophrenia	Healthy controls
Assessment at the baseline (T1)	20.61 (± 5.99)	17.03 (± 5.66)	24.63 (± 4.61)
Assessment at the follow-up (T2)	19.48 (± 5.89)	16.40 (± 5.54)	-

*Mean and standard deviation

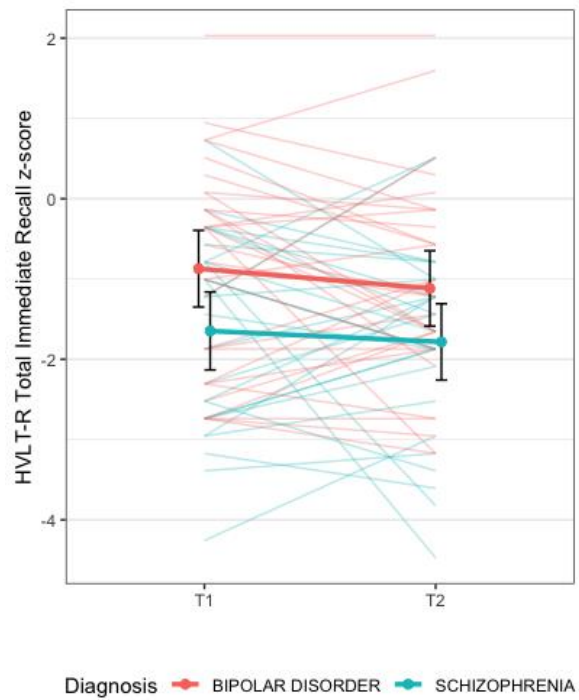
Figure 1

Figure Legend: Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVL T-R) Total Immediate Recall z-scores showing verbal memory performance at baseline (T1) and follow-up (T2) in individuals with schizophrenia and bipolar disorder across 5 years.

Figure 2

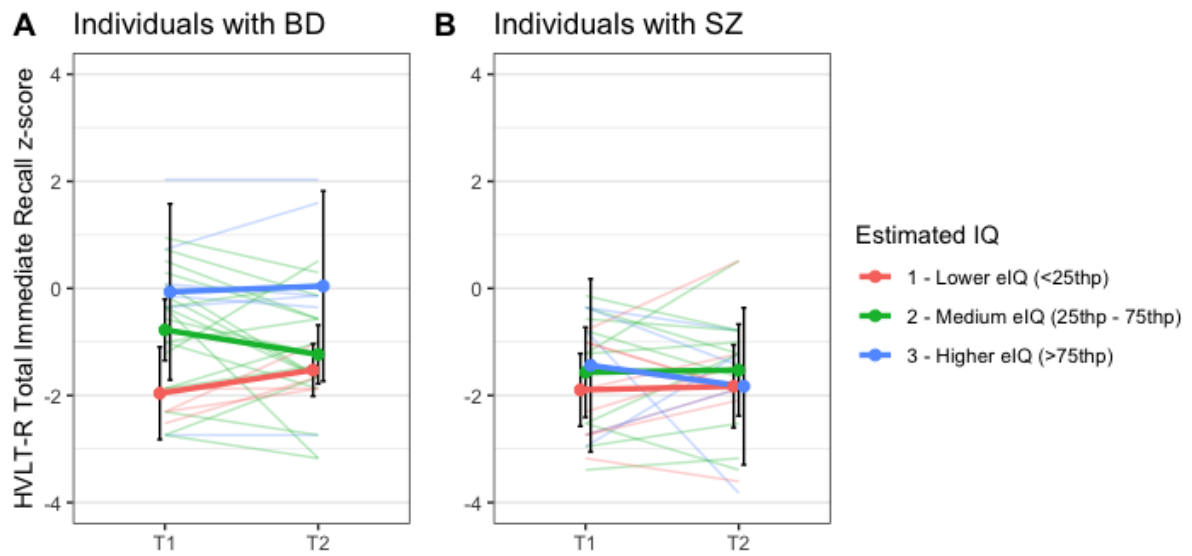


Figure Legend: Effects of estimated IQ (eIQ) in verbal memory of individuals with bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SZ) at baseline (T1) and after 5 years (T2), indicating that a higher eIQ is related to a better verbal memory performance in bipolar disorder, but not in schizophrenia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação teve como objetivo avaliar o curso da memória verbal em uma amostra de indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia ao longo de 5 anos. Os achados principais desse trabalho mostraram que não houve progressão desse domínio em ambos os grupos analisados. Ou seja, a memória verbal se manteve estável durante o tempo do seguimento. Ainda que o estudo sobre as trajetórias cognitivas nos transtornos mentais graves tenha aumentado substancialmente nos últimos anos, elas ainda não estão bem claras na literatura. Todos os indivíduos incluídos no estudo estavam recebendo acompanhamento psiquiátrico e, portanto, estáveis, o que pode ser um fator considerável nessa estabilidade.

