

Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

ALTERAÇÃO COGNITIVAS NA DEPRESSÃO

Aluno: Dirceu Zorzetto Filho

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Fernandes

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Saúde Mental do aluno Dirceu Zorzetto Filho.
Campinas, 07 de dezembro de 1999

Campinas
Dezembro de 1999

Prof. Dr. Claudio Fernandes
Orientador



000000

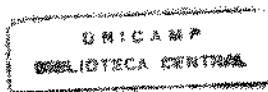
Dissertação apresentada como requisito à
obtenção do grau de Mestre.

Médicas, área de concentração Saúde Mental,
Universidade Estadual de Campinas.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Fernandes.

CAMPINAS

1999



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	11/UNICAMP
	278a
V.	Ex
TOMBO BC	40205
PROD.	278/00
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	29/03/00
N.º CPO	

CM-00135769-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Z78a

Zorzetto Filho, Dirceu

Alterações cognitivas na depressão / Dirceu Zorzetto Filho.
Campinas, SP : [xv, 128 p.], 1999.

Orientador : Cláudio Fernandes

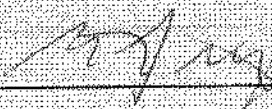


Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Neuropsicologia. 2. Distúrbios cognitivos. 3. Depressão
mental. I. Cláudio Fernandes. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Claudio Fernandes

Membros:

1. Claudio Fernandes 
2. DORIVAL CRETINO 
3. PAULO HENRIQUE FERREIRA ROCHA 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração Saúde Mental
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

*Aos meus pais, Mário (in memoriam) e Nagibe,
à minha esposa Angélica
e aos meus filhos Erick e Juliana*

Aos meus pais, Dirceu e Mercêdes,
pelo princípio da vida e por me
transmitirem os princípios para se
viver.

À Gisele, minha mulher, companheira,
parceira e cúmplice, pelo amor que
juntos temos cultivado.

Às minhas filhas, Francis e
Caroline, que me ensinam a delícia
de ser pai, pela capacidade de
perdoarem o tempo que esse
trabalho nos roubou.

AGRADECIMENTOS

Apesar da sensação de que esse é um trabalho extremamente solitário, percebo que só foi possível realizá-lo devido a generosidade das muitas pessoas que contribuíram para sua elaboração. À todas elas, minha gratidão.

Ao Professor Cláudio Fernandes, meu orientador, pela oportunidade oferecida, apoio e confiança depositada e, acima de tudo, pela sua imensa capacidade de respeitar e conviver com nossas diferenças.

Ao Professor Dorgival Caetano, grande incentivador desse trabalho acadêmico, pelas sugestões, críticas e orientações que possibilitaram meu crescimento profissional. Mas sobretudo pela disponibilidade ao diálogo e pelo privilégio do convívio pessoal.

Ao amigo Carlos Harmath, pela maneira humana, paciente e criativa com que vem me ensinado a desvendar as funções do cérebro.

Ao Professor Wanderley Madruga, pela leitura atenta do trabalho e por suas sugestões inestimáveis.

À Maria Joana Mäder pela orientação nas questões neuropsicológicas.

À Maria Olivia Chagas, pela revisão final do texto.

À Maria Cristina Jorge, sempre solícita com meus pedidos de bibliografia.

Ao Tusso, Dina e Marina, pela acolhida solidária e calorosa durante o período em Campinas.

À Cláudia Regina Baveloni, pela retaguarda operacional.

À Solange Luiz Caldas Santos e Jamil Signorini, pela compreensão e tolerância com meus déficits cognitivos e emocionais.

“Os homens deveriam saber que de nenhum outro lugar, mas sim do cérebro, vêm as alegrias, as perturbações ou sofrimentos psíquicos, os desapontamentos, os desalentos e as lamentações. É através do cérebro que adquirimos o conhecimento, a sabedoria, vemos e escutamos, discriminamos o fútil do proveitoso, o doce do salgado, o sípido do insípido e através do mesmo órgão os delírios e os medos nos assaltam.”

HIPÓCRATES

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

RESUMO

I - APRESENTAÇÃO	01
II - INTRODUÇÃO	04
A. DEPRESSÃO	
1. Conceito	05
2. Características clínicas	07
3. Classificação (CID-10 e DSM-IV)	11
4. Diagnóstico diferencial	14
5. Epidemiologia	19
6. Etiologia	21
7. Curso	29
B. FUNÇÕES COGNITIVAS	30
1. Consciência e atenção	31
2. Funções receptivas	32
3. Memória e aprendizagem	33
4. Pensamento	38
5. Funções expressivas	39
6. Funções executivas	39
C. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	40
1. Conceito de neuropsicologia	40
2. Histórico	40
3. Propósitos	43
4. Princípios	46
5. Métodos	49
6. Neuropsicologia da depressão	52
III - JUSTIFICATIVA	59
IV - OBJETIVOS	61
V - METODOLOGIA	
PESQUISA DA LITERATURA	64
CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO	64
VI - RESULTADOS	66
VII - DISCUSSÃO e CONCLUSÕES	103
VIII - SUMMARY	113
IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

LISTA DE ABREVIATURAS

Os nomes dos testes neuropsicológicos foram mantidos no original.

5-HIAA - ácido hidroxí-indolacético

5-HT - serotonina

5-HT₂ - receptor serotoninérgico pós-sináptico

ACTH - corticotrofina

AIDS - *acquired immunodeficiency syndrome* (Síndrome de imunodeficiência adquirida)

APA - *American Psychiatric Association* (Associação Psiquiátrica Americana)

AVLT - *Auditory Verbal Learning Test*

CANTAB - *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças 10ª revisão

COWAT - *Controlled Oral Word Association Test*

CRF - fator liberador de corticotrofina

CT - *Category Test*

CVLT - *California Verbal Learning Test*

DCT - *Dot Counting Test*

DM – Depressão maior

DMTS - *Delayed Matching to Sample*

DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais)

DST - *Digit Span Test*

DZ - dizigoto

ECA-NIMH - *Epidemiologic Catchment Area – National Institute of Mental Health* (Área de Captação Epidemiológica – Instituto Nacional de Saúde Mental)

ERP - *event-related potential*

fMRI - *functional Magnetic Resonance Imaging* (Ressonância Magnética Funcional)

FR - *Facial Recognition*

GABA - ácido gama-aminobutírico

HVA – ácido homovanílico

KAIT - *Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test*

LO - *Line Orientation*

LTM - *long term memory* (memória de longo prazo)

MADRS - Montgomery-Åsberg Rating Scale (Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg)

MMSE - *Mini-Mental State Examination*

MZ - monozigoto

NART - *National Adult Reading Test*

OAT - *Object Alternation Test*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCA – *principal-component analysis* (análise de componentes principais).

PET - *Positron Emission Tomography* (tomografia por emissão de pósitrons)

RAVLT - *Rey's Auditory Verbal Learning Test*

RBMT - *Rivermead Behavioral Memory Test*

rCBF – *regional Cerebral Blood Flow* (fluxo sanguíneo regional cerebral)

REM - *rapid eyes moviment* (movimentos oculares rápidos)

SCT - *Short Category Test*

SMTS - *Simultaneous Matching to Sample*

SPECT - *Single Photon Emission-Computed Tomography* (tomografia computadorizada por emissão de fóton único)

STM - *short-term memory* (memória de curta prazo)

TMT - *Trail Making Test* (Teste de Trilhas)

TOC – Transtorno obsessivo-compulsivo

VF - *Verbal Fluency*

VFT - *Verbal Fluency Test*

WAIS-R - *Wechsler Adult Intelligence Test-Revised*

WCST - *Wisconsin Card Sorting Test*

WST - *Weigl's Sorting Test*

WFT - *Word Fluency Test*

WIS - *Wechsler Intelligence Scale*

WMS - *Wechsler Memory Scale*

WMS-R - *Wechsler Memory Scale-Revised*

WRAT-R - *Wide Range Achievement Test-Revised*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

		Página
Tabela 1	Transtornos depressivos na CID-10 e no DSM-IV	12
Tabela 2	Critérios diagnósticos da CID-10 para Episódio Depressivo	13
Tabela 3	Critérios diagnósticos do DSM-IV para Episódio Depressivo Maior	13
Tabela 4	Doenças físicas e fatores farmacológicos associados com o início da depressão	19
Tabela 5	Bateria básica para testagem neuropsicológica	52
Tabela 6	Estudos sobre déficits cognitivos na depressão (1989-1999)	85
Figura 1	Taxonomia da memória de longo prazo	44
Quadro 1	Bateria básica de testes neuropsicológicos	67

RESUMO

.....

Este estudo é uma revisão crítica da literatura sobre o comprometimento cognitivo encontrado nos quadros depressivos primários, não-bipolares. O objetivo foi a análise da natureza e do padrão desse comprometimento, o estabelecimento de associações entre as variáveis clínicas e o desempenho neuropsicológico, e a determinação das correlações entre os déficits cognitivos na depressão e seus substratos neurais subjacentes.

Inicialmente, foram revistos os conceitos de depressão, suas características clínicas, as classificações atuais, o diagnóstico diferencial, a epidemiologia, as principais hipóteses etiológicas e a evolução. Discutiu-se a conceituação e as características das principais funções cognitivas, seguindo a abordagem neuropsicológica sugerida por Muriel Lezak, e descreveu-se os propósitos e os métodos da avaliação neuropsicológica das funções cognitivas. Organizou-se um painel das principais contribuições da neuropsicologia na área de saúde mental e descreveu-se a evolução histórica do conceito de déficit cognitivo relacionado à depressão, bem como as contribuições de diversos autores. Tanto o aspecto conceitual como a utilidade clínica da avaliação neuropsicológica foram abordados.

A revisão da literatura foi realizada por meio da consulta a três bancos de dados: *Medline*, *PsychInfo* e *LILACS*. Além disso, procedeu-se a uma extensiva busca manual a partir das referências bibliográficas listadas pelos artigos selecionados e capítulos de livros de expressão na área de estudo. Foram incluídos nesta revisão os artigos que preencheram os seguintes critérios: publicados nos últimos dez anos, estudos clínicos com grupo controle, incluem pacientes com diagnóstico de depressão primária, não bipolar (depressão maior pelos critérios do DSM-IV; episódio depressivo e transtorno depressivo recorrente pelos critérios da CID-10), e apresentarem significância estatística. Foram selecionados 71 estudos, publicados entre 1989 e 1999, que satisfizeram esses critérios. Os resultados obtidos foram organizados de acordo com os principais tópicos relacionados aos déficits cognitivos na depressão, isto é, sua natureza, correlação com variáveis clínicas e substratos neurais. Concluindo, o autor comenta os resultados dos estudos revisados, assinalando quais apresentaram consistência e quais não. Aponta as principais limitações e falhas metodológicas observadas em alguns estudos, assinala as discordâncias e concordâncias entre os autores, ressalta a importância clínica para o tratamento individualizado e sugere algumas pesquisas futuras no campo dos transtornos cognitivos e da depressão.

I – APRESENTAÇÃO

O presente trabalho tem como finalidade realizar uma revisão da literatura sobre os comprometimentos da função cognitiva associados aos transtornos depressivos. Ao longo do trabalho como psiquiatra clínico e psicoterapeuta, tenho-me deparado com um tipo específico de situação, principalmente entre aqueles pacientes com depressão. Trata-se da dificuldade para pensar, o penoso esforço para manter-se atento a situações que antes despertavam um interesse espontâneo e natural, as distorções que ocorrem na interpretação e análise dos acontecimentos cotidianos, os quais, na maioria das vezes, acabam gerando decisões e condutas prejudiciais ao próprio paciente. O convívio profissional com pessoas que, numa fase de intenso sofrimento emocional, parecem ficar impedidas de utilizar seus recursos intelectuais para fazer frente aos desafios do dia-a-dia, compreender as situações sociais e as subjetivas por que passam, planejar condutas relativamente simples ou fazer uso de suas lembranças para identificar e lidar com as demandas da vida cotidiana. O desejo de conhecer mais a fundo essas alterações e seus mecanismos subjacentes, foi a principal motivação para empreender esse estudo. A medida que o contato com novas observações e idéias progrediam, outros interesses e questionamentos foram adicionados, permitindo o aprofundar-se e o surpreender-se com a complexidade desse fascinante fenômeno que é a cognição humana.

A apresentação dos resultados foi subdividida em tópicos, na busca de uma sequência coerente.

A Introdução é composta pelos três temas que constituem o núcleo desse trabalho: depressão, funções cognitivas e avaliação neuropsicológica do comprometimento cognitivo nos quadros depressivos. No tópico sobre depressão, faz-se uma breve revisão sobre os conceitos, características clínicas, classificações atuais, diagnóstico diferencial, epidemiologia, principais hipóteses etiológicas e a evolução. É importante ressaltar que esse estudo focaliza a depressão primária, não-bipolar. Em seguida, discutem-se os conceitos e caracterizam-se as principais funções cognitivas, seguindo a abordagem neuropsicológica sugerida por Muriel Lezak. Finalizando a Introdução, apresenta-se a neuropsicologia como uma disciplina científica com importantes contribuições na área de saúde mental, descrevem-se os propósitos e os métodos da avaliação neuropsicológica das

funções cognitivas e apresenta-se um painel das principais contribuições dessa disciplina sobre o comprometimento cognitivo nos quadros depressivos.

Tanto o aspecto conceitual quanto a utilidade clínica da avaliação neuropsicológica é discutida.

No bloco III estão contidos a Justificativa, Objetivos e Método, Resultados, Discussão e Conclusões.

Material e Métodos é a seção onde são abordados os procedimentos utilizados para a pesquisa da literatura e os banco de dados consultados. Os critérios metodológicos que nortearam a revisão de publicações sobre o tema cognição e depressão, bem como os critérios de inclusão e exclusão dos estudos estão contidos neste tópico.

A parte nuclear deste trabalho é constituída pelos dois tópicos seguintes: “Resultados” e “Discussão e Conclusões”. No primeiro são apresentados os resultados dos estudos selecionados de acordo com os principais tópicos relacionados aos déficits cognitivos na depressão, isto é, sua natureza e correlação com variáveis clínicas e seus substratos neurais. Finalmente, apresenta-se a visão pessoal do autor sobre os resultados dos estudos revisados, assinalando quais apresentam consistência e quais não. Aponta as limitações e falhas metodológicas observadas em alguns estudos, apresenta suas discordâncias e concordâncias com os autores, ressalta a importância clínica para o tratamento individualizado e sugere algumas pesquisas futuras no campo dos transtornos cognitivos e da depressão.

II – INTRODUÇÃO

A. DEPRESSÃO

1. CONCEITO

Na psiquiatria, o termo depressão tem sido utilizado com vários significados e, no decorrer dos anos, perdeu parte de seu valor semântico original. As variadas reações emocionais a perdas, sejam atuais, passadas ou antecipadas, assim todos os sentimentos de sofrimento e pesar, surgidos das adversidades e vicissitudes da vida, têm sido associados com depressão (STEFANIS & STEFANIS, 1999). A tristeza constitui-se na resposta humana, universal, à essas situações. Tem função adaptativa, do ponto de visto evolucionário, pois, por meio do retraimento, poupa energia e recursos para o futuro; além disso, constitui um sinal de alerta para outras pessoas, uma vez que denuncia a necessidade de companhia e de ajuda (AKISKAL, 1995). Todavia, a depressão clínica é um transtorno mental, diferente das respostas emocionais normais aos acontecimentos indesejáveis e estressantes. A depressão, devido à gravidade, tendência à recorrência e o alto custo para o indivíduo e a sociedade, como qualquer condição médica significativa, necessita ser diagnosticada e tratada apropriadamente (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

O termo depressão tem sido empregado para designar tanto um estado afetivo normal (a tristeza), quanto um sintoma, uma síndrome e uma (ou várias) doença(s). Enquanto sintoma, a depressão pode surgir nos mais variados quadros clínicos, entre os quais: transtornos de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo e doenças clínicas. Pode, ainda, ocorrer como resposta a situações estressantes ou a circunstâncias sociais e econômicas adversas. Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor (tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer, apatia), mas também uma gama de outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas. Finalmente, enquanto doença, a depressão tem sido classificada de várias formas; entre os quadros encontrados na literatura atual, encontram-se: transtorno depressivo maior, melancolia, distímia, depressão integrante do transtorno bipolar tipos I e II, depressão como parte da ciclotimia e outros (DEL PORTO, 1999).

A depressão, assim como outros transtornos mentais, é caracterizada pela presença

de inúmeros sintomas, mutáveis ao longo do tempo. Esses sintomas agrupam-se em várias combinações e apresentam uma variabilidade infinita e, ao mesmo tempo, individual para cada paciente. Agrupar esses sinais e sintomas, de acordo com algumas características compartilhadas, constitui um passo importante para entender seus substratos psicopatológicos, descobrir suas consistências subjacentes e, eventualmente, seus mecanismos comuns, assim como prever seu curso e controlá-lo efetivamente (STEFANIS & STEFANIS, 1999). A avaliação dos sintomas para definir e diagnosticar a depressão é baseada em um juízo de valor, uma vez que não existem sintomas patognomônicos ou pontos de corte categoriais nas medidas de depressão (KENDELL, 1988; BECH, 1992; AKISKAL, 1995).

Uma das maiores questões conceituais é se uma abordagem categorial ou uma abordagem dimensional poderia explicar melhor a natureza do transtorno do humor. A disputa centra-se principalmente na validade da divisão dos transtornos depressivos em categorias autônomas, distintas e mutuamente excludentes ou, ao invés disso, em considerar os transtornos de humor como parte de um amplo espectro, em um *continuum* sintomatológico ininterrupto (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Os defensores de cada uma dessas abordagens têm procurado pesquisar e apresentar novos métodos e novos dados para fundamentar seus pontos de vista. Segundo GROVE & ANDREASEN (1992), o mérito da abordagem categorial é que ela se assemelha ao modo como a mente humana concebe a natureza: divide-a em diferentes objetos e identifica-os por meio de nomes específicos. Em relação aos transtornos depressivos, essa abordagem apresenta limitações, uma vez que ainda não foi possível encontrar uma demarcação nítida entre os vários tipos de depressão. Existe considerável sobreposição de sintomas e a presença de áreas não bem delimitadas entre as categorias diagnósticas. Essas áreas são extensas o suficiente para incluir pacientes que se qualificariam para múltiplas alocações. As desvantagens do rígido sistema categorial não foram suficientemente contrabalançadas pelo sistema dimensional, que, entretanto, tem vários méritos, principalmente sua flexibilidade na aplicação e sua capacidade para incluir casos típicos e atípicos (KENDLER & GARDNER, 1998). Além disso, por ampliar os limites diagnósticos, a abordagem dimensional permite uma perspectiva evolucionária em nossa compreensão

dos transtornos depressivos: do temperamento à personalidade depressiva e das manifestações subsindrômicas leves da depressão até os episódios depressivos psicóticos (MAPOTHER*, 1926).

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

A depressão é caracterizada por uma disseminada desregulação do humor e da atividade motora, assim como por alterações vegetativas, do ritmo circadiano, da cognição e do comportamento.

HUMOR DEPRESSIVO

É um estado emocional durável, caracterizado por tristeza, infelicidade, descontentamento, desencorajamento, desesperança e por um sentimento de vazio interior. Quando esses sentimentos são avaliados isoladamente, não podem ser diferenciados dos estados emocionais normalmente experimentados pelos indivíduos diante das adversidades da vida. Entretanto, a intensidade e a profundidade do humor depressivo é tão insuportável que o desejo de morrer é sentido como uma possibilidade confortadora. A tristeza e os sentimentos associados permeiam todos os domínios da vida pessoal e comprometem o desempenho social do indivíduo. O humor depressivo pode durar tanto, que passa a ser percebido como um estado afetivo inalterável. Ele pode ocorrer espontaneamente, mas, mesmo quando desencadeado por alguma circunstância de vida, desenvolve-se de forma autônoma, dissociado do acontecimento que o desencadeou, e resiste às tentativas feitas para mudá-lo (BECH, 1992; AKISKAL, 1995; DEL PORTO, 1999; DUBOVSKY & BUZAN, 1999; STEFANIS & STEFANIS, 1999).

ANEDONIA – PERDA DO INTERESSE:

São sintomas intimamente associados ao humor depressivo, variando de intensidade em sintonia com os sentimentos de tristeza. Às vezes, os pacientes não conseguem expressar suas emoções, nem mesmo seu próprio sofrimento psíquico. Tornam-se incapazes de experimentar prazer em seus passatempos e atividades prediletas (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Muitos dos interesses e afeições são freqüentemente

* MAPOTHER, E. *apud* CAETANO, D. – *Enquiries into the classification of affective disorders*. Cambridge, 1980. (Dissertação de PhD – University of Cambridge)

negligenciados e toda atividade social é sentida como tendo o peso de terríveis “obrigações” (DEL PORTO, 1999).