Observou-se que o grupo de indivíduos com esquizofrenia teve um desempenho pior em comparação com o grupo de transtorno bipolar desde a primeira avaliação, o que pode indicar um impacto significativo do período pré-mórbido. Curiosamente, a medida de funcionamento intelectual (QI) apresentou-se como um recurso protetor em relação ao desempenho da memória na amostra de indivíduos com transtorno bipolar, o que não aconteceu com a esquizofrenia. Portanto, embora os transtornos compartilhem características, podem apresentar trajetórias distintas que devem ser consideradas.

Os primeiros relatos de Kraepelin sobre demência precoce e psicose maníaco-depressiva buscavam diferenciar e compreender o curso das doenças que depois foram chamadas de esquizofrenia e transtorno bipolar. Apesar de, posteriormente, alguns aspectos terem sido reformulados por Bleurer, por muito tempo se considerou que a esquizofrenia evoluiria para algo muito similar as demências, enquanto que o mesmo não aconteceria com o transtorno bipolar (81). No entanto, após décadas de observação e estudo, atualmente o curso heterogêneo tem sido cada vez mais examinado e mostrado que, dentro do mesmo diagnóstico, indivíduos podem apresentar perfis de funcionamento diferentes. Embora nossa análise não tenha explorado esses perfis, devido ao baixo número amostral, o desenho longitudinal foi relevante para ajudar a entender o que acontece com a habilidade da memória verbal ao longo do tempo e, dessa forma, contribuir significativamente com a literatura.

Portanto, apesar de a esquizofrenia ter apresentado um desempenho inferior desde o início, esses achados reforçam o papel do neurodesenvolvimento em ambos os transtornos. Por isso, é necessário que, cada vez mais, sejam pensadas e desenvolvidas estratégias de prevenção para indivíduos que estão em situação de maior vulnerabilidade, seja ela genética ou ambiental, a fim de protegê-los de possíveis prejuízos que podem surgir ao longo da vida. Além disso, esse estudo também destaca a importância de que os tratamentos sejam pensados de forma individualizada, com estratégias voltadas para remediação cognitiva, especialmente focadas em memória verbal, para melhorar os impactos no dia a dia.

REFERÊNCIAS

1. Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions [Internet]. Vol. 77, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2020 Nov 16]. p. 133–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051054/>
2. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders [Internet]. Vol. 21, *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019 [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729322/>
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
4. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. Ropper AH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2020 Nov 20];381(18):1753–61. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1808803>
5. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders [Internet]. Vol. 396, *www.thelancet.com*. 2020 [cited 2020 Dec 8]. Available from: www.thelancet.com
6. Costa e Silva JA, Steffen RE. Urban environment and psychiatric disorders: a review of the neuroscience and biology [Internet]. Vol. 100, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2019 [cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610855/>
7. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment [Internet]. Vol. 71, *Pharmacological Reports*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2020 Nov 16]. p. 112–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544098/>
8. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, et al. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2020 Nov 17];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30983960/>
9. Ghassabian A, Sundaram R, Chahal N, McLain AC, Bell E, Lawrence DA, et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Dev Psychopathol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Nov 17];29(4):1499–511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462726/>
10. Miguel AQC, Kiluk BD, Babuscio TA, Nich C, Mari JJ, Carroll KM. Short and long-term improvements in psychiatric symptomatology to validate clinically meaningful treatment outcomes for cocaine use disorders. *Drug Alcohol*

Depend [Internet]. 2019;198:126–32. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001728581&from=export>