DISTÚRBIOS COGNITIVOS:

Dificuldade para concentrar-se, pensamentos negativos, baixa auto-estima, falta de esperança, auto-acusação, auto-depreciação, visão pessimista do mundo, comprometimento da memória e da aprendizagem, diminuição da atenção e pensamentos suicidas são algumas das alterações cognitivas mais comuns em pacientes portadores de depressão (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Decisões que anteriormente eram quase automáticas passam a exigir agora grandes esforços e o curso do pensamento pode estar lentificado (DEL PORTO, 1999). Pacientes gravemente deprimidos podem apresentar idéias delirantes, na maioria das vezes delírios de pecado, de hipocondria e de pobreza. Essas espécies de delírios são derivadas das quatro inseguranças básicas de todo ser humano: o medo de seu destino final, saúde, condição financeira, e relacionamentos interpessoais (SCHNEIDER, 1948; AKISKAL, 1995). Esses pensamentos delirantes serão denominados “congruentes com o humor” quando existir consonância entre o conteúdo delirante e o estado depressivo do humor, como nos delírios de culpa, de punição, de pobreza ou ruína e os niilistas. Quando os temas delirantes, aparentemente, não tem relação com o humor depressivo, como nos delírios de perseguição, de ser controlado, eles serão denominados “delírios incongruentes com o humor” (OMS, 1993 ; APA, 1995).

DISTÚRBIOS PSICOMOTORES

Incluem a agitação (hiperatividade) ou a lentificação (hipoatividade). A agitação acompanha-se de ansiedade, irritabilidade e inquietação; já o retardo psicomotor manifesta-se como lentificação dos movimentos corporais, pobreza da mímica facial, diminuição do tempo de reação a estímulos e do fluxo da fala (STEFANIS & STEFANIS, 1999). A presença do retardo psicomotor é atualmente considerada como um sintoma-chave da depressão e um fenômeno psicopatológico característico do tipo melancólico de depressão no DSM-IV e da depressão grave com sintomas somáticos na CID-10 (OMS, 1993; APA, 1995). O retardo psicomotor pode chegar a um extremo, onde há

incapacidade de movimentar-se, mutismo e intensa desmotivação, estado conhecido como estupor (AYD, 1995; DEL PORTO, 1999).

DISTÚRBIOS VEGETATIVOS:

Constituem a característica clínica mais biologicamente enraizada dos transtornos depressivos e são utilizados como indicadores confiáveis de gravidade (depressão grave com sintomas somáticos na CID-10 e melancolia no DSM-IV). Manifestam-se como distúrbios do apetite (anorexia e perda de peso ou bulimia e ganho de peso), do sono (insônia e/ou hipersonia), da sexualidade (diminuição do desejo sexual ou, em poucos casos, aumento), perda da vitalidade, da motivação, da energia e da capacidade de responder positivamente aos acontecimentos agradáveis. Distúrbios do ritmo circadiano são freqüentes, manifestam-se principalmente no padrão de sono, com o despertar precoce pela manhã (AKISKAL, 1995). São considerados traços característicos da melancolia (APA, 1995)

SINTOMAS DE ANSIEDADE:

São encontrados tão freqüentemente na depressão, que poderiam ser considerados como parte integrante do quadro clínico, principalmente entre os pacientes atendidos na rede primária de saúde (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Podem incluir ataques de pânico, medos mórbidos, pensamentos obsessivos, tensão marcante, sentimentos de irrealidade e idéias hipocondríacas (AKISKAL, 1995).

2.1. Subtipos Depressivos

A divisão dos transtornos depressivos em subtipos é realizada por meio de critérios basicamente quantitativos: pelo número, duração e conteúdo específico dos sintomas (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Os subtipos depressivos comentados a seguir são aqueles incluídos nos dois sistemas atuais de classificação (CID-10 e DSM-IV) e preenchem, em graus variáveis, os critérios de confiabilidade e validade habitualmente requisitados.

MELANCOLIA (DEPRESSÃO COM SINTOMAS SOMÁTICOS).

Vem sendo utilizado pelas atuais classificações para designar o subtipo anteriormente denominado “endógeno”, “vital”, “biológico”, “somático” ou “endogenomorfo” da depressão (DEL PORTO, 1999). Caracteriza-se principalmente pelo

retardo ou agitação psicomotora, insônia tardia (ou terminal), perda de peso e apetite, falta de reatividade a estímulos prazerosos, variação diurna do humor e diminuição da libido (OMS, 1993; APA, 1996). É considerado como o “protótipo” ou síndrome nuclear das depressões e parece constituir um grupo mais homogêneo, que responde melhor a tratamentos biológicos, e para o qual os fatores genéticos seriam os principais determinantes (DEL PORTO, 1999). Encontra-se fortemente associada com alguns marcadores neurobiológicos, como o teste de supressão de dexametasona e a diminuição da latência do sono de movimentos oculares rápidos (*REM-rapid eyes movement*) (AKISKAL, 1995).

DEPRESSÃO PSICÓTICA

As atuais classificações utilizam o termo “psicótico” apenas em sentido descritivo, ou seja, presença de delírios e/ou alucinações, congruentes ou incongruentes com o humor (OMS, 1993; APA, 1995). As alucinações que acompanham os estados depressivos, quando presentes, são em geral transitórias, pouco elaboradas e costumam ser coerentes com o humor depressivo: vozes que condenam o paciente, imprecizações do demônio, choro de defuntos, dentre outras (DEL PORTO, 1999).

DEPRESSÃO ATÍPICA

Os critérios específicos para a depressão atípica são basicamente a reversibilidade dos sintomas vegetativos (hipersonia, hiperfagia e ganho de peso), reatividade do humor, sensibilidade excessiva ao que é considerado como rejeição por parte de outras pessoas, sensação de fadiga acentuada e “peso” nos membros (DEL PORTO, 1999).

DEPRESSÃO SAZONAL

Especialmente no hemisfério norte, onde as estações do ano são bem definidas, verifica-se com clareza que algumas formas de depressão acentuam-se ou são precipitadas de acordo com um padrão sazonal: mais comumente as depressões desse tipo ocorrem no outono e no inverno (DEL PORTO, 1999). O DSM-IV inclui o “padrão sazonal” como um especificador do tipo de depressão estudada (APA, 1995).

DEPRESSÃO RECORRENTE BREVE

Subtipo de transtorno depressivo especificado pela CID-10, caracteriza-se pela presença de episódios depressivos que ocorrem uma vez por mês ao longo do último ano.

Cada episódio tem duração inferior a duas semanas (tipicamente 2-3 dias, com recuperação completa) e não está relacionado ao ciclo menstrual. Não tem sido possível esclarecer se o transtorno depressivo recorrente breve representa uma forma distinta dos transtornos depressivos, ou se é uma variante clínica dos transtornos depressivos recorrentes (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

3. CLASSIFICAÇÃO (CID-10 e DSM-IV)

Como mostrado na tabela 1, o DSM-IV e a CID-10 têm orientações bastante similares e, a despeito de suas diferenças de terminologia, podem ser intercambiáveis na prática clínica (OMS, 1993; APA, 1995). Os dois sistemas de classificação convergem nos seguintes princípios: (a) os transtornos depressivos, dispersos em classificações anteriores, estão agrupados sob um nome comum, significando uma entidade sindrômica unificada; (b) o termo “transtorno afetivo” é substituído pelo termo “transtorno de humor”, restringindo os limites da depressão e não abrigando-a sob o mesmo teto dos transtornos de ansiedade; (c) mantém-se a distinção entre transtorno bipolar e transtorno depressivo, mas abandona-se o termo “unipolar”; (d) os critérios diagnósticos são baseados em sintomas, sendo descritivos e não explanatórios; (e) a gravidade e a recorrência dos sintomas são usadas como critérios que permitem subtipificar e especificar os transtornos depressivos; (f) o limiar diagnóstico para o transtorno depressivo é determinado por uma constelação de sintomas essenciais e suplementares, que devem preencher os critérios de número e duração, para serem considerados uma entidade diagnóstica distinta (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

TABELA 1 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS NA CID-10 E NO DSM-IV

CID-10		DSM-IV	
F32	<i>Episódio depressivo (único)</i>	296.2X	<i>Transtorno depressivo maior, episódio único</i>
F32.0	Episódio depressivo leve		
	.00 Sem sintomas somáticos		
	.01 Com sintomas somáticos		Com características melancólicas
F32.1	Episódio depressivo moderado		
	.10 Sem sintomas somáticos		
	.11 Com sintomas somáticos		Com características melancólicas
F32.2	Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos		
F32.3	Episódio depressivo com sintomas psicóticos		
F32.8	Outros episódios depressivos		Com características catatônicas / atípicas
F32.9	Episódio depressivo, não especificado		.20 Não especificado
F33	<i>Transtorno depressivo recorrente</i>	296.3X	<i>Transtorno depressivo maior, recorrente</i>
F33.0	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual leve		
	.00 Sem sintomas somáticos		
	.01 Com sintomas somáticos		Com características melancólicas
F33.1	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado		
	.10 Sem sintomas somáticos		
	.11 Com sintomas somáticos		Com características melancólicas
F33.2	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos		
F33.3	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos		
F33.4	Transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão		
F33.8	Outros transtorno depressivo recorrente		Com características catatônicas / atípicas
F33.9	Transtorno depressivo recorrente, não especificado		.30 Não especificado

OMS, 1993; APA, 1995

O protótipo da síndrome depressiva é o *episódio depressivo* na CID-10 e o correspondente *episódio depressivo maior* no DSM-IV (OMS, 1993; APA, 1995). Ambos são especificados de acordo com sua gravidade (leve, moderada, grave) e curso (único ou recorrente) (OMS, 1993; APA, 1995). Tanto a CID-10, como o DSM-IV, compartilham duas características fundamentais para a identificação dos episódios depressivos: (a) um número mínimo de sintomas típicos e associados; (b) presença dos sintomas pelo tempo mínimo de duas semanas. No DSM-IV, mas não na CID-10, o comprometimento de áreas

importantes do funcionamento é também levado em consideração (APA, 1995). Os critérios diagnósticos para o *episódio depressivo* estão listados na tabela 2, enquanto os do DSM-IV estão na tabela 3.

TABELA 2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO (CID-10)

Em episódios depressivos típicos, de todas as três variedades descritas abaixo [leve (F32.0), moderado (F32.1) e grave (F32.2 e F32.3)], o indivíduo usualmente sofre de humor deprimido, perda de interesse e prazer e energia reduzida levando a uma fadigabilidade aumentada e atividade diminuída. Cansaço marcante após esforços apenas leves é comum. Outros sintomas comuns são:

- (a) concentração e atenção reduzidas;
- (b) auto-estima e autoconfiança reduzidas;
- (c) idéias de culpa e inutilidade (mesmo em um tipo leve de episódio);
- (d) visões desoladas e pessimistas do futuro;
- (e) idéias ou atos autolesivos ou suicídio;
- (f) sono perturbado;
- (g) apetite diminuído.

TABELA 3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (DSM-IV)

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

- 1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável
- 2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)
- 3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados
- 4) insônia ou hipersonia quase todos os dias
- 5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)
- 6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias
- 7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)
- 8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)
- 9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio

B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).

E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Os sintomas típicos do episódio depressivo/depressão maior são o humor depressivo e a falta de interesse, prazer e energia. Encontram-se combinados com os sintomas adicionais de muitas maneiras. Cada uma delas determina o quadro clínico do episódio depressivo em um determinado indivíduo. Os sintomas podem não ser estáveis durante o episódio e suas mudanças ao longo do tempo caracterizariam a apresentação sintomatológica polimórfica de cada paciente em particular (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

Não existe nenhum sintoma patognomônico capaz de identificar o episódio depressivo/depressão maior e permitir sua classificação de forma precisa. Entretanto os sintomas listados nas Tabelas 2 e 3 são considerados sintomas cardinais que, presentes em determinado número e duração, possibilitam um diagnóstico válido e confiável para o episódio depressivo/depressão maior, como uma síndrome psicopatológica distinta (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

3.1 - Críticas ao conceito de “transtorno depressivo maior”

Segundo DEL PORTO (1999), o conceito de depressão maior, como aparece no DSM-IV, é excessivamente abrangente e, por isso mesmo, pouco preciso. Tal conceito abarcaria uma gama muito heterogênea de condições que vão desde as fronteiras da normalidade (reações de luto ou tristeza normal) até aquelas formas mais graves de depressão, para as quais provavelmente concorrem fatores mais biológicos. Um conceito tão amplo não contribui para que se testem hipóteses sobre a etiologia das depressões ou respostas a tratamentos, nem serve, tampouco, para auxiliar na decisão de se medicar ou não a pessoa que preencha tais critérios (DEL PORTO, 1999).

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4.1 Diagnóstico diferencial com tristeza normal e outros transtornos psiquiátricos.

TRISTEZA NORMAL:

É a resposta emocional normal quando os indivíduos defrontam-se com perdas, rejeições ou com as adversidades da vida. Podem surgir sentimentos de desapontamento, infelicidade, desânimo, pessimismo, desencorajamento e, mesmo, desespero. Essas respostas emocionais são consideradas psicologicamente normais, dentro do contexto

descrito (AKISKAL, 1995, STEFANIS & STEFANIS, 1999). Entretanto, como diferenciar essas emoções normais das alterações de humor clinicamente significativas de um paciente com depressão? Em relação à psicopatologia, a abordagem dimensional considera o humor normal e o depressivo como variações de intensidade e de duração, ao invés de condições qualitativamente diferentes, distintamente delineadas (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Essa posição reflete-se nos critérios operacionais para os transtornos depressivos, tanto na CID-10 como no DSM-IV, que exigem uma intensidade (medida pelo número e gravidade dos sinais e sintomas), e uma duração mínima dos sintomas, para diferenciar um episódio depressivo das reações de ajustamento a situações de vida (AKISKAL, 1995). Além disso, existem outras características psicopatológicas próprias, que permitem a distinção entre o humor depressivo e a tristeza normal. Habitualmente, o humor depressivo: (a) pode não estar associado a um acontecimento adverso real e, se existirem perdas, elas podem ser exageradas, antecipadas ou imaginárias; (b) é extremamente doloroso, persistente e disseminado, resistindo a todas as tentativas de encorajamento e persuasão; (c) encontra-se comumente associado a auto-desvalorização, baixa auto-estima, sentimentos de culpa e desejos de morte; (d) pode envolver, nos casos mais graves, sintomas vegetativos e ideação delirante e (e) está ligado a distúrbios do ritmo circadiano e a alterações hormonais (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

LUTO

É considerado uma reação psicológica normal à perda de um ente amado e envolve um número de sintomas que também são experimentados pelos pacientes portadores de depressão. O que diferencia o estado de luto de um episódio depressivo são o número (poucos) e a gravidade (leve) dos sintomas, assim como a duração dos mesmos no luto (os sintomas declinam em torno do segundo mês e remitem antes dos seis meses).

ANSIEDADE E PÂNICO

Sintomas de ansiedade – com a inclusão dos ataques de pânico – são comuns durante os transtornos depressivos e a depressão é um complicador comum dos estados de ansiedade. O despertar precoce, o retardo psicomotor, a auto-reprovação, desesperança e a ideação suicida são os mais fortes marcadores clínicos da depressão no diagnóstico diferencial; além disso, os estados ansiosos aparecem mais tardiamente que os transtornos

depressivos (AKISKAL, 1995). Entretanto, a diferenciação psicopatológica entre ansiedade e estados depressivos não pode ser considerada uma questão resolvida, já que algumas formas de depressão podem compartilhar uma disposição comum com os transtornos de ansiedade (AKISKAL, 1995).

ESQUIZOFRENIA

Nos transtornos depressivos graves, o afeto pode parecer embotado, porém não ocorre fragmentação do pensamento (AKISKAL, 1995). Sintomas depressivos podem ser percebidos na fase que antecede ou se segue ao período psicótico agudo da esquizofrenia; nesses casos, são considerados como sintomas prodrômicos da esquizofrenia, parte do processo psicótico ou relacionados aos efeitos da medicação antipsicótica (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

TRANSTORNOS DE SOMATIZAÇÃO

Todos os tipos de sintomas somáticos (físicos) listados na CID-10 e no DSM-IV como transtorno de somatização, transtorno somatoforme, transtorno somatoforme indiferenciado e transtorno hipocondríaco apresentam uma forte associação, tanto com depressão, quanto com ansiedade. A presença do humor depressivo pode ser mascarada pelo paciente somatizador (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

ALCOOLISMO

Observou-se uma frequência de depressão secundária em usuários de bebidas alcoólicas internados, que variava entre 8% e 53% em diferentes estudos, com diferentes procedimentos de avaliação, em diferentes amostragens de pacientes (STEFANIS & STEFANIS, 1999). A alta comorbidade entre esses transtornos não pode ser explicada como mera chance de ocorrência de dois distúrbios prevalentes e, segundo AKISKAL (1995), o transtorno depressivo deveria ser o diagnóstico primário se marcantes manifestações afetivas persistissem por dois meses além do período de desintoxicação.

ABUSO / DEPENDÊNCIA DE DROGAS

Sintomas de ansiedade e depressão aparecem frequentemente durante as fases de intoxicação e abstinência na dependência de drogas e, nessas ocasiões, são considerados parte do chamado “transtorno induzido por abuso de substâncias” (com predomínio de sintomas ansiosos e depressivos). Entretanto, sintomas que preenchem todos os critérios

para o transtorno depressivo são encontrados em pacientes dependentes de drogas, quando eles estão livres dos efeitos da droga e de seus sintomas de abstinência (STEFANIS & STEFANIS, 1999). No entanto, permanece em aberto a questão sobre qual das duas condições precederia a outra e poderia ter influência causal sobre a mesma. Estudos clínicos e epidemiológicos (ROSS et al., 1988; KOKKEVI & STEFANIS, 1995) mostraram que existe uma mesma distribuição de transtornos depressivos antes e após o início do uso de drogas. Esses achados dão credibilidade à hipótese de que, numa percentagem de drogadictos, o uso de drogas é considerado parte de seu comportamento de se automedicar para combater a depressão (STEFANIS & STEFANIS, 1999).

TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO

Um dos transtornos de ajustamento cursa com humor depressivo, caracterizado pelo desenvolvimento de uma resposta emocional ou comportamental a um estresse psicológico identificado, e associado à presença de sintomas depressivos (crises de choro, desesperança e sofrimento emocional) (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Essa resposta é considerada adaptativa, em um sentido evolucionário, por permitir uma retirada emocional que preserva as próprias energias ou sinaliza a necessidade de ajuda (AKISKAL, 1999). Para ser considerado como transtorno de ajustamento, os sintomas devem surgir até três meses depois do estressor psicossocial (APA, 1995).

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

As características diferenciadoras desta condição são a resposta emocional intensa e/ou prolongada a uma situação ou evento de natureza excepcionalmente ameaçador ou catastrófico. Os sintomas devem ocorrer dentro dos seis meses pós evento estressor. Tipicamente, incluem hipervigilância, os episódios em que o indivíduo revive o episódio traumático (*flashback*), indiferença afetiva, entorpecimento emocional, comportamentos mal-adaptados e abuso de álcool e drogas (OMS, 1993; APA, 1995).

TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

Segundo AKISKAL (1995), a personalidade desajustada ocorre frequentemente “pós transtorno de humor” e origina-se das distorções e conflitos que os transtornos de humor provocam na vida do paciente. O mais problemático dos diagnósticos, dentre os transtornos de personalidade, usados na diferenciação com o transtorno de humor, é o

transtorno de personalidade borderline, usualmente aplicado a adolescentes e adultos jovens. A sobreposição entre esses dois transtornos é tão extensa, que pode ser considerada pura redundância diagnosticar como personalidade borderline uma pessoa com transtorno de humor (AKISKAL, 1995).

4.2 - Diagnóstico diferencial entre depressão e doenças clínicas.

As taxas de prevalência de sintomas depressivos entre pacientes portadores de uma doença clínica atingem 30% (CAVANAUGH, 1995), enquanto na rede de atenção primária a taxa de prevalência média dos transtornos depressivos pode variar de 5-10% (KATON et al., 1992) até 25% (SCHULBERG et al., 1995). Pode ser difícil distinguir uma depressão primária de uma secundária. Essa última ocorre durante ou como consequência a uma doença clínica, ou como efeito colateral de vários medicamentos utilizados (KENDELL, 1988). Habitualmente, quando há uma doença clínica subjacente, ou concomitante à depressão, esta apresentará um início agudo, sintomatologia atípica para depressão, refratariedade a tratamentos antidepressivos prévios e terá achados laboratoriais positivos e consistentes com um transtorno clínico não-depressivo (STEFANIS & STEFANIS, 1999). Muitos dos medicamentos, comumente prescritos na clínica médica geral, têm efeito depressogênico, isto é, podem induzir um quadro depressivo (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

A tabela 4 apresenta as condições médicas e os medicamentos mais comumente associados com a depressão.