11. Janiri D, Sani G, Rossi P De, Piras F, Iorio M, Banaj N, et al. Amygdala and hippocampus volumes are differently affected by childhood trauma in patients with bipolar disorders and healthy controls. *Bipolar Disord* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Nov 17];19(5):353–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699182/>
12. Hoy K, Barrett S, Shannon C, Campbell C, Watson D, Rushe T, et al. Childhood trauma and hippocampal and amygdalar volumes in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Nov 17];38(6):1162–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799213/>
13. Ganzola R, Maziade M, Duchesne S. Hippocampus and amygdala volumes in children and young adults at high-risk of schizophrenia: Research synthesis [Internet]. Vol. 156, *Schizophrenia Research*. Elsevier; 2014 [cited 2020 Nov 17]. p. 76–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794883/>
14. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 104, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2020 Nov 17]. p. 217–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107268/>
15. Bell CJ, Foulds JA, Horwood LJ, Mulder RT, Boden JM. Childhood abuse and psychotic experiences in adulthood: Findings from a 35-year longitudinal study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Dec 10];214(3):153–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774061/>
16. Isvoranu AM, Van Borkulo CD, Boyette L Lou, Wigman JTW, Vinkers CH, Borsboom D, et al. A network approach to psychosis: Pathways between childhood trauma and psychotic symptoms. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 10];43(1):187–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165690/>
17. Mansueto G, Schruers K, Cosci F, van Os J, Alizadeh BZ, Bartels-Velthuis AA, et al. Childhood adversities and psychotic symptoms: The potential mediating or moderating role of neurocognition and social cognition. *Schizophr Res* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2020 Dec 10];206:183–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527930/>
18. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Aug;134(2):91–103.
19. Martins DS, Hasse-Sousa M, Petry-Perin C, Arrial-Cordeiro RT, Rabelo-da-Ponte FD, Lima FM, et al. Perceived childhood adversities: Impact of childhood trauma to estimated intellectual functioning of individuals with bipolar disorder.

Psychiatry Res. 2019;274.

20. Baune BT, Malhi GS. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder [Internet]. Vol. 17, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2015 [cited 2020 Dec 3]. p. 41–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688289/>
21. Jiménez-López E, Sánchez-Morla EM, Aparicio AI, López-Villarreal A, Martínez-Vizcaíno V, Rodríguez-Jimenez R, et al. Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2018 Mar 15;229:177–85.
22. Touloupoulou T, Murray RM. Verbal memory deficit in patients with schizophrenia : an important future target for treatment. 2004;43–52.
23. JL V, DJ B, NJ C, JA W. A Closer Look at the Hippocampus and Memory. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 10];21(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625353/>
24. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* (London, England). 2016 Apr;387(10027):1561–72.
25. Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Sep;128(3):149–62.
26. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Vieta E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder [Internet]. Vol. 19, *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017 [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097635/>
27. Karanti A, Kardell M, Joas E, Runeson B, Pålsson E, Landén M. Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Nov 20];22(4):392–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724302/>
28. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2020 Jun 26];4(1):1–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp20188>
29. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009 Jul;9(7):957–66.
30. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AVC, Dargel AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Dec;14(6):667–75.

31. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 22];35(1):70–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462013000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=em
32. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review [Internet]. Vol. 17, *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2015 [cited 2020 Jun 22]. p. 1–24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-015-0605-x>
33. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant’anna M, et al. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder [Internet]. Vol. 17, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd; 2017 [cited 2020 Jun 22]. p. 277–85. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2017.1240615>
34. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Nov 20];71(1):6–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500795/>
35. Uher R, Pallaskorpi S, Suominen K, Mantere O, Pavlova B, Isometsä E. Clinical course predicts long-term outcomes in bipolar disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 Nov 20];49(7):1109–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950190/>
36. Serafini G, Gonda X, Aguglia A, Amerio A, Santi F, Pompili M, et al. Bipolar subtypes and their clinical correlates in a sample of 391 bipolar individuals. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Nov 20];281. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493714/>
37. Vaskinn A, Haatveit B, Melle I, Andreassen OA, Ueland T, Sundet K. Cognitive Heterogeneity across Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Cluster Analysis of Intellectual Trajectories. [cited 2020 Dec 1]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S1355617720000442>
38. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review [Internet]. Vol. 205, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2020 Nov 17]. p. 165–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449549/>
39. Quide Y, O’Reilly N, Rowland JE, Carr VJ, Elzinga BM, Green MJ. Effects of childhood trauma on working memory in affective and non-affective psychotic disorders. *Brain Imaging Behav*. 2017 Jun;11(3):722–35.
40. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Tan EJ, Ospina LH, Ongur D, Neill E, et al. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder

spectrum. 2020 [cited 2020 May 17]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000307>

41. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Bauer IE, Zunta-Soares GB, Kapczinski F, et al. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Dec 22];73:102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714201/>
42. Oertel-Knöchel V, Reinke B, Feddern R, Knake A, Knöchel C, Prvulovic D, et al. Episodic memory impairments in bipolar disorder are associated with functional and structural brain changes. *Bipolar Disord*. 2014 Dec 1;16(8):830–45.
43. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Dec 15];225:250–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28841488/>
44. Torres IJ, Qian H, Basivireddy J, Chakrabarty T, Wong H, Lam RW, et al. Three-year longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Dec 15];141(2):98–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840225/>
45. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant’anna M, et al. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;17(3):277–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>
46. Russo M, Van Rheenen TE, Shanahan M, Mahon K, Perez-Rodriguez MM, Cuesta-Diaz A, et al. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychol Med* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 18];47(16):2892–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587689/>
47. Lima F, Rabelo-da-Ponte FD, Bücker J, Czepielewski L, Hasse-Sousa M, Telesca R, et al. Identifying cognitive subgroups in bipolar disorder: A cluster analysis. *J Affect Disord*. 2019 Mar 1;246:252–61.
48. Kollmann B, Yuen K, Scholz V, Wessa M. Cognitive variability in bipolar I disorder: A cluster-analytic approach informed by resting-state data. *Neuropharmacology* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2020 Nov 18];156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914304/>
49. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies [Internet]. Vol. 20, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017 [cited 2020 Jun 26]. p. 670–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498954/>
50. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR,

Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2020 Nov 20];1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189524/>

51. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 47, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2017 [cited 2020 Dec 15]. p. 1030–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28032535/>
52. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 24];23:881–92. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1355617717001114>
53. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: A systematic review of population-based studies. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Nov 24];43(2):239–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717193/>
54. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. *Schizophrenia*. 2016;6736(15):1–12.
55. Wells R, Jacomb I, Swaminathan V, Sundram S, Weinberg D, Bruggemann J, et al. The Impact of Childhood Adversity on Cognitive Development in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Nov 24];46(1):140–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050754/>
56. Woodberry KA, Anthony Giuliano AJ, Seidman LJ. Reviews and Overviews Premorbid IQ in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. Vol. 165, *Am J Psychiatry*. 2008.
57. Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, et al. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Dec 1];71(5):294–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27804186/>
58. Czepielewski LS, Massuda R, Goi P, Sulzbach-Vianna M, Reckziegel R, Costanzi M, et al. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb 1;25(2):169–75.
59. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, Grun LK, Barbé-Tuana FM, Teixeira AL, et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated with Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 26];44(1):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338779/>
60. Harvey PD, Rosenthal JB. Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia: Evidence for accelerated or exaggerated aging? *Schizophr Res*.

2018 Jun 1;196:14–21.

61. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world [Internet]. Vol. 150, Schizophrenia Research. Schizophr Res; 2013 [cited 2020 Nov 24]. p. 42–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23911259/>
62. Green MF, Harvey PD. Schizophrenia Research: Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. SCOG [Internet]. 2014;1(1):e1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
63. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: Clinical and functional outcomes in schizophrenia [Internet]. Vol. 59, Canadian Journal of Psychiatry. Canadian Psychiatric Association; 2014 [cited 2020 Jul 16]. p. 5–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674371405900103>
64. Shmukler AB, Gurovich IY, Agius M, Zaytseva Y. Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: A critical overview. Eur Psychiatry [Internet]. 2015;30(8):1002–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.08.005>
65. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? Schizophr Bull. 2014 Jul;40(4):744–55.
66. Rannikko I, Haapea M, Miettunen J, Veijola J, Murray GK, Barnett JH, et al. Changes in verbal learning and memory in schizophrenia and non-psychotic controls in midlife: A nine-year follow-up in the Northern Finland Birth Cohort study 1966. Psychiatry Res [Internet]. 2015;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.048>
67. Torres AMS, Izco LM, Omeñaca RL, Cabrera B, Lobo A. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2 - year follow - up study. 2017;(0123456789).
68. Anda L, Bronnick KS, Johnsen E, Kroken RA, Jorgensen H, Loberg E-M. The Course of Neurocognitive Changes in Acute Psychosis: Relation to Symptomatic Improvement. PLoS One. 2016;11(12):e0167390.
69. Reser MP, Allott KA, Killackey E, Farhall J, Cotton SM. Exploring cognitive heterogeneity in first-episode psychosis: What cluster analysis can reveal. Psychiatry Res. 2015 Oct;229(3):819–27.
70. Karantonis JA, Rossell SL, Carruthers SP, Sumner P, Hughes M, Green MJ, et al. Cognitive validation of cross-diagnostic cognitive subgroups on the schizophrenia-bipolar spectrum. J Affect Disord. 2020 Apr 1;266:710–21.
71. Tang W, Fan K li, Zhao S zhen, Zhang Y yao, Li Y, Shao S min, et al. Correlations between age, biomedical variables, and cognition in patients with schizophrenia. Schizophr Res Cogn [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Dec