TABELA 4 DOENÇAS FÍSICAS E FATORES FARMACOLÓGICOS ASSOCIADOS COM O INÍCIO DA DEPRESSÃO

AGENTES FARMACOLÓGICOS	<p>Contraceptivos orais Corticosteróides Reserpina, α-metildopa Inseticidas anticolinesterásicos Abstinência de anfetamina e cocaína Abstinência de álcool, benzodiazepinas e sedativos Cimetidina, indometacina Antipsicóticos fenotiazínicos Tálio, mercúrio Cicloserina Vincristina, vinblastina</p>
ENDÓCRINAS	<p>Hipo e hipertireoidismo Hiperparatireoidismo Hipopituitarismo Doença de Addison Doença de Cushing Diabete mellitus</p>
INFECIOSAS	<p>Sífilis terciária Toxoplasmose Influenza, pneumonia viral Hepatite viral Mononucleose infecciosa AIDS Tuberculose</p>
COLÁGENO	<p>Artrite Reumatóide Lupus eritematoso</p>
NUTRICIONAIS	<p>Pelagra Anemia Perniciosa</p>
NEUROLÓGICAS	<p>Esclerose múltipla Doença de Parkinson Traumatismos cranianos Crises parciais complexas Apnéia do sono Tumores cerebrais Transtornos cerebrovasculares Doença de Alzheimer</p>
NEOPLÁSICAS	<p>Tumores abdominais malignos Carcinomatose disseminada</p>

ADAPTADA DE AKISKAL (1995), "COMPREHENSIVE TEXTBOOK OF PSYCHIATRY".

5. EPIDEMIOLOGIA

BLAZER (1995) relatou que a incidência (número de casos novos que surgem em uma população em risco de adoecer em um determinado período de tempo) anual de depressão maior, encontrada no Estudo da Área de Captação Epidemiológica do National Institute of Mental Health (ECA-NIMH), foi de 1,59%.

LIMA (1999) citou uma pesquisa, realizada na Suécia, que mostrou uma incidência anual de depressão de 0,43% em homens e 0,76% em mulheres. Essa mesma pesquisa reportou que, até a idade de 70 anos, a probabilidade acumulativa de um primeiro episódio de depressão foi de 27% para homens e 45% para mulheres, taxas que colocam a depressão como um dos mais importantes problemas de saúde pública.

O Estudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidade Psiquiátrica (ALMEIDA-FILHO et al., 1992) utilizou os critérios diagnósticos do DSM-III e obteve estimativas de prevalência de transtornos mentais em três grandes centros urbanos brasileiros: Brasília, São Paulo e Porto Alegre. A demanda potencial estimada (prevalência de casos potencialmente necessitados de assistência) da depressão (incluindo a distímia) foi de 2,8% em Brasília, 1,9% em São Paulo e 10,2% em Porto Alegre. As diferenças regionais observadas, em relação à prevalência, provavelmente foram causadas por problemas metodológicos do estudo: equipes com formações diferentes na utilização do instrumento de detecção de casos na fase de triagem e dificuldades na seleção da amostra em São Paulo.

Os fatores demográficos que têm sido associados à depressão, em pesquisas populacionais, são relativos a sexo, idade e raça (LIMA, 1999). Em relação ao sexo, as mulheres apresentam cerca de duas vezes mais depressão do que os homens; a idade de início dos transtornos depressivos situa-se entre 20 e 40 anos, mas a depressão também pode ocorrer na infância; quanto à raça, no ECA não foram encontradas diferenças (LIMA, 1999). Esta não é a opinião de BLAZER (1995), que, ao analisar os dados do ECA, sugeriu que o transtorno depressivo maior poderia ser menos comum entre negros do que entre brancos e hispânicos.

Em relação aos fatores sócioeconômicos, LIMA (1999) comentou que vários estudos populacionais sugerem que as pessoas com baixa escolaridade e renda apresentaram maior prevalência de transtornos depressivos. Esse mesmo autor referiu que a depressão parece ser mais freqüente entre pessoas divorciadas ou separadas, do que entre solteiros e casados; viuvez recente está associada à alta ocorrência de depressão.

6. ETIOLOGIA

6.1. Fatores hereditários.

As pesquisas, que investigam as causas dos transtornos depressivos freqüentemente são incompletas e apresentam resultados contraditórios porque nem todas as características relevantes do transtorno são incluídas e consideradas em cada estudo (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

Ao se interpretar os estudos sobre os fatores etiológicos da depressão, é preciso estar ciente de que é improvável a existência de uma única causa. Não existem evidências para se afirmar que fatores inatos poderiam, por si só, causar um transtorno depressivo; tais fatores interagem com outras influências ambientais e da experiência pessoal de cada indivíduo, para levar a uma depressão clínica (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

Os estudos de família têm repetidamente demonstrado que os transtornos de humor em geral, e a depressão em particular, possuem um padrão familiar (TSUANG & FARAONE, 1996). Entretanto, de acordo com DUBOVSKY & BUZAN (1999), os dados de agregação familiar dos transtornos de humor não são provas de uma transmissão genética. Ainda segundo esses autores, em estudos de família, parentes em primeiro grau de pacientes portadores de depressão unipolar têm uma taxa de risco de 5,5% a 28,4% para a enfermidade.

Outra forma de investigação da genética dos transtornos depressivos é o estudo das diferenças de concordância entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ). Quando a taxa de concordância para um determinado controle é maior nos gêmeos MZ que nos DZ, isto indica que a influência genética deve ser considerada (TSUANG & FARAONE, 1996). Esses autores encontraram uma taxa de concordância, para depressão unipolar, de 0,5 em gêmeos MZ e 0,2 em DZ. Como as taxas de concordância nos estudos com gêmeos MZ são menores que 100%, qualquer fator genético que esteja presente deverá interagir com alguma influência ambiental, para criar-se o risco de desenvolvimento do transtorno depressivo (TSUANG & FARAONE, 1996). Revisões de estudos com gêmeos sugeriram que de 21% a 45% da variação no risco para transtornos depressivos pode ser atribuída a fatores genéticos e 55% a 75% dessa variação é de responsabilidade dos fatores ambientais (KENDLER et al., 1992).

Estudos com adotivos sugeriram que os fatores genéticos são os mais importantes na determinação da transmissão da depressão unipolar, mas que os mecanismos ambientais também desempenham um papel relevante. Entretanto, ainda não está claro se o modo de transmissão da maioria dos transtornos de humor envolve um único gene ou é poligênico; além disso, a penetrância incompleta e a expressividade variável parecem ser a regra (TSUANG & FARAONE, 1996).

6.2 - Fatores biológicos.

As teorias que procuravam ligar as alterações do humor às disfunções fisiológicas surgiram na Grécia, quando Hipócrates (460-377 a.C.) propôs a primeira classificação empírico-racional dos transtornos mentais. Ele postulou que o estado de humor dependia de um equilíbrio entre os quatro humores corporais: sangue, fleuma, bile amarela e bile preta, encontrados no coração, no sangue, no fígado e no baço, respectivamente. Cunhou o termo “melancolia” e propôs que a mesma seria causada por um excesso de bile negra no baço (LEWIS, 1967). Métodos modernos de investigação têm tornado possível o estudo dos “humores” e “juízos melancólicos” por meio de técnicas que permitem a avaliação dos ritmos circadianos, a compreensão da neuroanatomia funcional, dos neurotransmissores, dos receptores e dos mensageiros intracelulares (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

RITMOS BIOLÓGICOS: o núcleo supraquiasmático do hipotálamo é o responsável pela manutenção dos ritmos biológicos e neuroendócrinos, constituindo-se no principal marca-passos biológico em mamíferos (GUIMARÃES, 1997). Na depressão, ocorre uma variação diurna e os episódios depressivos parecem seguir um padrão mensal ou sazonal de recorrência. Avanços de fase têm sido percebidos na latência do sono, sono REM, temperatura, nos ritmos hormonais (ACTH, cortisol e melatonina e de neurotransmissão, incluindo aqueles relacionados à concentração de cortisol, serotonina, dopamina e noradrenalina (CHECKLEY, 1992). As observações desses ritmos biológicos têm levantado a hipótese de causas cronobiológicas para os transtornos de humor. Uma dessas hipóteses é a de que as alterações do humor nos transtornos depressivos são relacionadas ao avanço de fase, ou, no mínimo, desregulação do oscilador forte – *strong oscillator* (que controla os ritmos da temperatura corporal, sono REM, cortisol plasmático e

melatonina) em relação ao oscilador fraco-*weak oscillator* (que controla o ciclo vigília-sono e o ciclo repouso-atividade) (TEICHER et al., 1997). Na depressão, a perda da previsibilidade dos ritmos circadianos – com redução da amplitude dos ritmos da temperatura corporal, noradrenalina, cortisol e melatonina – poderia sugerir um comprometimento intrínseco desses ritmos, ao invés de um distúrbio primário do núcleo supraquiasmático (CHECKLEY, 1992).

FATORES NEUROANATÔMICOS: segundo SOARES & MANN (1997), lesões do córtex frontal anterior esquerdo e de áreas subcorticais podem causar depressão secundária. É possível que alterações sutis na estrutura ou na função de áreas do cérebro, que participem da regulação do humor, poderiam contribuir para o surgimento da depressão primária. Essas relevantes áreas cerebrais incluem o córtex pré-frontal; estruturas subcorticais, tais como os gânglios da base, o tálamo e o hipotálamo; o tronco cerebral e estruturas da substância branca que conectam as outras estruturas citadas entre si e com o córtex cerebral (circuito límbico-talâmico-cortical e o circuito límbico-estriado-pálido-talâmico-cortical). De acordo com esses dois autores, anormalidades nessas áreas, que poderiam contribuir para o aparecimento de sintomas depressivos, incluiriam o desenvolvimento cerebral anormal, lesões vasculares, envelhecimento e doenças degenerativas.

AMINAS BIOGÊNICAS: Há mais de 30 anos a teoria predominante para explicar a base biológica da depressão tem sido a “hipótese monoaminérgica”. Essa hipótese, proposta por SCHILDKRAUT em 1965, considerava que monoaminas como a serotonina e a noradrenalina estavam diminuídas na depressão e que a ação dos antidepressivos relacionava-se ao aumento da disponibilidade sináptica dessas monoaminas. Pesquisas posteriores não confirmaram esta proposição, chamada de “hipótese da depleção monoaminérgica” (SALOMON et al., 1997). As aminas biologicamente ativas (biogênicas) são neurotransmissores nos sistemas cerebrais que se originam a partir do tronco cerebral e se projetam para muitas áreas do cérebro, incluindo o sistema límbico. O sistema límbico é constituído por um grupo de áreas corticais e subcorticais que têm uma participação significativa na regulação das emoções (NEMEROFF, 1998). Esses sistemas modulam a atividade basal de múltiplos sistemas neuronais e o funcionamento anormal

das aminas biogênicas é considerado como uma das possíveis causas dos transtornos de humor (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

- *Noradrenalina*: a hipótese catecolaminérgica da depressão propõe que algumas formas de depressão estão associadas com uma deficiência da atividade catecolaminérgica (particularmente da noradrenalina) nos receptores adrenérgicos do cérebro (NATHAN et al., 1995). Alguns estudos sugerem que haja deficiência de metabólitos da noradrenalina em alguns pacientes com depressão, mas isso não tem sido observado de maneira uniforme (STAHL, 1997). Já SIEVER & DAVIS (1985) sugeriram que a depressão não estaria associada com a atividade noradrenérgica aumentada ou diminuída, mas sim com uma resposta irregular e inadequada dos sistemas noradrenérgicos de resposta ao estresse.
- *Serotonina*: os neurônios que utilizam a serotonina como neurotransmissor originam-se no núcleo da rafe, situado no tronco cerebral, e projetam-se ao longo de todo o cérebro. As interações e conexões desses neurônios tornam possível a interação da serotonina com outras aminas biogênicas e contribuem para a regulação de muitas funções psicobiológicas que se encontram perturbadas nos transtornos do humor (DUBOVSKY & BUZAN, 1999). Entre as funções mediadas pela serotonina, incluem-se o humor, a ansiedade, o despertar, a vigilância, a irritabilidade, o pensamento, a cognição, o apetite, a agressão, os ritmos circadianos e sazonais, a nocicepção e as funções neuroendócrinas (LEONARD, 1992). Segundo NATHAN et al. (1995) vários mostraram concentrações mais baixas de ácido-5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA, o principal metabólito da serotonina) no líquido de pacientes portadores de depressão do que no dos controles. As plaquetas humanas concentram o 5-HT plasmático, com o auxílio do transportador de serotonina, de maneira similar àquela observada no cérebro e podem servir como um modelo do funcionamento dos neurônios serotoninérgicos. Uma redução do número dos sítios de ligação do transportador de serotonina nas plaquetas tem sido relatado por vários grupos de pesquisa. LEONARD (1994) propõe que isto

representaria uma hipofunção do transportador celular de serotonina, resultando em uma diminuição do armazenamento desse neurotransmissor. A transmissão serotoninérgica é mediada, no mínimo, por sete subtipos principais de receptores serotoninérgicos, com uma sobreposição de funções e diferentes mecanismos de sinalização entre eles (DUBOVSKY & BUZAN, 1999). O receptor 5-HT₂ – que media funções como humor, ansiedade, agressão e tônus vasomotor – tem sido associado à depressão (DUBOVSKY, 1994; STAHL, 1997; NATHAN et al., 1995).

- *Dopamina*: o aumento da atividade dopaminérgica também pode desempenhar um papel na patogênese da depressão psicótica. Pacientes com este subtipo de depressão, apresentariam níveis séricos reduzidos da enzima dopamina-β-hidroxilase, aumento da atividade dopaminérgica (NATHAN et al., 1995). Como o comportamento dirigido a objetivos é mediado pela dopamina, uma atividade reduzida dos sistemas dopaminérgicos poderia estar relacionada a uma diminuição do ânimo e da motivação nos quadros depressivos (GUITARÃES, 1997).
- *GABA*: é o principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central (DUBOVSKY & BUZAN, 1999). A diminuição dos níveis de GABA no liquor tem sido relatado nos transtornos depressivos (LEONARD, 1994). É possível que uma redução na atividade dos sistemas GABAérgicos possa desempenhar um papel na depressão por meio da regulação das respostas dos receptores às catecolaminas (NATHAN et al., 1995).
- *Acetilcolina*: como a acetilcolina é um neurotransmissor que atua nos sistemas periventriculares - estruturas que mediam os comportamentos de retraimento e punição – a hiperatividade colinérgica poderia exacerbar esses comportamentos e contribuir para a depressão (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

HIPÓTESE DOS RECEPTORES MONOAMINÉRGICOS: Esta teoria postula que uma anormalidade nos receptores das monoaminas origina a depressão. Tal distúrbio nos

receptores poderia ser causado pela depleção das monoaminas, que provocaria um estado de *up-regulation* (aumento da densidade e da sensibilidade) compensatório dos receptores pós-sinápticos. O tratamento com antidepressivos tem sido associado a uma diminuição do número e dessensibilização (*down-regulation*) desses receptores (STAHL, 1997; NATHAN et al., 1995).

Interação entre os sistemas de neurotransmissão

As primeiras tentativas para compreender o papel dos neurotransmissores e seus receptores indicavam que algumas depressões eram caracterizadas por uma deficiência funcional de noradrenalina, enquanto outros tipos de transtornos depressivos encontravam-se associados a anormalidades no sistema serotoninérgico. Essas hipóteses tradicionais de alterações da neurotransmissão ignoravam as evidências de anormalidades em outros sistemas de neurotransmissores nos transtornos depressivos. Desta forma, torna-se impossível entender os relatos de disfunções dos neurotransmissores nos transtornos depressivos, sem considerar que todos neurotransmissores e receptores estudados interagem e influenciam-se uns aos outros. A maioria das funções cerebrais constituem o resultado da ação convergente de muitos diferentes neurotransmissores (DUBOVSKY & BUZAN, 1999). Tais interações tornam improvável que a patofisiologia dos transtornos de humor possa estar ligada a um único neurotransmissor. Ao invés disso, os diferentes aspectos da disfunção psicobiológica nesses transtornos poderiam estar relacionados a tipos distintos de disfunções dos neurotransmissores (NATHAN et al., 1995; GUIMARÃES, 1997; STAHL, 1998).

Conclui-se que, apesar dos múltiplos problemas existentes com a hipótese aminérgica da depressão, alguns pontos devem ser levados em consideração:

- A depressão pode estar associada ao comprometimento de qualquer uma das principais monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina);
- A atividade das monoaminas pode ser alterada de várias maneiras, incluindo deficiências na síntese, no armazenamento, na degradação e na função dos neuroreceptores;
- A depressão pode ser causada por substâncias que bloqueiam a síntese ou depletam o suprimento de monoaminas e;

- Medicamentos que reduzem os sintomas depressivos, incrementam a função monoaminérgica.

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS: o aumento dos níveis do hormônio fator liberador de corticotropina (CRF) – principal regulador da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal - tem sido relatado em pacientes portadores de depressão e resulta numa exacerbação da atividade das glândulas adrenais (HEDAYA, 1996). As alterações neuroendócrinas ligadas à depressão poderiam ser primárias ou biologicamente induzidas. Eventos psicológicos, que agem como precipitadores da depressão clínica, poderiam induzir ou iniciar um desequilíbrio neuroquímico em indivíduos vulneráveis. Em animais, estudos envolvendo situações de separação e frustração produziram profundas mudanças no “turn-over” das aminas biogênicas e na sensibilidade dos receptores pós-sinápticos. Foi proposto um modelo de resposta ao estresse, no qual indivíduos geneticamente vulneráveis, quando expostos a estressores ambientais, poderiam apresentar perturbações do equilíbrio da neurotransmissão límbico-diencefálica (AKISKAL, 1995).

6.3 - Fatores psicológicos

REAÇÃO ANORMAL A PERDAS: na maioria dos estudos de comparação entre pacientes portadores de depressão e controles normais, a morte de um dos pais na infância esteve positivamente associada com o aparecimento de depressão na vida adulta (DUBOVSKY & BUZAN, 1999). A influência de experiências de separação precoce em crianças foi estudada por BOWLBY (1980), que demonstrou a possibilidade de se produzir uma síndrome depressiva, que predisporia ao posterior surgimento de um transtorno depressivo. Esse também tem sido associado temporalmente a perdas, separações e decepções recentes (BEMPORAD, 1988; PAYKEL & COOPER, 1992).

TEORIAS PSICANALÍTICAS: ABRAHAM (1911) postulou que a depressão era a manifestação da agressão voltada contra o *self*, em pacientes que eram incapazes de expressar raiva em relação a pessoas que amavam ou de quem dependiam. Posteriormente, FREUD (1917) apontou para o fato de que, tanto o luto como a depressão são reações a perdas, mas que os sintomas depressivos incluíam culpa e rebaixamento da auto-estima. Ele acreditava que o processo de luto transformava-se em depressão devido aos sentimentos ambivalentes dirigidos ao objeto perdido e à conseqüente

impossibilidade de tolerar o sentimento de ódio contido na ambivalência. A partir daí, ocorreria um ataque inconsciente contra a imagem internalizada do objeto perdido, que iria determinar a perda da auto-estima, pela identificação com o mesmo objeto. KLEIN (1940) vinculou a depressão ao seu conceito de posição depressiva, que seria reativada em estados melancólicos. Segundo essa autora, os pacientes depressivos estariam preocupados com a destruição dos objetos bons dentro de si mesmos, em virtude de sua própria voracidade ou destrutividade. Em consequência dessa destruição, sentir-se-iam perseguidos pelos objetos mais odiados que permanecem BIBRING* (1953) via a depressão como originando-se da tensão entre ideais e realidade, onde três aspirações narcisistas altamente valorizadas – ser digno e amado, ser forte ou superior, e ser bom e amoroso – são erigidas a padrões de conduta. Quando o indivíduo acredita não estar à altura desses padrões, ocorre a depressão. BIBRING acreditava que qualquer frustração ou ferida redutora da auto-estima poderia precipitar uma depressão clínica.

TEORIA INTERPESSOAL DA DEPRESSÃO: como em outras hipóteses psicodinâmicas, a depressão seria uma resposta à perda ou ameaça de perda, relacionada a algum dos quatro componentes básicos dos relacionamentos interpessoais: o luto não resolvido; disputas entre parceiros e membros da família, sobre papéis e responsabilidades no relacionamento; mudanças de papéis e déficits das habilidades sociais para manter um relacionamento (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

TEORIA COGNITIVA: segundo SHINOHARA (1995), o modelo cognitivo da depressão propõe três conceitos específicos para explicar o substrato psicológico desse distúrbio: *a tríade cognitiva, os esquemas e o erro cognitivo.*

A *tríade cognitiva* consiste em três padrões cognitivos que fazem com que o indivíduo veja o seu futuro e as suas experiências de forma negativa. Nessa situação, ele (a) vê a si mesmo como inadequado, incapaz e fracassado, (b) interpreta suas experiências de forma negativa e (c) tem uma visão pessimista do futuro.

* BIBRING, E., *apud* GABBARD, G. Transtornos afetivos. In: GABBARD, G. **Psiquiatria psicodinâmica na prática clínica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. Cap. 8, p. 133-148

O termo “*esquema*” designa os padrões cognitivos estáveis, que são ativados em determinadas circunstâncias, para caracterizar e avaliar as experiências. O paradigma do indivíduo com depressão produz uma visão distorcida dele mesmo e do mundo.

Os *erros cognitivos* consistem de distorções negativas e pessimistas da realidade, que fazem com que predominem os pensamentos dominados por temas de fracasso, dificuldades em transpor obstáculos, sensação de impotência e sofrimento permanente.

DESAMPARO APREENDIDO: é um conceito derivado da teoria cognitiva e assemelha-se ao comportamento passivo e de retraimento observado na depressão (AKISKAL, 1995). Foi proposto por SELIGMAN em 1975, após considerar que eventos extremamente dolorosos, incontroláveis e dos quais o indivíduo não poderia escapar, levariam a um comportamento de desistência e impotência; a uma crença de que o indivíduo não poderia ajudar a si mesmo ou fazer algo capaz de modificar a situação (HEDAYA, 1998). A partir de então, esse modelo de desamparo aprendido, desenvolvido a partir de uma situação específica, poderia generalizar-se para todas as outras, o que resultaria em um comportamento e em um modelo cognitivo depressivo (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

TEORIAS COMPORTAMENTAIS: o modelo de reforçamento comportamental sustenta que a depressão é causada por reforçadores positivos insuficientes ou inadequados para os comportamentos não-depressivos, o que leva a déficits no comportamento social adaptativo, tais como assertividade, resposta positiva a desafios, procura de reforços significativos, como afeição, cuidados e atenção (LETTNER & RANGÉ, 1987). Sentimentos de desamparo, expressão de sofrimento, queixas físicas e outros comportamentos considerados depressivos acabariam sendo reforçados, especialmente se as pessoas significativas dessem mais atenção às dificuldades do indivíduo do que às suas capacidades. As perdas, além de significarem uma ruptura em uma ligação que envolve o sentimento de apego, eliminariam o principal reforço social e resultariam em comportamentos depressivos, se o paciente não tivesse desenvolvido um repertório adequado de comportamentos adaptativos ou não dispusesse de outras fontes de reforços (DUBOVSKY & BUZAN, 1999).

7. CURSO

O primeiro episódio de depressão maior ocorre, em média, entre 23,8 e 34,8 anos

de idade (WEISSMAN et al., 1996). Após o episódio inicial de um transtorno depressivo, cerca de 25% dos pacientes desenvolvem um curso crônico ou intermitente. Quando a duração do episódio depressivo situa-se entre três a seis meses, 50% dos pacientes têm chance de se recuperar completamente; no entanto, se o episódio depressivo perdurar por dois anos ou mais, esta chance se reduz para meros 5% (KELLER et al., 1996).

Estudos prospectivos (FAVA & DAVIDSON, 1996; MUELLER & LEON, 1996; KELLER et al., 1996), que acompanharam pacientes portadores de depressão durante um período que variou de 2 a 20 anos de seguimento, reportaram que 5% a 27% dos pacientes com transtorno depressivo maior permaneceram cronicamente enfermos.

O *National Institute of Mental Health Collaborative Program on the Psychobiology of Depression-Clinical Studies* é um estudo prospectivo naturalístico de uma amostra de pacientes que procuraram tratamento por um transtorno afetivo, em cinco centros universitários dos EUA, entre 1978 e 1981. MUELLER et al. (1999) relataram os resultados de quinze anos de seguimento de 380 pacientes que se recuperaram de um episódio de depressão maior. Segundo relato desses autores, 85% desses pacientes apresentaram recorrência dos sintomas depressivos e desses, 58% haviam estado assintomáticos por mais de 5 anos. O tempo médio para que esses pacientes tivessem uma recorrência da depressão foi de 132 semanas. Os fatores de risco relacionados por esse estudo foram: sexo feminino, existência de episódios depressivos anteriores, estado civil solteiro e longa duração do episódio depressivo.

Em torno de 15% dos pacientes portadores de depressão unipolar têm um único episódio de depressão maior, enquanto 13% a 54% apresentam três ou mais episódios. Em média, os pacientes portadores de depressão recorrente apresentam em torno de quatro episódios ao longo da vida (MUELLER & LEON, 1996).

B. FUNÇÕES COGNITIVAS

As funções cognitivas são definidas como os "*processos mentais associados com a atenção, percepção, pensamento, aprendizagem e memória*" (LORING, 1999).

Segundo LEZAK (1995), as funções cognitivas poderiam ser subdivididas em quatro grandes classes, análogas às operações computacionais de *input*, armazenamento,

processamento e *output*. Dessa forma, englobariam as *funções receptivas* (capacidade para selecionar, adquirir, classificar e integrar a informação), a *memória e aprendizagem* (aquisição e armazenamento de informações para posterior utilização através da evocação), o *pensamento ou função conceitual* (organização e reorganização mental da informação), e as *funções expressivas* (meios pelos quais as informações são utilizadas para a comunicação ou transmissão).

Cada classe funcional abrange muitas atividades distintas e, embora cada função constitua uma classe separada de comportamentos, elas encontram-se entrelaçadas, constituindo diferentes facetas de uma mesma atividade (LEZAK, 1995).

1. CONSCIÊNCIA E ATENÇÃO

A consciência e a atenção são comportamentos característicos relacionados à eficiência dos processos mentais e estão intimamente envolvidos em operações cognitivas, mas por si mesmas não apresentam comportamento como produto final.

A *consciência* é o estado ou qualidade de estar cômico de si mesmo e do ambiente, implica em ser totalmente responsivo aos estímulos e é observada por meio da fala e do comportamento (LORING, 1999). O nível de consciência varia em um *continuum* do estado de vigília e alerta, passando pela sonolência, sono, estupor, até o coma. Níveis de vigília podem variar em resposta a mudanças do organismo, como o metabolismo, ritmos circadianos, fadiga ou outros estados (STRUB AND BLACK, 1997).

A *atenção* implica na capacidade para focalizar um determinado estímulo, sem distrair-se com os outros estímulos externos ou internos; vigilância ou concentração refere-se à atenção sustentada (STRUB & BLACK, 1997). LEZAK (1995) considera que a atenção é constituída por processos variados, relacionados à maneira do organismo tornar-se receptivo ao estímulo, dando início ao processamento das informações aferentes e atendendo às solicitações internas ou externas. Segundo essa autora, a atenção possui outras características, como a de ser “reflexa” (processamento automático) ou “voluntária” (processamento controlado), responsiva a outros estímulos sensoriais ou semânticos característicos e possibilidade de mudar o seu foco.

Segundo LURIA (1981), toda atividade mental organizada possui algum grau de

direção e seletividade. Entre os muitos estímulos que atingem um indivíduo, só há resposta àqueles que são especialmente fortes ou que pareçam particularmente importantes e correspondam aos interesses, intenções ou objetivos imediatos do indivíduo em questão.

LEZAK (1995) enumera quatro aspectos da atenção que merecem observação clínica:

- a) *atenção focal ou seletiva*: capacidade de selecionar e enfatizar estímulos ou idéias importantes, enquanto suprime a consciência dos outros estímulos que poderiam funcionar como distratores. É também chamada de concentração;
- b) *atenção sustentada ou vigilância*: capacidade de manter a atenção durante um período de tempo;
- c) *atenção dividida*: capacidade de responder a mais de uma tarefa ao mesmo tempo, a múltiplos elementos ou operações dentro de uma mesma tarefa;
- d) *alternância da atenção*: permite a mudança de foco da atenção para diferentes tarefas.

Nas situações em que a capacidade de manter a atenção esteja alterada, poderá ocorrer comprometimento do desempenho em testes cognitivos, mesmo que as funções cognitivas estejam intactas (STRUB & BLACK, 1997).

2. FUNÇÕES RECEPTIVAS

A entrada de informações no sistema de processamento central origina-se da estimulação interna e externa (i.e., sensação) e, por meio da percepção, permite a integração de impressões sensoriais em dados psicologicamente significativos, que são incorporados à memória (LEZAK, 1995). A informação sensorial é processada por um sistema de códigos, ou seja, regras que traduzem os atributos de um estímulo (por exemplo, a intensidade) em atividade de células nervosas (ROSENZWEIG et al., 1999). Os sistemas sensoriais são complexos, uma vez que, nas áreas sensoriais primárias, a atividade neuronal evocada envolve várias regiões cerebrais diferentes (ROSENZWEIG, 1999).

Segundo LEZAK (1995), os componentes da sensação podem ser divididos em unidades receptoras menores, chamados analisadores sensoriais, responsáveis pela análise

de diferentes aspectos da sensação. SHEPHERD (1988) identificou 20 modalidades sensoriais diferentes, cada qual com seu respectivo órgão receptor: seis são químicas, quatro – incluindo o tato – são somatosensoriais; quatro envolvem diferentes aspectos de sensações musculares, tendões e articulações (propriocepção); duas estão relacionadas ao balanço; e as quatro restantes representam os clássicos sentidos de visão, audição, olfato e paladar.

A recepção sensorial envolve a ativação de um processo que desencadeia atividades centrais de registro, análise, codificação (*encoding*) e de integração. A maioria das informações dão entrada, como percepção, nos sistemas neurais que controlam o comportamento e ativam os significados anteriormente aprendidos (LEZAK, 1995).

As funções ligadas à percepção incluem atividades como consciência, reconhecimento, discriminação, padronização e orientação (GOLDBERG, 1990). O comprometimento na integração da percepção pode resultar em ilusões (distúrbio do reconhecimento) ou agnosia. Essa classifica-se em duas categorias principais: agnosia associativa, relacionada a um colapso em um ou mais aspectos da armazenagem de informações do paciente ou do “conhecimento geral”, e agnosia aperceptiva, devida aos distúrbios perceptivos que envolvem lesões do córtex cerebral associativo.

3. MEMÓRIA e APRENDIZAGEM

A aprendizagem refere-se ao processo de aquisição de novas informações, enquanto a memória refere-se à quantidade total de informações retida na evocação imediata (*immediate recall*) ou tardia (*delayed recall*) (DELIS, 1989). A memória é um processo extremamente complexo e elaborado, que envolve diversas estruturas e sistemas de neurotransmissores e neuromoduladores (ROZENTHAL et al., 1995).

Em 1890, William James* propôs uma das primeiras e mais duradouras dicotomias para caracterizar a memória humana: memória de curto prazo ou imediata (*short-term memory* - STM) e memória de longo prazo (*long-term memory* -LTM).

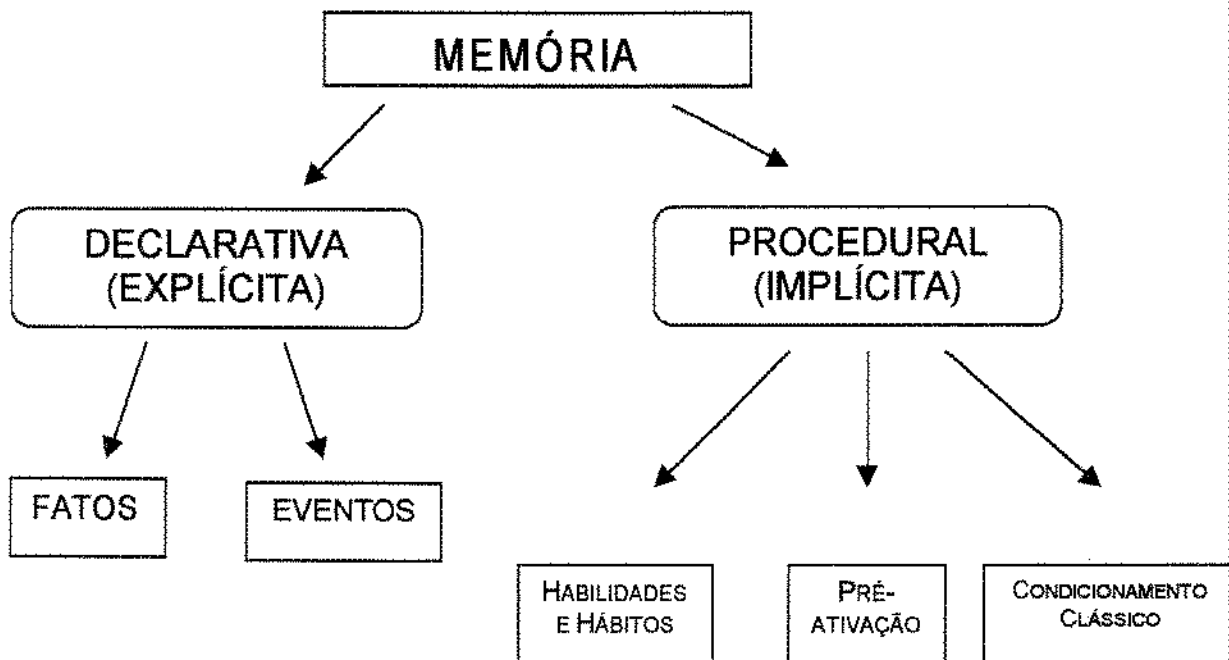
A memória de curto prazo trabalha com o material apreendido do meio externo, para uso imediato do mesmo, seu abandono, ou seu armazenamento no reservatório de

* JAMES, William, *apud* DELIS – Neuropsychological assessment of learning and memory. In: SQUIRE, L. & GAINOTTI (Section Editors)- *Handbook of neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier, 1991. P. 3-34

longo prazo (ROZENTHAL et al., 1995). Embora seja conceituada como um processo unitário, a memória imediata opera como uma configuração de subsistemas, que também pode ser chamada de *memória de trabalho*. A memória de trabalho (*working memory*) consiste na ligação que é feita momento a momento, durante uma tarefa. Assim, integra dados sensoriais emergentes com as informações arquivadas, o que permite planejamentos futuros (ROZENTHAL et al., 1995). Tem como função “a manutenção da informação na mente, sua internalização e utilização no sentido de guiar o comportamento sem a ajuda, ou na ausência, de evidências externas confiáveis” (GOLDMAN-RAKIC, 1990). A memória de trabalho possui um sistema de controle atencional (uma “central executiva”) e dois sistemas subsidiários. Um deles, a alça articulatória ou fonológica, é responsável pela manutenção e pelo processamento da informação baseada na audição, enquanto o segundo sistema subsidiário responsabiliza-se pela manutenção e manipulação da informação visuo-espacial. (GAINOTTI & MARRA, 1992).

Já a memória de longo prazo refere-se à evocação (*recall*) da informação após um intervalo de tempo em que a atenção do indivíduo voltou-se para outras informações ou situações (ROZENTHAL et al., 1995). De acordo com GAINOTTI & MARRA (1992), o sistema de memória de longo prazo (*long-term memory*) é usualmente subdividido em dois subsistemas paralelos: a *Memória Declarativa* (ou memória para fatos) e a *Memória Procedural* (ou memória para habilidades). XAVIER (1996) relatou que os estudos de dissociação (prejuízos no desempenho de algumas tarefas em contraposição a um desempenho normal em outras tarefas) foram responsáveis pela distinção entre memória declarativa (ou explícita) e memória não declarativa (de procedimento ou, ainda, implícita).

Figura 1 –TAXONOMIA DA MEMÓRIA DE LONGO PRAZO



A **Memória Declarativa** refere-se à retenção de experiências sobre fatos e eventos do passado, com acesso consciente ao conteúdo das informações. Por meio da memória declarativa pode-se aprender uma série de fatos, de eventos ou informações gerais, enquanto através da memória procedural aprende-se uma série de habilidades como olhar-se no espelho e abotoar uma camisa (GAINOTTI & MARRA, 1992). Uma subdivisão posterior foi proposta por TULVING (1972), em relação ao sistema de memória declarativa: a distinção entre memória episódica e memória semântica. A *memória episódica* é concebida como um sistema que recebe e armazena informações a respeito de fatos e eventos dentro de um contexto espacial e temporal apropriado, sendo essencialmente autobiográfica. A *memória semântica*, por outro lado, armazena o conhecimento geral, desvinculado de um contexto pessoal, e que é compartilhado por todos os membros de um grupo sócio-cultural. Tem sido postulado que o déficit de memória na amnésia atinge seletivamente a memória episódica, preservando a memória semântica (GAINOTTI & MARRA, 1992).

Aspectos e Elementos da Memória Declarativa

- *Evocação (recall) vs. reconhecimento*: a efetividade do sistema de memória depende da recuperação rápida e completa da informação. A informação recuperada é a lembrança, que pode ocorrer por meio de um complexo e ativo processo de busca, a evocação (*recall*). Quando o estímulo desencadeia a conscientização, a lembrança ocorre pelo reconhecimento (LEZAK, 1995).
- *Memória automática (automatic memory) e memória por esforço (effortful memory)*, onde avalia se o aprendizado envolve um processamento ativo, mediado pelo esforço voluntário ou se a informação é adquirida passivamente (LEZAK, 1995).

3.1 - Estágios do processamento da memória

A estrutura da memória foi considerada como um modelo unitário até meados de 1960, quando passou-se a considerar a teoria da inter-relação de vários sistemas, que, por sua natureza representativa, foi denominada “Modelo Modal” (VASCONCELOS CUNHA & SALES, 1997). Com propósitos clínicos, LEZAK (1995) propõe um modelo de três estágios para a memória declarativa, que fornece uma estrutura adequada para a conceitualização e a compreensão das disfunções da memória. Dois desses estágios integram o armazenamento de curto prazo (*short-term storage*) e um terceiro corresponde ao armazenamento de longo prazo (*long-term storage*).

1. Registro ou Memória Sensorial: mantém por um breve período (1 ou 2 segundos) uma grande quantidade de informações aferentes, num armazenamento sensorial. Constitui um processo de seleção e registro através do qual a percepção ingressa no sistema de memória. Os estados afetivos, a predisposição perceptual e os componentes da atenção focalizada da percepção desempenham um papel integral no processo de registro.

2. Memória de Curto Prazo ou Memória Primária:

Habitualmente é subdividida em:

a) memória imediata: o primeiro estágio da memória de curto prazo (*short-term memory*) armazena temporariamente as informações mantidas pelo processo de registro. Dura tipicamente de 30 segundos até vários minutos. Dessa forma, capacita o indivíduo a responder aos eventos que estão ocorrendo, quando houver perda das formas mais

duradouras de memória.

b) Repetição (*rehearsal*): representa qualquer processo mental repetitivo que serve para aumentar a duração de um traço de memória, que pode ser mantido por horas. O *rehearsal* aumenta a possibilidade de um dado bit de informação ser permanentemente armazenado.

3. Memória de Longo Prazo (*long-term memory*) ou Memória Secundária: refere-se à capacidade de armazenar informações, de forma duradoura (consolidação). Esse processo pode ocorrer de forma breve ou contínua por prolongados períodos de tempo, de forma automática ou espontânea. O aprendizado ocorre quando as novas informações são consolidadas e, com frequência, refere-se mais especificamente ao esforço ou à atividade de manutenção da atenção, por parte de quem esteja aprendendo. O sistema de armazenamento de longa duração parece ser organizado em termos do significado da informação.

Para o armazenamento em memória de longo prazo (*long-term memory*), ocorrem vários processos ao nível celular. Esses processos incluem: (a) alterações no neurônio; (b) alterações neuroquímicas da sinapse, que podem contribuir para as diferenças na quantidade de neurotransmissor liberado ou recapturado na junção sináptica e; (c) elaboração das estruturas dendríticas dos neurônios para incrementar o número de contatos entre as células (LEZAK, 1995). Existem evidências de alterações na densidade e na forma das sinapses dendríticas do hipocampo, após um processo neurofisiológico conhecido por potencialização de longo prazo (*long-term potentiation*), em que ocorrem mudanças na eficácia da função sináptica. Essas mudanças são entendidas como uma “memória celular” e relacionam-se com o processo de aprendizagem (DUDAI, 1995). Parece não existir um único sítio responsável pelo o armazenamento da memória, ao invés disto, o processo da memória envolve contribuições neuronais de muitos centros corticais e subcorticais, com diferentes sistemas cerebrais desempenhando diferentes papéis nos sistemas de memória (ROSENZWEIG, 1999).