- 15];22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scog.2020.100182>
72. Massuda R, Bücker J, Czepielewski LS, Narvaez JC, Pedrini M, Santos BT, et al. Verbal memory impairment in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;150(2–3):580–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.019>
73. Guo JY, Ragland JD, Carter CS. Memory and cognition in schizophrenia [Internet]. Vol. 24, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2020 Nov 24]. p. 633–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242229/>
74. Kanchanatawan B, Tangwongchai S, Supasitthumrong T, Sriswasdi S, Maes M. Episodic memory and delayed recall are significantly more impaired in younger patients with deficit schizophrenia than in elderly patients with amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Dec 22];13(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763451/>
75. Islam MA, Habtewold TD, van Es FD, Quee PJ, van den Heuvel ER, Alizadeh BZ, et al. Long-term cognitive trajectories and heterogeneity in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Sep;
76. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia [Internet]. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30127324/>
77. Nucifora FCJ, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019 Nov;131:104257.
78. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial Treatments for Schizophrenia. 2013 [cited 2020 Dec 8]; Available from: <http://clinpsy.annualreviews.org>
79. Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis [Internet]. Vol. 52, *Clinical Psychology Review*. Elsevier Inc.; 2017 [cited 2020 Dec 8]. p. 43–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930934/>
80. Bryce S, Lee S, Warren N, Ponsford J, Rossell S. The lived experience of cognitive remediation for people with schizophrenia: A qualitative comparison with an active control. *Brain Impair* [Internet]. 2017;18(3):396–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626517110&from=export>
81. Maier W, Zobel A, Wagner M. Schizophrenia and bipolar disorder: Differences and overlaps. Vol. 19, *Current Opinion in Psychiatry*. 2006. p. 165–70.
82. Misiak B, Stramecki F, Gawęda Ł, Prochwicz K, Sąsiadek MM, Moustafa AA, et al. Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental

Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review [Internet]. Vol. 55, *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc.; 2018 [cited 2020 Nov 17]. p. 5075–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822116/>

83. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2020 Dec 3];373(9659):234–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19150704/>
84. Menkes MW, Armstrong K, Blackford JU, Heckers S, Woodward ND. Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr Res* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2020 Dec 3];206:413–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104720/>
85. Bora E, Ozerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*. 2017 Dec;47(16):2753–66.
86. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review of meta-analyses [Internet]. Vol. 11, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd.; 2015 [cited 2020 Nov 24]. p. 3111–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719696/>
87. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Dec 1];70(10):424–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pcn.12410>
88. Green MJ, Girshkin L, Kremerskothen K, Watkeys O, Quidé Y. A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. *Neuropsychology Review*. Springer; 2019. p. 1–15.
89. Van Rheenen TE, Bryce S, Tan EJ, Neill E, Gurvich C, Louise S, et al. Does cognitive performance map to categorical diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder? A discriminant functions analysis. *J Affect Disord*. 2016 Mar 1;192:109–15.
90. Chan CC, Shanahan M, Ospina LH, Larsen EM, Burdick KE. Premorbid adjustment trajectories in schizophrenia and bipolar disorder: A transdiagnostic cluster analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Dec 3];272:655–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616137/>
91. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Tan EJ, Ospina LH, Ongur D, Neill E, et al. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Nov 27];47(10):1848–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241891/>

92. Lee J, Rizzo S, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Sugar CA, et al. Deconstructing Bipolar Disorder and Schizophrenia: A cross-diagnostic cluster analysis of cognitive phenotypes. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Nov 20];209:71–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888723/>
93. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):158–68.
94. Killgore WDS, Rosso IM, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Amygdala Volume and Verbal Memory Performance in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Cogn Behav Neurol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Jun 19];22(1):28–37. Available from: <http://journals.lww.com/00146965-200903000-00003>
95. Overall JE, Gorham, DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological reports*. 1962; 10(3), 799-812.
96. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. *J Bras Psiquiatr* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 6];63(4):281–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852014000400281&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
97. Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2005 Sep;38(9):1429–39.
98. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal* [Internet]. 2007 Jun 7 [cited 2020 Jul 6];3:5. Available from: </pmc/articles/PMC1904447/?report=abstract>
99. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test – Revised : Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability *. 1998;12(1):43–55.
100. Wagner F, Camey SA, Trentini CM. Análise fatorial confirmatória da escala de inteligência Wechsler abreviada – versão português brasileiro. *Avaliação Psicológica*. 2014;13(3):383–9.
101. Barker C, Pistrang N, Elliott R. Research Methods in Clinical Psychology [Internet]. *Research Methods in Clinical Psychology: An Introduction for Students and Practitioners: Second Edition*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cited 2020 Dec 22]. 1–284 p. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/0470013435>