Memória recente e remota são termos clínicos que se referem à capacidade para formar novas memórias, incluindo, respectivamente, informações relativas a um passado próximo e a retenção de informações relacionadas a eventos temporalmente distantes

(LORING, 1999).

A **Memória de Procedimentos** (ou explícita) refere-se ao aprendizado de tarefas motoras e perceptivas, que não são acessíveis à consciência e requerem treinamento repetitivo para a aquisição do comportamento (DELIS, 1991; XAVIER, 1996). Pode ser definida como o conhecimento para a execução de uma tarefa, sem que o indivíduo tenha consciência da existência dessa capacidade (LEZAK, 1995). Esse sistema de memória envolve habilidades como andar, conversar, vestir-se, comer e a manutenção dos hábitos mais arraigados (XAVIER, 1996).

Segundo VASCONCELOS CUNHA & SALES (1997), três diferentes categorias de memória de procedimento têm sido reconhecidas:

a) aprendizagem processual: aquisição de habilidades perceptivo-motoras (como andar de bicicleta ou dirigir um carro) ou de habilidades cognitivas (como ler ou resolver problemas);

b) pré-ativação ou estampagem (priming): refere-se ao fato de que uma vez que a estrutura neural foi utilizada, haverá algum resíduo que poderá intensificar sua velocidade (impressão positiva) ou poderá acontecer um efeito inibitório (impressão negativa);

c) condicionamento clássico: processo no qual um estímulo neural torna-se capaz de eliciar uma resposta por sua comparação com um estímulo não condicionado.

4. PENSAMENTO

De acordo com LEZAK (1995), o pensamento pode ser definido como qualquer operação mental que relacione dois ou mais bits de informação de forma explícita (como na realização de uma operação matemática) ou de forma implícita (no julgamento de que algo é mau ou ruim, como em um juízo de valor). Um grande número de funções cognitivas encontra-se incluído sob a rubrica de pensamento, tais como: computação, juízo e raciocínio, formação de conceitos, abstração e generalização, ordenamento, organização, planejamento e soluções de problemas. A natureza da informação mentalmente manipulada (números, formação de conceitos, palavras) e a da operação (comparação, composição, abstração, ordenamento) define a categoria de pensamento.

Diferentemente de outras funções cognitivas, o pensamento não se encontra

limitado a um sistema neuroanatômico específico, embora a interrupção dos mecanismos regulatórios, de informação e integradores possa afetar o pensamento mais profundamente que qualquer outra função (LURIA, 1981).

5. FUNÇÕES EXPRESSIVAS

Funções expressivas, tais como a fala, o desenho, a escrita, os gestos, as expressões faciais ou movimentos, constituem o conteúdo total do comportamento observável. Isso permite que a atividade mental possa ser inferida a partir dessas manifestações (LEZAK, 1995).

6. FUNÇÕES EXECUTIVAS

Trata-se de um construto multidimensional que se refere a uma variedade de processos cognitivos complexos e altamente inter-relacionados, que inclui a iniciativa, o planejamento, a geração de hipóteses, a flexibilidade cognitiva, a tomada de decisões, o julgamento, a utilização de informações e a autopercepção, que são necessárias para o comportamento efetivo e apropriado ao contexto (SPREEN & STRAUSS, 1998). As funções executivas consistem nas capacidades que permitem a uma pessoa engajar-se com sucesso em um comportamento independente, dirigido a um propósito, e que atenda aos interesses desse indivíduo (LEZAK, 1995).

Compreende numerosos componentes subordinados às operações cognitivas, sendo a memória de trabalho o mais importante deles (TRANSEL et al., 1994). Em alguns pacientes, mesmo na ausência de uma alteração maior do estado intelectual geral, pode-se encontrar comprometimento das funções executivas, tais como o planejamento, a flexibilidade de pensamento e o julgamento (KOLB & WHISHAW, 1995).

Os distúrbios da função executiva podem afetar o funcionamento cognitivo diretamente, comprometendo com isto as estratégias de abordagem, de planejamento, de execução de tarefas cognitivas ou, ainda, de monitorização do próprio desempenho (LEZAK, 1995). A flexibilidade cognitiva refere-se à capacidade de observar objetos e/ou eventos por meio de uma perspectiva que realce as oportunidades que eles representam, particularmente quando se lida com novos contextos (SPRENN & STRAUSS, 1998).

Segundo LEZAK (1995), entre os problemas comportamentais originários do

comprometimento das funções executivas, podem ser salientados sinais de uma diminuição da capacidade de autocontrole e de auto-direcionamento. Esses sinais incluem a labilidade e o embotamento emocional, uma forte tendência à irritabilidade e à excitabilidade, impulsividade, ausência de sentimentos ternos, rigidez e dificuldade em mudar o foco da atenção, assim como alterar o próprio comportamento (LEZAK, 1995). Ao analisar o prejuízo executivo a partir de uma perspectiva psicossocial, essa autora considera que os mais graves problemas nessa área decorrem da incapacidade de iniciar uma atividade, da motivação diminuída ou ausente e da ineficiência no planejamento e execução de uma sequência de atividades que alteram o comportamento direcionado a um objetivo.

C - AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

1. CONCEITO DE NEUROPSICOLOGIA

Segundo KEEFE (1995), a neuropsicologia é geralmente compreendida como o estudo da relação entre a função cerebral e o comportamento. MATTOS (1993) a considera como uma ciência aplicada que se ocupa da expressão comportamental das disfunções cerebrais de causa orgânica. LEZAK (1995) a compreende como *“uma ciência aplicada que se ocupa com a expressão comportamental da disfunção cerebral”*.

Trata-se, portanto, de uma disciplina científica, cujo objetivo é estabelecer correlações entre modelos neurais, fornecidos pela Biologia, e modelos cognitivos, fornecidos pela Psicologia Cognitiva e pela Linguística. Tal estudo é limitado às funções cognitivas humanas, tais como: fala e linguagem, leitura e escrita, cálculo, atividade gestual, percepção, memória e atenção (RODRIGUES, 1993).

2. HISTÓRICO

Na Grécia, por volta do século V a.C., surgiram as primeiras idéias que relacionavam o cérebro com a atividade mental. Nesse período, Alcmaeon de Croton, um discípulo de Pitágoras, propôs que o cérebro era o órgão responsável pela sensação e pelo pensamento. Considerou também, que as várias sensações tinham uma localização específica no cérebro, articulando pela primeira vez o que viria a ser conhecida como a “visão localizacionista” das funções mentais. Um século mais tarde, Hipócrates postulou

que o cérebro era o responsável pelo intelecto, pelas sensações, pelo conhecimento, pelas emoções e pelas doenças mentais. No tratado “Sobre a doença sagrada”, defendeu a idéia de que a epilepsia era uma doença médica e não o resultado da possessão demoníaca (FEINBERG & FARAH, 1997).

Um dos grandes médicos do período clássico, Galeno de Pergamo (131-201 d.C.) considerava o cérebro como o local onde se encontrava a alma e de onde partiam as funções mentais. Para ele, o *espírito vital* era produzido no ventrículo esquerdo do coração, transferido através dos vasos sanguíneos até o cérebro, onde era transformado em *espírito animal*. A partir de então, o *espírito animal* podia ser armazenado nos ventrículos e, quando necessário, enviado através dos nervos para o restante do corpo e utilizado na ação e nas sensações. As hipóteses localizacionistas das funções mentais surgiram de forma mais consistente por volta do século IV d.C., com os trabalhos de Santo Agostinho e Nemesius, que atribuíam aos ventrículos cerebrais funções variadas. Essas hipóteses dividiam as funções mentais e as localizavam nas câmaras ventriculares ou na substância cerebral, respectivamente (FEINBERG & FARAH, 1997).

Durante todo o período da Idade Média na Europa, a “Doutrina dos Ventrículos” foi a idéia predominantemente aceita, quando se buscava relacionar cérebro e mente (FEINBERG & FARAH, 1997).

Nos séculos XVII e XVIII, começaram os primeiros indícios da busca do cérebro como órgão integrador. Descartes sugeriu que, apesar da experiência de mundo ser única, seriam vários os órgãos dos sentidos e, portanto, tais sentidos precisavam ser integrados “antes de atingir a alma” (que julgava localizar-se na glândula pineal). No período seguinte, Gall inaugurou a frenologia, que atribuía a diferentes regiões do cérebro funções absolutamente específicas, tais como a espiritualidade e a esperança. O cérebro passou, então, a ser visto como um conjunto de órgãos separados, cada qual controlando uma atividade mental (MATTOS, 1993).

Somente com os trabalhos de Flourens, no final do século XVIII, as funções passaram a ser vistas de forma holística, isto é, o cérebro passou a ser concebido como um todo, embora não constituísse uma massa homogênea (MATTOS, 1993).

A partir do final do século XIX, com os trabalhos de Broca e Wernicke com

pacientes afásicos, houve reforço das antigas teorias localizacionistas e passou-se a procurar “centros” similares para outras funções que não a linguagem. Ainda no mesmo século, Korsakoff demonstrou a associação entre quadros mentais e polineurite, posteriormente sugerindo a ação de uma substância (o etanol) como neurotóxica. Os conceitos e métodos desenvolvidos no curso do debate sobre a localização da fala estendeu-se a uma variedade de diferentes funções neurológicas superiores. (MATOS, 1993; FEINBERG & FARAH, 1997).

Ao formular suas explicações sobre a afasia de condução, Wernicke propôs, de fato, um novo modelo para o entendimento de um número de diferentes síndromes afásicas, que enfatizava a possibilidade de lesões em diferentes centros cerebrais e/ou das conexões entre eles. Essa teoria passou a ser conhecida como “associacionista”, por realçar que as funções cerebrais dependiam da associação de diferentes centros cerebrais. Desde a era de Broca e Wernick até o início do século XX, um grande número de novos centros cerebrais, e suas conexões, foram descritos. Ao mesmo tempo, aprofundou-se consideravelmente o conhecimento sobre detalhes da anatomia do córtex cerebral e da sua fisiologia (WALSH, 1994; FEINBERG & FARAH, 1997).

Segundo ENGELHARDT (1995), o termo neuropsicologia foi utilizado pela primeira vez em 1913, porém o seu desenvolvimento começou nos anos 40, com os trabalhos de Hebb. Nessa época os “constructos” da psicologia sofreram um re-exame e os métodos intuitivos deram lugar a técnicas mais rigorosas, quantitativas, baseadas na estatística. Devem ser ressaltados os estudos de LURIA (1981), que considerou a neuropsicologia um método de importância decisiva, por meio do qual podia-se obter uma vasta quantidade de informações objetivas a respeito de lesões das mais complexas e em partes específicas do cérebro. Os dois principais objetivos da neuropsicologia clínica foram claramente expostos por esse autor: primeiro, localizar as lesões cerebrais responsáveis pelos distúrbios específicos do comportamento e, segundo, permitir uma melhor compreensão dos componentes de funções psicológicas complexas relacionadas com as operações de diferentes partes do cérebro..

A partir da segunda metade deste século, o termo Neuropsicologia começou a se consolidar na literatura, para referir-se ao estudo das correlações entre funções cognitivas

e suas bases biológicas. Entretanto, segundo esse autor, não há unanimidade quanto à extensão dos fenômenos a serem investigados pela Neuropsicologia, caracterizando uma dicotomia quanto à delimitação da área em estudo. De um lado, os que limitam o campo da Neuropsicologia ao estudo das correlações entre o cérebro e as funções intelectuais ou cognitivas, tais como a fala e linguagem, leitura e escrita, cálculo, atividade gestual, percepção, memória e atenção. Do outro lado, estão os que estendem o campo da Neuropsicologia ao estudo das correlações entre o cérebro e o comportamento humano, incluindo aqui, além das funções cognitivas, aspectos das vivências mentais subjetivas e da conduta social do indivíduo (RODRIGUES, 1993).

Os dados obtidos a partir da neurologia clínica e da neurocirurgia abriram os caminhos para os estudos detalhados de formas altamente complexas de comportamento, alteradas por lesões cerebrais localizadas. A conjugação dos métodos dessas disciplinas com os da psicologia levou à criação da neuropsicologia, um ramo novo da ciência, com o objetivo específico e singular de investigar o papel dos sistemas cerebrais individuais nas formas complexas de atividade mental (ENGELHARDT, 1995).

Os instrumentos neuropsicológicos foram inicialmente usados para avaliar os efeitos de doenças ou traumas neurológicos sobre o funcionamento cognitivo (HEILMAN & VALENSTEIN, 1993; LEZAK, 1995; SPREEN & STRAUSS, 1998). Com o advento das técnicas de imagens cerebrais, disfunções cerebrais foram observadas em transtornos psiquiátricos e a avaliação neuropsicológica dos pacientes psiquiátricos tornou-se importante (CALEV, 1999).

3. PROPÓSITOS

Segundo RODRIGUES (1993), a avaliação neuropsicológica na clínica consiste na utilização de técnicas especiais de avaliação das funções cognitivas do indivíduo, na tentativa de correlacionar seus desvios a possíveis lesões cerebrais. Neste aspecto, discordamos de Rodrigues, porque, nos transtornos depressivos, as alterações cerebrais provavelmente ocorram em um nível complexo e de pequena escala, difícil de visualizar e medir, tal como a conectividade dos circuitos neurais, a sinalização neuronal e a transdução de sinais.

A avaliação neuropsicológica pode estar organizada na forma de uma bateria fixa

de testes ou numa coleção de testes isolados. Os critérios de escolha dos testes utilizados dependem do caso a ser examinado, das características do examinador e do que se quer investigar naquele momento (RODRIGUES, 1993).

A avaliação neuropsicológica é a única forma possível de se avaliar uma determinada função, posto que somente quando a mesma é colocada à prova (através de testes específicos) podemos observar sua integridade ou comprometimento. A avaliação neuropsicológica permite uma melhor compreensão dos processos de memória, da percepção, de aprendizagem e de solução de problemas, dentre outras funções cognitivas (MATTOS, 1993).

De maneira geral, segundo MATTOS (1993), a avaliação neuropsicológica cobre as principais funções mentais superiores e fornece informações sobre:

- atenção / concentração;
- memória imediata, de curto e longo prazo;
- memória verbal e visual;
- memória episódica e semântica;
- capacidade de planejamento;
- capacidade de análise visual e visuo-construcional;
- destreza visuo-motora;
- capacidade de abstração e juízo crítico;
- raciocínio lógico e de senso comum;
- capacidade de cálculo;
- funções de linguagem;
- inteligência em todos seus aspectos (verbal e manipulativo).

A avaliação neuropsicológica tem o objetivo específico e singular de investigar o papel dos sistemas cerebrais individuais nas formas complexas de atividade mental. Portanto, deve ser vista como um método de exame do cérebro por meio do estudo do seu produto: o comportamento (LEZAK, 1995). Com as observações sistematizadas do comportamento anormal, a neuropsicologia oferece a possibilidade de determinar a localização cerebral das funções. Embora, em muitas ocasiões, os testes neuropsicológicos possam indicar um comprometimento funcional, este pode ocorrer sem

que haja uma lesão no sentido estrutural do termo ou, mesmo que a lesão exista, não pode ser detectável com os atuais métodos complementares (ENGELHARDT, 1995).

O exame neuropsicológico pode ser visto como uma série de experimentos que dão origem a hipóteses explicativas, durante o próprio desenrolar da testagem (LEZAK, 1995). Os principais propósitos são:

1. Propósitos diagnósticos

O processo diagnóstico envolve a sucessiva eliminação de possibilidades diagnósticas alternativas. O examinador formula o primeiro conjunto de hipóteses com base nas razões do encaminhamento do paciente, das informações prestadas pelo próprio ou por informantes e da impressão inicial que ele tem a respeito do paciente. Com o andamento do exame, o examinador pode progressivamente refinar suas hipóteses gerais até conseguir hipóteses mais específicas. Cada hipótese diagnóstica é testada através da comparação dos dados obtidos do paciente com os critérios de uma classificação diagnóstica adotada (MATTOS, 1993; LEZAK, 1995).

2. Propósitos descritivos

A determinação do comprometimento específico, subjacente a um déficit no desempenho dos testes, torna-se uma parte importante de qualquer exame neuropsicológico.

Para se detectar quais déficits de funções ou capacidades contribuem para um comprometimento do desempenho, existe a necessidade de análise adicional. O pesquisador deve testar, no déficit funcional em questão, qual é o principal fator relacionado a esse comprometimento. Um desempenho deficiente em um determinado teste neuropsicológico pode ser o resultado de uma ampla variedade de possibilidades. Estas últimas podem incluir: a disfunção de uma entre várias áreas cerebrais, o efeito cumulativo de déficits leves em múltiplas áreas ou a influência de fatores que não estão associados a uma disfunção cerebral específica. Pacientes desmotivados frequentemente apresentam um perfil neuropsicológico semelhante àquele mostrado por indivíduos com doença do lobo frontal. Portanto, a complexidade das funções envolvidas em qualquer teste neuropsicológico isolado não permite a conclusão de que uma região cerebral específica esteja comprometida, baseando apenas no desempenho durante esse teste.

(KEEFE, 1995).

3. Pesquisa clínica:

A precisão e a sensibilidade dos testes neuropsicológicos os tornam instrumentos para investigação de alterações discretas e sutis, tais como aquelas relacionadas a intervenções neurocirúrgicas ou disfunções metabólicas (MATTOS, 1993). A avaliação neuropsicológica também tem sido usada como medida de eficácia em ensaios clínicos que envolvam intervenções cirúrgicas, farmacológicas ou comportamentais (RAO, 1996);

4. Confeção de documentos legais

Na área forense, os testes neuropsicológicos tornaram-se um importante componente de ações cíveis e criminais envolvendo indivíduos com suspeita de lesões cerebrais adquiridas, como aquelas que se seguem aos acidentes de trânsito. A avaliação neuropsicológica também é útil quando se pretende estabelecer a capacidade de um indivíduo para julgar e decidir sobre sua própria saúde, finanças pessoais e dirigir veículos (RAO, 1996).

5. Reabilitação cognitiva

A avaliação neuropsicológica pode ser aplicada para determinar as condições cognitivas e afetivas do indivíduo com vistas a elaboração de estratégias de reabilitação e tratamento apropriado. A testagem neuropsicológica fornece uma avaliação funcional do paciente, determinando seu perfil cognitivo-comportamental com as “forças” e “fraquezas” relativas (algo que nenhum outro exame fornece) e a identificação de metas a serem atingidas (NARDI, 1993). Além disso, oferece informações valiosas aos familiares do paciente, para que possam lidar com as alterações cognitivas e emocionais do mesmo. (RAO, 1996).

4.- PRINCÍPIOS

A neuropsicologia fundamenta-se em alguns pressupostos básicos:

A) O desempenho de um indivíduo nos testes é interpretado comparativamente com padrões derivados de estudos de populações, levando-se em conta a possibilidade de constituírem uma síndrome;

B) Os testes medem sistemas funcionais, isto é, processos complexos que envolvem a participação integrada de vários elementos. Esse conceito representa um

avanço na noção de localização cortical estrita de funções mentais, pois considera que um sistema funcional tem como base anatômica várias áreas corticais e subcorticais que atuam de forma integrada (ENGELHARDT et al., 1995). O termo função é utilizado para se referir à atividade adaptativa de um organismo, dirigida para o desempenho de uma tarefa; já um processo comportamental complexo não é uma simples função, mas é representado por um sistema funcional (LURIA, 1981). Esse autor descreve as funções mentais superiores em termos de um sistema funcional complexo, que, segundo ele, *“não pode ser localizado em zonas delimitadas do córtex ou em um grupo de células isoladas, mas deve ser organizado em sistemas orquestrados de zonas de trabalho, onde cada uma delas desempenha seu papel em um sistema funcional complexo e podem ser localizadas em áreas cerebrais completamente diferentes e distantes entre si”*. Um sistema funcional se caracteriza pela complexidade de suas estruturas e pela mobilidade/plasticidade de suas partes componentes: a tarefa original e o resultado final permanecem inalterados, porém a maneira como esta tarefa é realizada pode variar (ENGELHARDT et al., 1995). Deve-se acrescentar que o sistema é auto-regulado: o cérebro julga o resultado de cada ação em relação ao plano básico que determina o término da atividade quando o programa está completo. Não existe nenhuma região cerebral responsável por apenas uma função isolada. Uma dada região pode estar envolvida em mais de um sistema funcional e, portanto, em condições de participar no desempenho de mais de uma tarefa. Uma função depende do trabalho conjunto de várias regiões cerebrais. A base anatômica de um sistema funcional é constituída por um certo número de áreas corticais e regiões subcorticais que atuam em conjunto, associadas por feixes de fibras, e corresponde ao fundamento neural de função (neuro)psicológica/cognitiva (ENGELHARDT et al., 1995).

Sintoma e síndrome neuropsicológica

Estudos clássicos sobre localização de funções começaram com a noção simplificada de que o distúrbio de uma determinada função – sintoma, o qual foi determinado pela lesão de uma determinada região, seria prova direta de que esta função estaria localizada nesta parte lesada do cérebro (ENGELHARDT et al., 1995). Quanto ao comprometimento de processos cognitivos/mentais superiores, a situação é diferente. Como a atividade mental corresponde a um sistema funcional, que envolve a participação

de um grupo de regiões corticais/subcorticais com atuação conjunta, uma lesão individual determinaria o comprometimento do sistema funcional inteiro e, desse modo, a perda de uma função (sintoma) não é informativa da sua localização (ENGELHARDT et al., 1995).

Funções mentais superiores, ou melhor, sistemas funcionais diferentes têm componentes comuns no seu mecanismo. Assim, um acontecimento determinado, ao interferir com a função de uma certa região do cérebro, compromete um grupo de sistemas funcionais, o que acarreta o aparecimento de um complexo de sintomas, ou síndrome, composta por sintomas aparentemente heterogêneos, mas, de fato, interrelacionados (ENGELHARDT et al., 1995).

C) O conceito de “dupla-dissociação”: *“se um sintoma A ocorre em lesões numa estrutura, mas não em lesões noutra estrutura e o sintoma B ocorre em lesões nesta outras mas não em lesões naquela primeira estrutura, pode-se dizer que há especificidade das lesões”* (TEUBER*, 1959). Assim, formula-se a hipótese de que, quando há uma determinada lesão que afeta um certo fator, todos os sistemas funcionais que incluem este fator estarão afetados e todos os sistemas funcionais que não o incluem estarão preservados (MATTOS, 1993).

D) Síndrome de Desconexão: o conceito de desconexão permite entender que lesões numa área podem influenciar o funcionamento de sistemas relacionados a outras áreas (MATTOS, 1993). Esse conceito é aplicado aos efeitos de lesões de vias associativas intra-hemisféricas e inter-hemisféricas. A disposição anatômica dessas vias de conexão deve ser considerada, ou seja, as áreas receptoras primárias não apresentam conexões neocorticais a não ser com áreas associativas adjacentes, as quais não apresentam conexões calosas. As áreas associativas estabelecem comunicações com outras áreas do neocórtex, no mesmo hemisfério ou no oposto. Essas características anatômicas implicam no fato de que lesões extensas das áreas associativas circunjacentes a uma área sensorial primária terão o efeito de desconectá-la de outras partes do

* TEUBER HL, *apud* WALSH K. *Neuropsychology: a clinical approach* (3rd ed.). Edimburgh: Churchill Livingstone, 1994.

neocórtex. Como as regiões sensoriais primárias não possuem conexões calosas, uma lesão de córtex associativo pode servir para desconectar tal área de outras regiões no mesmo hemisfério e, também, para se constituir em uma lesão da via calosa desta área sensorial primária (ENGELHARDT et al., 1995).

5.-MÉTODOS

A avaliação neuropsicológica habitualmente envolve a observação do comportamento e das funções cognitivas de um indivíduo, a entrevista clínica e a utilização de instrumentos de avaliação que quantifiquem suas dificuldades (CALEV, 1999).

LEZAK (1995) propôs que o exame neuropsicológico deveria ser desenvolvido em estágios. Essa autora sugere que o processo de avaliação neuropsicológica tenha início através de uma entrevista preparatória. Durante esse contato, o examinador determinaria a variedade de funções a serem avaliadas, a influência desempenhada pelos fatores sociais, emocionais e de personalidade, além das limitações impostas pelas eventuais deficiências do paciente.

Após a entrevista preparatória, inicia-se o primeiro estágio, que inclui a observação, por parte do avaliador, dos comportamentos e das respostas do paciente em situações cotidianas. A observação de respostas atípicas ou incomuns associadas a determinadas disfunções cerebrais pode ajudar a caracterizar a disfunção individualizada do paciente (CALEV, 1999). Essa observação é realizada desde o momento em que o paciente se apresenta e diz respeito aos vários aspectos do seu comportamento: como a forma de andar, de falar, de responder a novas situações e a novos rostos, assim como, seus hábitos de vestir-se e de higiene e suas atitudes em relação às pessoas (LEZAK, 1995).

Um segundo estágio envolve o relato do paciente a respeito de suas dificuldades e comprometimentos cognitivos (CALEV, 1999).

No terceiro estágio, informações da história do funcionamento cognitivo, pré-mórbido e atual são coletadas durante uma entrevista com o paciente e familiares / acompanhantes (CALEV, 1999). A observação indireta consiste na coleta de informações fornecidas por outras pessoas a respeito do comportamento do paciente (LEZAK, 1995).

Segundo CALEV (1999), o quarto e último estágio da avaliação compreende idealmente a aplicação de testes neuropsicológicos para estimar o nível pré-mórbido de funcionamento, o nível de deterioração e as áreas específicas relacionadas ao déficit cognitivo, no estudo de seguimento de indivíduos com maior risco de desenvolvimento de transtornos cognitivos.

Uma vez que os testes neuropsicológicos designados para avaliar uma função determinada também podem avaliar outras funções, eles não são considerados específicos. Um teste para avaliação da memória também pesquisa outras funções (p.ex., funções executivas) e o funcionamento cerebral global. Portanto, a informação derivada dessas medidas não é definitiva e deveria ser ampliada por outras medidas da cognição, dos parâmetros fisiológicos e pelo julgamento clínico.

LEZAK (1995) considera que a seleção de testes para um determinado paciente ou propósito dependerá do número de considerações envolvidas:

- 1) Objetivos do exame: o objetivo do exame obviamente contribuirá para a escolha dos testes.

- 2) Validade e confiabilidade: a validade de um instrumento pode ser definida como a sua capacidade em realmente medir aquilo a que ele se propõem a medir. O termo confiabilidade geralmente é utilizado para se referir à reproducibilidade de uma medida, ou seja, o grau de concordância entre múltiplas medidas de um mesmo objeto. A avaliação da confiabilidade de um instrumento é feita através da comparação de diversas aplicações do instrumento ao mesmo indivíduo (MORLEY & SNAITH, 1989). Os testes neuropsicológicos devem seguramente mensurar as funções e capacidades mentais que eles se propõe a medir. Dois tipos de validade têm especial interesse para os neuropsicólogos:

- a) validade de face: a qualidade de aparentemente medir o que supõe-se possa ser medido pelo teste. É importante para examinar se o teste parece não medir aquilo que é seu propósito, então os resultados podem não refletir com exatidão as capacidades ou deficiências do indivíduo (SATTler, 1992). A validade de face é levada em conta quando se lida com pacientes facilmente desorientados ou muito excitados, os quais são mais propensos a rejeitarem tarefas que não tenham sentido lógico para eles

(LEZAK, 1995).

b) validade preditiva: a validade de critério procura avaliar o grau com que o instrumento discrimina entre pessoas que diferem em determinadas características externas à medida em si mesma, de acordo com um critério padrão. Um dos aspectos da validade de critério é a *validade preditiva*, onde o critério padrão será avaliado posteriormente. Medidas com validade preditiva são habitualmente usadas para determinar a resposta de uma pessoa ao tratamento ou as mudanças durante o curso de uma doença (MORLEY & SNAITH, 1989).

3) Sensibilidade e especificidade: a sensibilidade de um teste é definida como a proporção de casos positivos corretamente identificados; a especificidade do teste é a proporção de casos negativos identificados (MORLEY & SNAITH, 1989).

4) Formas paralelas do teste: a avaliação neuropsicológica requer instrumentos construídos para serem usados em repetidas medidas (formas paralelas do teste), para evitar o “efeito memória ou de aprendizado”, para avaliar a melhora ou deterioração de uma função, para avaliar efeitos de um tratamento e mudanças com a idade ou com outras circunstâncias de vida (LEZAK, 1995).

Juntamente com as questões de exame, o propósito do paciente, sua capacidade funcional e o repertório de testes disponíveis do examinador irão determinar quais testes e abordagens técnicas serão usadas (SNYDER & NUSSBAUM, 1998). O examinador inicia com uma bateria básica que cobre as principais dimensões do comportamento cognitivo e, então, à medida que a avaliação se desenvolve, realiza várias outras escolhas. Vão ser os recursos e as limitações do paciente, assim como suas deficiências, que irão determinar quais testes serão escolhidos, quais os descartados e quais modificações serão necessárias para adaptar-se à capacidade do paciente (SPREEN & STRAUSS, 1998).

LEZAK (1995) sugere a seguinte bateria neuropsicológica (tabela 5):

TABELA 5 BATERIA BÁSICA PARA TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

ATENÇÃO	<ul style="list-style-type: none">- Sequential Operation Series- Digit Span and Arithmetic (WIS)- Symbol Digit Modalities Test- Trail Making Test- Stroop Test
VISUO-PERCEPÇÃO E RACIOCÍNIO VISUAL	<ul style="list-style-type: none">- Picture Completion (WIS)- Picture Arrangement (WIS)- Judgment of Line Orientation- Visual Search
MEMÓRIA E APRENDIZAGEM	<ul style="list-style-type: none">- Sentence Repetition- Serial Digit Learning- Auditory-Verbal Learning Test- Evocação de estória, usando duas estórias de extensão e dificuldade semelhante- Evocação do Symbol Digit Modalities Test- Complex Figure Test- Continuous Recognition Memory Test ou Continuous Visual Memory Test
FUNÇÕES VERBAIS E HABILIDADES ACADÊMICAS	<ul style="list-style-type: none">- Information, Comprehension, Similarities (WIS)- Boston Naming Test- Controlled Oral Word Association Test- Gates-MacGinitie Reading Test- Stanford-Binet Intelligence Scale- Uma página de cálculos aritméticos
CONSTRUÇÃO	<ul style="list-style-type: none">- Block Design (WIS)- Complex Figure Test- Desenho de casa ou bicicleta
FORMAÇÃO DE CONCEITOS	<ul style="list-style-type: none">- Category Test- Raven's Progressive Matrices
AUTO-REGULAÇÃO E DESTREZA MOTORA	<ul style="list-style-type: none">- Ruff Figural Fluency Test- Finger Tapping Test
ESTADO EMOCIONAL	<ul style="list-style-type: none">- Beck Depression Inventory- Symptom Check List-90-Revised

(LEZAK, 1995).

6 - NEUROPSICOLOGIA DA DEPRESSÃO.

O fato de que o comprometimento cognitivo estaria relacionado a distúrbios afetivos graves e poderia ser reversível começou a merecer atenção a partir do final do século passado (BERRIOS, 1985). Durante esse período, a demência foi considerada um distúrbio irreversível. Esta caracterização da demência criou a necessidade de um termo equivalente para descrever as formas reversíveis de déficits intelectuais; Wernicke, por volta de 1880, introduziu o termo “pseudodemência” para descrever casos de histeria

(BULBENA E BERRIOS, 1986). Por um longo período de tempo, o termo esteve em desuso, até sua reintrodução em 1952, por Madden e colaboradores, que o empregaram para descrever pacientes com sinais e sintomas de demência, que desapareciam com o tratamento bem sucedido do transtorno psicótico subjacente (NUSSBAUM, 1994).

Em 1961, KILOH publicou um artigo intitulado “Pseudodemência”, no qual descreveu 10 casos de etiologia diagnóstica variada, com sintomas que mimetizavam a demência irreversível, mas que remitiam com o tratamento ou mesmo com o passar do tempo. Na ocasião, empregou o termo pseudodemência no sentido puramente descritivo; alertou que o mesmo não deveria ser utilizado como categoria diagnóstica e enfatizou que a depressão endógena poderia freqüentemente apresentar-se com características clínicas similares às da demência irreversível.

Até poucos anos atrás, pensava-se que mesmo as depressões mais graves eram associadas apenas a comprometimentos leves nos desempenhos de testes neuropsicológicos (ROBBINS, JOYCE, SAHAKIAN, 1992). Entretanto, a abrangente revisão realizada por MILLER (1975) dissipou esta impressão, por meio de pesquisas que evidenciaram a associação entre formas moderadas e graves de depressão com déficits significativos em tarefas cognitivas, motoras, de percepção e de comunicação. No que se refere ao domínio cognitivo, este autor constatou o comprometimento das capacidades intelectuais gerais, da capacidade visuo-espacial, da memória e da aprendizagem, do pensamento abstrato, da linguagem e da velocidade do processamento mental. Sua principal conclusão foi que todos os subtipos depressivos exibem algum tipo de déficit em todos os domínios investigados.

WELLS (1979) utilizou pela primeira vez a palavra *síndrome* na definição da pseudodemência; conceituou-a como uma “síndrome na qual a demência é mimetizada por um distúrbio psiquiátrico funcional”. Esse autor argumentou que a pseudodemência não se encontrava necessariamente relacionada ao envelhecimento, nem era primariamente associada com a depressão, mas poderia ocorrer numa variedade de transtornos psiquiátricos.

Entretanto, o termo pseudodemência tem sido alvo de muitas críticas. STOUDEMIRE et al. (1989) argumentaram que não há nada de “falso” no déficit

cognitivo associado à depressão e que “demência” simplesmente refere-se ao declínio da função cognitiva e intelectual, sem nenhuma conotação quanto à reversibilidade da síndrome. Em uma revisão sobre o assunto, NUSSBAUM (1994) apontou os novos termos clínicos que foram propostos para a palavra pseudodemência: *síndrome demencial da depressão* (Folstein & McHugh, 1978), *transtorno mental orgânico induzido por depressão* (McAllister, 1983) e *disfunção cognitiva relacionada à depressão* (Stoudemire et al., 1989).

NUSSBAUM (1994) avaliou que a recente literatura sobre o assunto tem refletido uma mudança do enfoque predominantemente clínico-descritivo para uma pesquisa biologicamente orientada, que busca desvendar os substratos neuroanatômicos subjacentes ao agrupamento de sintomas cognitivos, motores e afetivos presentes nos pacientes portadores de depressão.

Uma abordagem diferente, que vem sendo utilizada nos estudos sobre humor e cognição, tem considerado os déficits psicológicos da depressão no contexto da neurobiologia, principalmente por meio de técnicas que avaliam diretamente a função cerebral, com a utilização da neuroimagem. Tais técnicas são especialmente úteis no estudo dos transtornos depressivos, onde freqüentemente não se encontram evidências de lesões estruturais distintas, mas onde poderiam existir alterações neurofuncionais (SCHWARTZ et al., 1987).

6.1 - Natureza do comprometimento cognitivo na depressão

Pacientes depressivos freqüentemente queixam-se de dificuldades com a atenção e a concentração, especialmente quando tentam aprender ou se lembrar. Consequentemente, muitas pesquisas têm procurado uma compreensão dos déficits de memória e aprendizagem nos pacientes portadores de depressão (STENBERG & JARVIK, 1976; WEINGARTNER et al., 1981; WILLIAMS & SCOTT, 1988; CORWIN et al., 1990; ROBBINS et al., 1992).

Segundo ROBBINS et al. (1992), durante as décadas de 60 e 70, a pesquisa neuropsicológica da memória em pacientes portadores de depressão recebeu forte influência da teoria modal da memória, que sugeria armazenamentos distintos para a memória de curto prazo (primária) e para a memória de longo prazo (secundária). Em

seguida, explicou-se o déficit de memória na depressão, em termos dos estágios e formas do processamento, propondo-se que este comprometimento refletia déficits no registro ou na memória de curto prazo, com preservação da memória de longo prazo (STENBERG & JARVIK, 1976). Posteriormente, CORWIN et al. (1990) sugeriram que pacientes portadores de depressão não apresentavam problemas específicos em um determinado estágio do armazenamento da memória. Ao invés disso, as dificuldades experimentadas por esses pacientes relacionavam-se mais ao processamento global da memória.

WEINGARTNER et al. (1981) levantaram a possibilidade da diminuição da memória na depressão ser causada pelo comprometimento dos processos de codificação (*encoding processes*), uma vez que pacientes portadores de depressão apresentavam estratégias deficientes de codificação (*encoding*) para organizar e transformar eventos a serem lembrados. WILLIAMS & SCOTT (1988) também encontraram evidências de estratégias tênues de codificação (*shallow encoding*) e possivelmente de recuperação (*retrieval*), em seu estudo sobre a memória autobiográfica, em que pacientes portadores de depressão eram menos específicos em suas memórias e essa falha na estruturação e organização da história possivelmente refletiria um comprometimento da codificação.

HASHER & ZACKS (1979) distinguiram entre operações cognitivas que requerem “esforço” ou capacidade cognitiva e processos que podem ser realizados automaticamente. WEINGARTNER & SILBERMAN (1982) postularam a existência de um continuum na requisição de esforços para diferentes tipos de desempenho de memória, em uma sequência temporal precisa. O reconhecimento exigiria menor esforço que a evocação livre (*free recall*), que, por sua vez, requeria menor esforço que a evocação seriada (*serial recall*). Afirmaram ainda que a evocação (*recall*) estaria mais comprometida na depressão, por ser mais sensível do que o reconhecimento, que demandaria menor esforço. GOLLINKOFF & SWEENWY (1989) demonstraram opinião contrária à dos autores anteriores e referiram que os déficits na memória de evocação e reconhecimento refletiriam um comprometimento básico da memória (especificamente na codificação), ao invés de uma incapacidade em alocar esforços em tarefas cognitivas mais complexas.

Uma outra maneira de explicar a natureza dos problemas de memória na depressão é a consideração de mudanças seletivas que são características do transtorno. MILLER & LEWIS (1977) observaram que pacientes portadores de depressão tinham um viés de resposta conservadora, isto é, apresentavam uma tendência a dizer “não” mais freqüentemente que “sim” em testes de memória de reconhecimento, quando não tinham certeza da resposta certa. Além disso, pacientes portadores de depressão apresentaram um déficit seletivo de memória para conteúdos com carga afetiva, como, por exemplo, lembrar-se mais de palavras negativas que positivas em uma lista de palavras (BRADLEY & MATHEWS, 1983), mais temas negativos que positivos (BRESLOW et al., 1981) e responderam mais rapidamente a indícios negativos que positivos em testes de memória autobiográfica (WILLIAMS & SCOTT, 1988).

Falhas da memória na depressão estão freqüentemente relacionadas a queixas subjetivas de pouca concentração e diminuição da atenção. Evidências consistentes da associação entre comprometimento da memória e déficits da atenção foram proporcionadas por CORWIN et al. (1990), quando observaram que o sub-ítem “dificuldade de concentração” da escala MADRS estava relacionado com o desempenho em testes de memória, ao contrário de outros sub-ítems como “retardo psicomotor” e “falta de interesse”.

Estudos sobre os problemas de memória em pacientes portadores de depressão, antes e após o tratamento, mostraram que a melhora da depressão é acompanhada por uma redução dos déficits cognitivos (STERNBERG & JARVIK, 1976). Esses resultados indicariam que muitos dos déficits cognitivos na memória e na aprendizagem estão associados mais fortemente à depressão estado, que à depressão traço (ROBBINS et al., 1992).

CASSENS et al. (1990) fizeram uma revisão de 15 anos da literatura em pesquisas que exploraram as funções neuropsicológicas em pacientes deprimidos. De acordo com o grau da disfunção neuropsicológica, independente de sinais e sintomas clínicos, assim como história pregressa dos indivíduos, os déficits neuropsicológicos foram divididos em 3 subgrupos: (a) ausência ou déficits neuropsicológicos mínimos, que apresentavam comprometimento da atenção, sem nenhuma disfunção localizada, formado por pacientes

com depressões caracterológicas crônicas, transtorno distímico ou depressões reativas; (b) disfunção neuropsicológica focal, localizada na parte posterior do hemisfério direito, que incluía pacientes com comprometimento significativo da memória para material não-verbal (déficit de memória visual) e déficits da atenção, composto por pacientes portadores de depressão unipolar; e (c) pacientes com disfunção neuropsicológica disseminada, mas sem evidência quantitativa ou qualitativa das características observadas nas demências progressivas, que poderiam ser descritos como pacientes com pseudodemência ou demência subcortical e foi formado por pessoas mais idosas. Entretanto, nem todos os pacientes diagnosticados com transtorno depressivo apresentaram evidências de disfunção neuropsicológica, que iam além dos déficits de atenção.

Segundo STOUDEMIRE et al. (1989), embora o mecanismo pelo qual a depressão poderia causar uma disfunção cognitiva não tenha sido estabelecido, duas influentes hipóteses foram propostas. Uma delas era que os déficits neuropsicológicos observados em pacientes portadores de depressão originavam-se de um comprometimento orgânico intrínseco aos efeitos neurobiológicos da própria depressão. A outra hipótese relacionava os déficits cognitivos na depressão a efeitos secundários causados pela própria depressão (dificuldade de manter a atenção e motivação diminuída). Acrescenta-se a isso os efeitos sobre a cognição dos medicamentos usados no tratamento da depressão. Drogas com ação anticolinérgica são as principais implicadas na produção de déficits de memória e da atenção, assim como aquelas que possuem um forte efeito sedativo, devido ao seu potencial para bloquear os receptores histamínicos H_1 ou os receptores noradrenérgicos α_1 (AMADO-BOCCARA et al., 1995).

ROBINSON et al. (1984) argumentaram que a depressão poderia estar relacionada a disfunções nas regiões cerebrais anteriores esquerdas. De forma similar, SAVARD et al. (1980) sugeriram que as disfunções cognitivas na depressão também poderiam resultar das mesmas deficiências de aminas biogênicas, associadas com a depressão.

Nos últimos 20 anos tornou-se claro que os pacientes depressivos apresentam déficits nos testes neuropsicológicos. Entretanto, esses estudos ainda carecem de uma estrutura teórica coerente para explicar adequadamente esses déficits. Inicialmente, é

necessário considerar a exata natureza do comprometimento cognitivo observado na depressão. As evidências sugerem que os déficits são observados em uma grande variedade de testes, mas não está claro se algum padrão específico de comprometimento pode ser identificado. Além disso, é importante relacionar o comprometimento cognitivo aos seus prováveis substratos neurais. Finalmente, essas dimensões da deficiência cognitiva devem estar relacionadas às características clínicas dos transtornos depressivos.

A interface entre a cognição e a emoção ainda é nebulosa, mas é bastante provável que mecanismos motivacionais possam mediar os déficits cognitivos e vice-versa.

III - JUSTIFICATIVA

Na depressão, os sintomas nucleares envolvem alterações do humor e do afeto, mas existem evidências substanciais de que a função cognitiva também esteja comprometida. Uma compreensão dos déficits cognitivos tem várias implicações tanto conceituais como práticas para o estudo da depressão. No campo da clínica, observamos que o comprometimento das funções cognitivas frequentemente prejudica o funcionamento social e constitui-se num dos indicadores da gravidade da depressão. Além disso, existem implicações diagnósticas, particularmente nos pacientes idosos, cujos déficits cognitivos, frequentemente pronunciados, representam um desafio para o diagnóstico diferencial entre depressão e demência. Em termos conceituais, o entendimento dos déficits cognitivos, sua interação com o distúrbio de humor e sua relação com a neuropatologia é essencial para uma maior compreensão dos transtornos depressivos.

Os testes neuropsicológicos evidenciam que as alterações funcionais de determinadas áreas cerebrais associados a episódios depressivos produzem déficits cognitivos, clinicamente reconhecíveis.

O perfil neuropsicológico cognitivo específico do paciente com depressão pode ser um elemento de importância no diagnóstico diferencial com outras patologias. Além disto, a medida do prejuízo cognitivo pode ser incluída nos critérios diagnósticos devido ao valor de predição em termos de resposta à tratamento, pois as alterações cognitivas poderiam estar relacionadas à gravidade da depressão. No Brasil, após consulta ao banco de dados LILACS, conclui-se que praticamente inexistem trabalhos sobre este tema.

Pelo exposto, justifica-se tal trabalho de revisão da literatura sobre o tema das alterações cognitivas na depressão, pela contribuição que oferece em termos de uma sistematização atualizada do conhecimento e dos fundamentos da relação cérebro/cognição para a atividade clínica e científica.

IV - OBJETIVOS

Geral:

- Realizar uma revisão da literatura sobre o comprometimento cognitivo encontrado nos quadros depressivos primários, não-bipolares, bem como proceder a uma análise crítica da mesma.

Específicos:

- Analisar a natureza e o padrão do comprometimento cognitivo encontrado na depressão;
- Estabelecer a correlação entre as variáveis clínicas do quadro depressivo e o desempenho neuropsicológico cognitivo;
- Estabelecer correlações entre os déficits cognitivos na depressão e os substratos neurais e medidas neurofisiológicas subjacentes.

V - METODOLOGIA

A. PESQUISA DA LITERATURA.

Inicialmente foram consultados três bancos de dados: *Medline*, *PsychInfo* e *LILACS*, com o objetivo de selecionar estudos que preenchessem os critérios de inclusão estabelecidos para esta revisão da literatura.

Na pesquisa em que foram utilizados o *Medline* e o *PsychInfo*, as palavras chaves utilizadas na estratégia de busca incluíam “depression”, “unipolar depression”, “unipolar major depression”, “major depressive disorder”, “depressive episode” e “recurrent depressive disorder”; combinadas com “neuropsychology”, “cognitive deficit”, “cognitive impairment”, “neurocognition” e “cognitive function” como termos secundários. Nestes dois bancos de dados, os estudos localizados por computador eram limitados àqueles escritos na língua inglesa.

Na consulta ao LILACS foram usadas as palavras chaves “depressão”, “depressão maior”, “depressão unipolar”, “transtorno depressivo recorrente”, “episódio depressivo” combinados com “neuropsicologia”, “cognição”, “déficit cognitivo”, “prejuízo cognitivo” e “funções cognitivas”. Aqui, os estudos localizados por computador eram publicados em português e espanhol.

Foi consultada também a *American Psychiatric Electronic Library*, utilizando-se os mesmos termos pesquisados no *Medline* e *PsychInfo*.

Com a finalidade de que a busca da literatura não ficasse limitada ao pequeno conjunto de palavras chaves que os sistemas de busca utilizados por computador usam para selecionar artigos, foi realizada uma extensiva busca manual a partir das referências bibliográficas listadas pelos artigos selecionados e capítulos de livros de expressão na área de estudo.

B. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS.

Os artigos incluídos nesta revisão deveriam preencher os seguintes critérios de seleção:

- 1) terem sido publicados no período entre 1989 e 1999;
- 2) serem especificamente estudos clínicos, tendo desenho de pesquisa com grupo controle;

3) incluírem pacientes com diagnóstico de depressão primária, não-bipolar (depressão maior pelos critérios do DSM-IV; episódio depressivo e transtorno depressivo recorrente pelos critérios da CID-10);

4) os pacientes incluídos nestes estudos deveriam ser adultos com idade máxima até 65 anos, para excluir a possibilidade de que os déficits cognitivos avaliados possam ser atribuídos ao envelhecimento normal ou a quadros demenciais iniciais;

5) estudos que reportavam apenas níveis de significância, sem dados estatísticos descritivos ou inferenciais, foram excluídos;

6) estudos que incluíam pacientes com distímia, ciclotímia e transtorno bipolar não foram incluídos.

VI - RESULTADOS

Foram selecionados 65 estudos, publicados entre 1989 e 1999, que preencheram os critérios estabelecidos para este trabalho. No total, 1706 pacientes com diagnóstico de depressão primária, não bipolar (episódio depressivo maior pelo DSM-IV e episódio depressivo, pela CID-10) foram submetidos a uma variedade de testes neuropsicológicos, assim como 1878 controles. A tabela 6 mostra um resumo desses trabalhos.

Os principais tópicos relacionados com o comprometimento cognitivo nos quadros depressivos foram agrupados levando-se em conta os objetivos específicos estabelecidos desta revisão.

NATUREZA DO PERFIL NEUROPSICOLÓGICO NA DEPRESSÃO

Uma das principais indagações que emerge dos estudos neuropsicológicos na depressão refere-se ao padrão do comprometimento cognitivo. Questiona-se se a depressão está associada a déficits em áreas específicas ou se o comprometimento apresenta uma caráter mais generalizado.

Os pacientes portadores de depressão têm sido avaliados neuropsicologicamente através de tarefas que aferem aspectos da memória, do aprendizado, da atenção, da fluência verbal e de diferentes testes de funções executivas.

Depressão e memória

GALINKOFF & SWEENEY (1989) encontraram, em pacientes portadores de depressão, um desempenho comprometido nas tarefas de memória relativas à evocação (*recall*) e ao reconhecimento, que não variaram em função da dificuldade da tarefa.

Marcantes déficits no aprendizado visuo-espacial foram descritos por RICHARDS & RUFF (1989) em uma amostra de 30 pacientes portadores de depressão e livres de medicação.

COELLO et al. (1990) avaliaram pacientes adolescentes com depressão, na fase aguda e na fase de recuperação, em uma tarefa visual, e constataram que, comparados ao grupo controle, os pacientes portadores de depressão demonstraram desempenho prejudicado em todas as tarefas visuais.

DANION et al. (1991) aplicaram o *Weschler Memory Scale* (WMS) em 36 pacientes portadores de depressão e 18 controles; seus resultados demonstraram que a

TABELA 6 – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

AUTOR(ES)	NÚMERO DE PACIENTES	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	TESTES NEURO- PSICOLÓGICOS	RESULTADOS
GOLINKOFF & SWEENEY, 1989	<ul style="list-style-type: none"> • 18 D.M. • 18 transt. de personalidade • 18 controles 	SADS DSM-III	<i>Word List</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits cognitivos na depressão refletem uma deficiência básica da memória, independente da dificuldade da tarefa e da capacidade de alocação de esforços.
RICHARDS & RUFF, 1989	<ul style="list-style-type: none"> • 30 D.M. • 30 controles 	DSM-III	<i>San Diego Neuropsychological Battery (SDNB)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos evidenciaram déficits no aprendizado visuoespacial e na memória de curto prazo. • A motivação não interferiu com os resultados nos testes cognitivos.
COELLO et al., 1990	<ul style="list-style-type: none"> • 23 adolescentes c/ D.M. • 20 controles 	DSM-III-R	<i>WISC-R, WAIS-R, Gestalt Closure</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes com depressão desempenham pior que controles nos testes antes e após o tratamento. • Os resultados dos testes visuais não variam como resultado do tratamento. • Teste de Gestalt Closure foi o único a apresentar correlação com a gravidade da depressão.
TANCER et al., 1990	<ul style="list-style-type: none"> • 17 D.M. • 17 controles 	DSM-III-R	<i>20-word free-recall</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos tiveram pior desempenho no teste de evocação livre de palavras não agrupadas. • Não se observou prejuízo cognitivo durante a execução de tarefas automáticas.
WOLFE et al., 1990	<ul style="list-style-type: none"> • 9 Alzheimer • 8 Parkinson • 4 D.M. 	<ul style="list-style-type: none"> • DSM-III • Parkinson Disease Motor Performance Scale 	<i>MMSE, Varied Interval Summation Task, Verbal Fluency, Boston Naming Test</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com HVA baixo eram mais lentos no processamento de informações, independente de seus respectivos diagnósticos.

• TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

BURGESS, 1991a	<ul style="list-style-type: none"> • 55 transorno de personalidade • 17 D.M. • 20 esquizo 	DSM-III-R	<i>Bateria de testes de Luria para:</i> <i>Atenção, Memória, Orientação, Linguagem, Pensamento abstrato, Planejamento e seqüências</i>	<ul style="list-style-type: none"> • comprometimento do desempenho do teste de planejamento e seqüência apresentou-se alterado somente no grupo com depressão aguda.
BURGESS, 1991b	<ul style="list-style-type: none"> • 27 personal. borderline • 20 esquizo • 17 D.M. 	DSM-III-R	<i>Atenção, Nível de consciência, Orientação, Memória, Reprodução rítmica, Linguagem, Abstração, Planejamento / Seqüência, Reprodução rítmica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidências de disfunção cognitiva na depressão
CORWIN et al., 1991	<ul style="list-style-type: none"> • 50 D.M. • 28 bipolares • 21 controles 	DSM-III-RDC	<i>High Low Imagery Test (HiLo test)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1º experimento: viés conservador anormal é característico de depressão e “viés liberal” é encontrado em mania independente da gravidade da doença • 2º experimento: tratamento com propranolol modela acentua o viés conservador na depressão.
DANION et al., 1991	<ul style="list-style-type: none"> • 36 D.M. • 18 controles 	DSM-III	WMS	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ da memória explícita nos deprimidos, mas a memória implícita encontra-se preservada. • Os déficits cognitivos estão relacionados a tarefas que exigem esforço • Memória semântica normal nos deprimidos.
MARTIN et al., 1991	<ul style="list-style-type: none"> • 13 D.M. • 17 distímia • 18 controles 	DSM-III-R	WCST	<ul style="list-style-type: none"> • Desempenho prejudicado no WCST estava relacionado à gravidade da depressão. • Deprimidos tiveram pior desempenho no número de erros perseverativos e níveis de respostas conceituais.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

MILLER et al., 1991	<ul style="list-style-type: none"> • 28 D.M. • 28 controles 	RDC	<i>Luria-Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB), WAIS-R</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não se observou diferenças entre deprimidos e controles quanto ao desempenho cognitivo. • Não houve relação entre a gravidade da depressão e pior desempenho em tarefas cognitivas.
PESELOW et al., 1991	<ul style="list-style-type: none"> • 50 D.M. • 21 controles 	DSM-III-RDC	<i>Digit Span Forward and Backward, Superspan digits, Buschke Selective Reminding, Category Retrieval, Fragmented Pictures Test</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos tiveram pior desempenho em uma avaliação de memória, a medida que os testes foram tornando-se mais difíceis e complexos • Após tratamento, houve melhora de todas as funções cognitivas avaliadas
AUSTIN et al., 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 40 D.M. • 20 controles 	DSM-III-R	<i>NART, AVLT, WAIS-R, Trail Making A e B, Verbal Fluency</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos apresentam comprometimento da memória tardia e de reconhecimento. • Existem déficits em tarefas por esforço e automáticas. • A gravidade da depressão piora o desempenho cognitivo. • O uso de medicação não alterou os resultados.
BENCH et al., 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 33 D.M. • 23 controles 	RDC SADS	<i>MMSE</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ rCBF em pacientes deprimidos: cíngulo anterior esquerdo e córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo • O uso de medicação não alterou os resultados • ↓ rCBF no córtex pré-frontal medial E ⇒ associado com o comprometimento cognitivo na depressão
BRAND et al., 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 24 D.M. • 26 controles 	DSM-III-R	<i>Immediate recall trials, Rey's Complex Figure Test., Road Map Test, Trail Making A e B</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos tiveram ↓ da evocação livre. • Deprimidos foram mais lentos na execução dos testes. • Os déficits de memória dos deprimidos relacionavam-se à uma ↓ da motivação. • A gravidade da depressão foi correlacionada com um pior desempenho cognitivo.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

CHAVES & IZQUIERDO 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 31 demência de várias etiologias • 31 D.M. • 22 controles 	<ul style="list-style-type: none"> • Alzheimer: NINC • Hachinski Ischemic Score • DSM-III 	MMSE, Halstead-Wepman Screening Test, Gnostic function, Abstração e julgamento, Testes de cálculo	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit em abstração, cálculo, “praxis” e funções de linguagem foram associados com a demência. • Depressão: ↓ da capacidade de cálculo. Praxis e abstração preservadas.
DOLAN et al., 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 33 D.M. 	SADS RDC	MMSE, CAMCOG	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ do rCBF no giro pré-frontal medial E., em deprimidos com comprometimento cognitivo • o perfil do rCBF em deprimidos é diferente daquele das demências degenerativas
SPRING et al., 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 15 D.M. com placebo • 10 D.M. com amitriptilina • 10 D.M. com cloroxamina 	DSM-III	WMS, SDT	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivos com atividade anticolinérgica prejudicam a função memória, a despeito da melhora dos sintomas depressivos.
BENCH et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • 40 D.M. • 23 controles 	RDC	MMSE	<ul style="list-style-type: none"> • O déficit cognitivo foi correlacionado com ↓ rCBF no córtex pré-frontal medial E, no tálamo anterior D, no giro temporal superior D, no córtex cingular posterior.
BERMAN et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • 10 esquizo • 10 D.M. • 20 controles 	DSM-III	WCST, Number-matching task (NM)	<ul style="list-style-type: none"> • Não existiram diferenças entre deprimidos e controles no rCBF • Depressão e esquizofrenia não compartilham os mesmos mecanismos fisiopatológicos • A pontuação dos deprimidos no WCST é < que controles

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

DEIJEN et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • 12 D.M. • 12 controles 	DSM-III-R	<i>Recognition Memory Task</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos foram mais lentos em tarefas perceptuo-motoras. • Deprimidos tiveram déficits em tarefas que exigiam esforço. • ↓ da memória de reconhecimento. • “viés de resposta”: alteração no processamento de palavras com significado emocional.
FRANKE et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • 30 esquizo • 15 D.M. • 30 controles 	RDC DSM-III-R	<i>WCST, Trail Making A e B, Verbal Fluency, Digit Span</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos tiveram um desempenho pior que os controles nos testes WCST, Trail Making A e B, e na fluência verbal. • Os achados são sugestivos de disfunção frontal.
GOLDBERG et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • 57 esquizo • 29 D.M. • 16 bipolares 	DSM-III-R	<i>WAIS-R, WRAT-R, Trail Making B, WMS, WCST, Line Orientation, Facial Recognition</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão e esquizofrenia são transtornos diferentes do ponto de vista neuropsicológico. • Não se evidenciou alterações das funções executivas na depressão. • Fatores relacionados ao traço e ao estado depressivo influenciaram o déficit cognitivo.
O'BRIEN et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> • 11 D.M. • 10 controles 	DSM-III-R	<i>NART, CANTAB battery, SMTS, DMTS, Test of Pairs Associate Learning</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos apresentaram desempenho deficiente nos testes de reconhecimento espacial, evocação visual e aprendizado visual. • Na recuperação, houve melhora em todas as funções, exceto na latência de resposta no reconhecimento visual. • O déficit cognitivo foi atribuído à identificação do processamento de informações.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

BROWN et al., 1994	• 29 D.M. • 20 controles	RDC e SADS	CAMCOG, MMSE, WAIS-R, <i>Schonell Graded, Word Reading Test, Wechsler Logical Memory (WMS-LM), Word-Pair Associate Learning Test (PALT), RAVLT</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Distribuição da cognição global distribuiu os pacientes em 3 grupos: sem alteração cognitiva, alterações limitadas e com alteração. • Com testes mais refinados o grupo “sem alteração” apresentou: deficiência de linguagem, memória, atenção e regulação comportamental. • Diferenças significativas foram encontradas entre os grupos quanto a evocação imediata, atenção e regulação comportamental.
DOLAN et al., 1994	• 29 D.M. • 16 controles	RDC	<i>Paired Associated Learning, Recognition memory, Recall of unrelated word list, RAVLT, Recognition bias, Serial sevens, Brown Peterson (STM), Digit span backward, Schenkel, Weigl Categorization Test</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O déficit cognitivo na depressão relaciona-se a ↓ do rCBF no córtex pré-frontal medial. • Déficits de memória e atenção parecem ter a mesma fisiopatologia (disfunção do córtex pré-frontal medial)
GAINOTTI & MARRA, 1994	• 42 Alzheimer • 26 D.M.	DSM-III	<i>Word Fluency, Phrase Construction, Digit Span Forward, Digit Span Backward, Immediate Visual Memory, Raven's Colored Matrices, Simple Copy, Copy with Landmarks</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não se observou diferenças entre deprimidos e pacientes com Alzheimer em testes que avaliavam evocação e reconhecimento. • Depressão: poucas intrusões e poucos falsos positivos nos testes de memória verbal. • Pacientes com Alzheimer: muitas intrusões e muitos falsos reconhecimentos em testes de memória verbal.
GROSSMAN et al., 1994	• 44 D.M. • 44 controles	DSM-III-R	<i>KAIT (Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram observados déficits específicos para depressão nos testes de memória e planejamento.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

MARCOS et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 28 D.M. • 19 controles 	DSM-III-R	WAIS, Tapping test, Perceptual-motor evaluation, Trail Making test, WMS	<ul style="list-style-type: none"> • Observou-se que pacientes deprimidos, clinicamente recuperados, ainda apresentavam déficits cognitivos. • Os déficits de memória nestes pacientes, ocorria em tarefas verbais e percepto-visuais. • Os achados indicaram que os déficits cognitivos na depressão são característicos do traço depressivo.
MOFFOOT et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 20 D.M. • 20 controles 	DSM-III-R	Befindlichkeitskala, Digit Span forwards, Digit symbol substitution test, DSSST, AVLT, CANTAB	<ul style="list-style-type: none"> • Pela manhã, pacientes deprimidos tinham desempenho prejudicado em testes de concentração, memória de trabalho, memória episódica e de reconhecimento, que ao anoitecer. • Nos deprimidos a melhora diurna das funções de memória correlacionava-se aos níveis de cortisol plasmático. • O comprometimento cognitivo foi considerado um indicador da gravidade da depressão.
RICHARDSON et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 18 D.M., com fluoxetina • 17 D.M., com amitriptilina 	DSM-III	RAVLT	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos medicados com amitriptilina, apresentaram problemas de memória, apesar da melhora dos sintomas depressivos. • Foi observada uma associação entre a gravidade da depressão e o déficit cognitivo.
SARA et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 27 D.M. • 27 controles 	DSM-III	Reaction Time	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos foram mais lentos que os controles no tempo de reação a uma tarefa experimental. • Não foram encontradas diferenças significativas nos potenciais evocados em deprimidos e controles.
SCHMALING et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 16 síndrome de fadiga crônica • 24 D.M. 	IDD Inven- tory to Di-agnose De-pression)	Sstroop Test, Short category Test, WCST, CVLT, WMS-R, Trail Making A e B	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos em todos os testes. • O desempenho cognitivo dos dois grupos estava dentro dos limites da normalidade.

TABELA 6 (CONT.)— ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

SILVERSTEIN et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 24 esquizo • 24 D.M. • 8 bipolares • 7 esquizo-afetivo • 5 outras psicoses funcionais não especificadas 	RCD	WAIS, Halstead-Reitan Neuropsychological Battery, Trail Making A e B	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits cognitivos predizem transtornos psiquiátricos com maior duração e persistência de sintomas.
SMITH et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • 36 D.M. • 26 controles 	DSM-III	RAVLT, Word fluency, Signal Detection Test	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos tiveram pior desempenho nos testes de memória verbal e no teste de detecção de sinais. • A fluência verbal não foi afetada pela depressão. • A gravidade da depressão estava relacionada com o déficit da memória verbal.
DANION et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> • 30 D.M. • 30 controles 	DSM-III-R	Word-Stem Completion Task, Free-Recall and Recognition Tasks	<ul style="list-style-type: none"> • Evocação livre: pacientes com depressão lembram mais palavras com significado negativo do que neutro. • Controles lembram-se mais de palavras de significado positivo.
DeLUCCA et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> • 26 síndrome de fadiga crônica • 12 esclerose múltipla • 14 D.M. • 20 controles 	DSM-III-R – • Krupp fatigue scale	WAIS-R, PASAT, Booklet category test (BCT), Rey complex figure test, CVLT, BDI / STAI	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos não demonstraram alterações no PASAT, Trail Making e digit span. • Déficit cognitivos leves foram observados em tarefas que exigiam esforço.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

ILSLEY et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> • 15 D.M. • 15 controles 	DSM-III-R	MMSE, NART-R, WMS, RBMT (Rivermead Behavioral memory test), Semantic memory, Implicit Learning and subsequent recall, AIS-R, DSST (digit symbol substitution test)	<ul style="list-style-type: none"> • O déficit de memória verbal foi atribuído a deficiências nos processos de busca para ativar a recordação. • Deprimidos apresentaram comprometimento seletivo da evocação livre. • Não se observou enviesamento congruente com o humor nos testes de memória em pacientes deprimidos.
TARBUCK & PAYKEL, 1995	<ul style="list-style-type: none"> • 18 D.M. < ou = 59 anos • 17 D.M. > ou = 60 anos 	DSM-III-R	NART, RBMT, Simple and Choice Reaction Times, Letter Cancellation Task, Verbal Fluency for Categories, Silly Sentences Task	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão: associada a um pior desempenho em todas as tarefas de memória, aprendizagem, tempo de reação e fluência verbal. • Idade: interfere com a velocidade do desempenho e com o tempo de reação. • Deprimidos demonstraram comprometimento maior em tarefas que exigiam esforço.
TRICHARD et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> • 23 D.M. • 15 controles 	DSM-III	SCWT, VFT, Cancellation Test, WAIS-R	<ul style="list-style-type: none"> • Na época do internamento todos os deprimidos tinham comprometimento grave em todas as funções cognitivas testadas. • Na fase de recuperação, não se observou diferenças entre deprimidos e controles quanto aos resultados da testagem neuropsicológica.
ALBUS et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 27 esquizo. • 10 D.M. • 17 bipolares • 27 controles 	DSM-III-R	WCST, WAIS-R, LPS, Supermarket Test, WMS, WMS-R, CVLT, Trail Making Test, Stroop Colour Word Test, Reading Span Test, Continuous Performance Test, Span of Apprehension Test	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos sem sintomas psicóticos não diferem dos controles • Deprimidos com sintomas psicóticos têm desempenho cognitivo semelhante à esquizofrênicos • Depressivos com sintomas psicóticos têm comprometimento da atenção e processamento motor visual.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

BEMELMANS et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 15 D.M. • 9 controles 	DSM-III-R	Evocação de lista de palavras	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos são deficientes em tarefas que exigem esforço
de GROOT et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 48 D.M. • 04 bipolares 	DSM-III-R	<i>Oral Word Fluency, Sentence Repetition, Ten Words Test, Perceptual Speed, Facial Recognition Test, Line Orientation</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ da fluência verbal. • ↓ da memória verbal e visual. • Ausência de efeitos de lateralização cerebral
ELLIOTT et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 28 D.M. • 22 controles 	DSM-III-R	<i>NART, VFT, CANTAB battery, Simultaneous and delayed matching to sample (SDMTS), Spatial span, Spatial working memory, Tower of London task, New Tower of London task, Attentional Set Shifting Task</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos tendiam a cometerem mais erros, após terem feedback negativo • Deprimidos tinham desempenho ↓ em fluência verbal, memória verbal e visual, funções executivas e memória de trabalho
FISCHLER et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 16 síndrome de fadiga crônica • 19 D.M. • 20 controles 	DSM-III-R	<i>Finger Tapping test, Selective Reminding Test, Memory for Location Test, Trail Making B test, WAIS</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O subtipo “endógeno” da depressão apresenta alterações na perfusão sanguínea frontal. • Não foi observada uma relação entre rCBF e a gravidade da depressão.
JESTE et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 30 depressão psicótica • 28 depressão não psicótica • 160 esquizo 	DSM-III-R	<i>Learning: story, Learning: figure learning, CVLT, Trail Making A e B, WAIS-R, Grooved Pegboard, Memory: story, Memory figure</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos com sintomas psicóticos tem pior performance cognitiva que deprimidos sem sintomas psicóticos • Os déficits cognitivos nos pacientes deprimidos independem da gravidade dos sintomas • As características neuropsicológicas da depressão psicótica foram relacionadas a um traço depressivo

TABELA 6 (CONT.)- ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

LEMELIN et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 30 D.M. • 30 controles 	DSM-III-R	SCWT, VSIT	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos apresentaram déficit seletivo da atenção, que não dependia do retardo psicomotor. • O comprometimento no VSIT estava relacionado a uma deficiência na inibição do distrator.
MOREAUD et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 2 D.M. • 3 bipolares • 4 distímicos • 5 depressão exógena • 6 controles 	DSM-III-R	WCST, Trail Making test A e B, Stroop test, Torre de Londres, Fluência Verbal	<ul style="list-style-type: none"> • No período pré-tratamento, pacientes deprimidos tiveram desempenho prejudicado no WCST, mas não no Trail Making, Stroop Test e na fluência verbal. • Após tratamento, não foi observada diferença significativa entre deprimidos e controles. • Não se evidenciou correlação entre comprometimento cognitivo e gravidade da depressão.
PIERSON et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 24 D.M. • 24 controles 	DSM-III-R	Choice Reaction-Time Task	<ul style="list-style-type: none"> • As anormalidades no processamento de informações em pacientes deprimidos são devidas ao retardo psicomotor e à necessidade de esforço na execução das tarefas.
WATKINS et al., 1996	<ul style="list-style-type: none"> • 13 D.M. • 13 controles 	DSM-III-R	Word Stimuli	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos demonstraram maior pré-ativação de palavras com significado negativo que os controles. • Não foi detectado déficit da memória implícita.
BRÉBION et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 26 D.M. • 26 controles 	DSM-III	Recognition test	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos apresentaram menor índice de eficiência de memória. • A gravidade da depressão está relacionada com a discriminação e o retardo psicomotor está relacionado com o viés de resposta.
ELLIOTT et al., 1997 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 6 D.M. • 6 controles 	DSM-IV	Tower of London task	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos falharam em aumentar a ativação do cíngulo anterior, do núcleo caudado e do córtex pré-frontal, durante a realização de tarefa que envolvia função executiva.

TABELA 6 (CONT.) – ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

ELLIOTT et al., 1997b	<ul style="list-style-type: none"> • 28 D.M. • 22 controles 	DSM-III-R	NART, WAIS-R, DMTS, Torre de Londres, CANTAB battery, Nova Torre de Londres	<ul style="list-style-type: none"> • O desempenho cognitivo nos deprimidos é influenciado por uma resposta anormal ao feedback negativo. • O déficit persiste após a melhora clínica da depressão. • A resposta anormal ao feedback negativo relaciona-se a um fator traço da depressão.
GEORGE et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 6 D.M. • 3 bipolar II • 2 bipolar I • 11 controles 	SADS	Stroop Test, Naming Colors Bars	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos não apresentaram ativação do giro do cíngulo anterior E, durante uma tarefa executiva.
HORAN et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 56 D.M. • 42 distúrbio de conduta • 22 misto 	DSM-III-R	CVLT	<ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes com depressão maior tiveram desempenho prejudicado em todos os aspectos de um teste de aprendizado verbal auditivo. • O perfil dos déficits neuropsicológicos observados não é específico para a depressão.
KUZIS et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 31 Parkinson sem D.M. • 27 D.M. e Parkinson • 12 controles 	DSM-III-R	MMSE, Raven Progressive Matrices, WCST, Controlled Oral Word Association test, Buschke Selective Reminding test, Benton Visual Retention Test, Digit Span	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes deprimidos (com ou sem Doença de Parkinson) tiveram pior desempenho nos testes de fluência verbal e atenção auditiva. • Déficits na formação de conceitos e mudanças de set não foram atribuídos à depressão.
LEMELIN et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 33 D.M. • 30 controles 	DSM-III-R	Stroop test	<ul style="list-style-type: none"> • Na depressão o prejuízo da atenção é devido a uma deficiência na inibição do distrator e à diminuição dos esforços necessários para o processamento.

TABELA 6 (CONT.)- ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

PARADISO et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 20 D.M. • 11 bipolares 	DSM-III-R	Trail Making Test A e B, Word list, Stroop Color test, WAIS-R	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos apresentaram déficits em todos os testes. • A disfunção cognitiva persistiu, mesmo após a melhora sintomatológica. • Foram observadas diferenças qualitativas no perfil cognitivo dos deprimidos uni e bipolares.
PURCELL et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 20 D.M. • 20 controles 	DSM-IV	CANTAB, DMTS, Spatial recognition, Pattern recognition	<ul style="list-style-type: none"> • Jovens com depressão unipolar evidenciaram maior lentidão psicomotora e dificuldades na mudança do set da atenção. • Em deprimidos a presença de déficits cognitivos está associada a um maior número de internações hospitalares. • O comprometimento cognitivo na depressão é variável quanto à sua natureza e gravidade.
THAM et al., 1997	<ul style="list-style-type: none"> • 9 bipolares, fase maníaca • 10 D.M. • 7 estados ruídos 	DSM-III-R	Synonym, Reasoning, and Block-test (SRB), Halstead-Reitan test Battery, Claeson-Dahl, Memory for Designs	<ul style="list-style-type: none"> • Mesmo na fase eufímica, o desempenho cognitivo dos pacientes deprimidos era pior do que a média dos controles. • Observou-se uma relação entre déficit cognitivo e o maior número de hospitalizações.
CAVEDINI et al., 1998	<ul style="list-style-type: none"> • 28 TOC • 29 D.M. 	DSM-III-R	WMS, WFT, WCST, OAT	<ul style="list-style-type: none"> • O número de erros de perseveração (OAT) foi significativamente maior no grupo de OCD do que no grupo com depressão maior; demais testes não apresentaram diferenças. • O desempenho nos testes cognitivos não foi correlacionado com a sintomatologia clínica ou gravidade da depressão.

TABELA 6 (CONT.)- ESTUDOS SOBRE DÉFICITS COGNITIVOS NA DEPRESSÃO (1989-1999)

DEGL'INNO- CENTI, AGREN, BACKMAN, 1998	<ul style="list-style-type: none"> • 17 D M • 17 controles 	DSM-IV	Controlled Oral Word Association Test, WCST, Stroop Color Word Test	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ da fluência verbal em deprimidos. • Deprimidos foram mais lentos no teste Stroop. • A gravidade da depressão não se relacionou com o desempenho cognitivo. • Não houve correlação entre desempenho cognitivo e ↓ da motivação. • WCST: deprimidos tem pior performance no número de tentativas, número de erros e nos erros perseverativos.
GEORGIEFF et al., 1998	<ul style="list-style-type: none"> • 20 D M • 20 controles 	DSM-III-R	Visual Lexical Decision Task	<ul style="list-style-type: none"> • Não se observou alterações no processamento da memória semântica na depressão. • Em deprimidos, a pré-ativação semântica encontra-se preservada nas tarefas automáticas e por esforço.
NELSON et al., 1998	<ul style="list-style-type: none"> • 13 D M psicótica • 14 D M sem psicose • 15 esquizo • 14 controles 	DSM-III-R	Continuous Performance Test	<ul style="list-style-type: none"> • Deprimidos com sintomas psicóticos tiveram maior comprometimento da atenção. Deprimidos sem sintomas psicóticos tiveram desempenho semelhante ao dos controles. • Não se evidenciou correlação entre comprometimento cognitivo e gravidade da depressão
AUSTIN et al., 1999	<ul style="list-style-type: none"> • 77 D.M. • 28 controles 	DSM-III-R	MMSE, NART, WMS-R, Reaction Time, Trail Making A e B, Stroop Task, Verbal Fluency, WCST, WAIS-R, RAVLT	<p>Deprimidos melancólicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maior comprometimento da memória. • ↓ da capacidade de mudança de set no WCST • ↓ da atenção • uso de medicação não alterou os resultados. <p>Evidenciou-se diferenças qualitativas entre deprimidos endógenos e não-endógenos.</p>

DM = depressão maior

HVA = ácido homovanílico

Esquizo = esquizofrênico

TOC = transtorno obsessivo-compulsivo

memória explícita dos pacientes portadores de depressão encontrava-se marcadamente prejudicada, sendo o déficit particularmente grave na evocação livre (*free recall*) e nos subtestes da WMS que avaliaram a recordação de novas informações.

AUSTIN et al. (1992) relataram comprometimento da memória tardia e de reconhecimento com o *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT) e apontaram o hipocampo e o núcleo medial do diencéfalo como prováveis sítios do comprometimento da memória na depressão. Em outro estudo, AUSTIN et al. (1999) avaliaram um padrão distinto de déficit cognitivo na melancolia, onde os pacientes portadores de depressão mostraram comprometimento na maioria das tarefas mnemônicas.

BRAND et al. (1992) encontraram um pior desempenho entre pacientes portadores de depressão, quando comparados aos controles, durante a evocação livre do *Rey's Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), e não observaram diferenças significativas na evocação tardia e no reconhecimento. Entretanto, quando a tarefa assumiu uma complexidade maior, tanto a evocação imediata quanto a tardia mostraram-se prejudicadas; os autores atribuíram essas diferenças a fatores motivacionais intervenientes no comprometimento da evocação e reconhecimento nos pacientes portadores de depressão.

A avaliação do efeito da depressão sobre a memória foi estudado por DEIJEN, ORLEBEKE, RIJSDIJK (1993). Eles constataram que os pacientes portadores de depressão apresentavam comprometimento da memória de reconhecimento, relacionado a palavras com tonalidade afetiva. O'BRIEN et al. (1993) reportaram déficits nos testes de reconhecimento espacial, evocação de memória visual e aprendizado visual (*paired associate learning test*) em 11 mulheres com depressão sazonal.

GAINOTTI & MARRA (1994) utilizaram-se do RAVLT para distinguir pacientes com demência tipo Alzheimer de pacientes com déficits cognitivos relacionados à depressão. Eles demonstraram que no quadro depressivo predomina uma atitude conservadora da memória de reconhecimento (pouca intrusão e poucos erros falso positivos), enquanto que a demência tipo Alzheimer pode ser caracterizada por uma atitude liberal (muitas intrusões e muitos erros de falso reconhecimento).

Mesmo na fase de eutímia, os déficits de memória visual imediata e tardia, memória lógica e memória verbal persistiram numa amostra de 28 pacientes portadores de depressão subtipo melancólico, em um estudo conduzido por MARCOS et al. (1994). Por meio da correlação da função neuropsicológica com a variação diurna do humor, MOFFOOT et al. (1994) constataram que, em 20 pacientes portadores de depressão melancólica, os déficits de memória episódica, memória tardia e memória de reconhecimento eram mais intensos pela manhã. Esses pacientes, ao serem testados ao anoitecer, apresentaram pontuações próximas às dos controles.

SMITH et al. (1994) aplicaram o RAVLT em 36 pacientes e constataram que a gravidade da depressão, medida pela Montgomery-Åsberg Rating Scale (MADRS), correlacionava-se com a lembrança de um número significativamente menor de palavras neste teste, quando comparado aos controles.

ILSLEY et al. (1995) avaliaram 15 pacientes portadores de depressão, comparados com controles. Observaram déficit de evocação (*recall*), mas com reconhecimento preservado nos pacientes portadores de depressão. Esses autores argumentaram que o déficit de memória verbal nos pacientes portadores de depressão é caracterizado pelo comprometimento dos processos de busca e procura (*scanning*) necessários para ativar a recordação.

Foram encontrados, por de GROOT et al. (1996), déficits de memória visual e verbal. Esse mesmo estudo não comprovou efeitos substanciais da lateralização cerebral no funcionamento neuropsicológico.

ELLIOTT et al. (1996) aplicaram uma bateria de testes neuropsicológicos denominada *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) a 28 pacientes portadores de depressão; observaram uma menor exatidão da memória de reconhecimento e da memória espacial, além de um maior comprometimento da memória verbal tardia.

BRÉBION et al. (1997) observaram diminuição da eficiência da memória verbal entre os pacientes, relacionando-a à gravidade da depressão.

Ao comparar grupos de adolescentes com depressão e grupos com distúrbio de conduta sem depressão, numa tarefa de memória verbal (*California Verbal Learning Test*

- CVLT), HORAN et al. (1997) concluíram que os adolescentes com depressão tiveram desempenho cognitivo nitidamente inferior ao padrão *standard* em todos os aspectos do CVLT, mas não apresentaram um comprometimento específico de memória, que pudesse diferenciá-los do outro grupo.

Pacientes portadores de depressão unipolar crônica, na fase eutímica, apresentaram menor capacidade de memória que os controles nos testes que envolveram memória verbal (PARADISO et al., 1997).

Ao contrário dos estudos citados acima, DeLUCCA et al. (1995) não encontraram diferenças entre os pacientes portadores de depressão e os controles nos testes neuropsicológicos para velocidade de processamento da informação, memória verbal e visual.

Depressão e fluência verbal

Com o objetivo de medir o funcionamento neuropsicológico lateralizado em pacientes portadores de depressão, de GROOT et al. (1996) encontraram diminuição da fluência verbal entre os pacientes portadores de depressão; observaram, ainda, melhora desta função após a remissão dos sintomas depressivos. DEGL'INNOCENTI, AGREN, BÁCKMAN (1998) aplicaram o *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT) em 17 pacientes portadores de depressão e em controles. Observaram que os indivíduos do grupo controle tiveram um desempenho significativamente melhor em todas as variáveis de fluência verbal. KUZIS et al. (1997) referiram que, no teste de fluência verbal, pacientes com Parkinson e depressão tiveram pontuação significativamente mais baixa do que pacientes com doença de Parkinson sem depressão. O comprometimento significativo da fluência verbal em pacientes portadores de depressão também foi observado por FRANKE (1993) e ELLIOTT (1996).

Depressão e atenção

Em nossa revisão, um número considerável de estudos (O'BRIEN et al., 1993; BROWN et al., 1994; MOFFOOT et al., 1994; ALBUS et al. 1996, FRANKE et al., 1996; LEMELIN et al., 1996; KUZIS et al., 1997; LEMELIN et al., 1997; NELSON et al., 1998; AUSTIN et al., 1999) focalizaram o exame da atenção nos quadros depressivos. Uma grande parcela do comprometimento cognitivo em pacientes portadores de

depressão poderia ser atribuída a um distúrbio da atenção, incluindo os déficits de memória (BROWN et al. 1994).

FRANKE et al. (1993), ao avaliarem o funcionamento do lobo frontal em pacientes com esquizofrenia, com depressão e em controles, relataram que, na depressão, o desempenho foi pior em testes de atenção que nos pacientes com esquizofrenia e nos controles.

Por sua vez, ALBUS et al. (1996) condicionaram o prejuízo da atenção em pacientes portadores de depressão unipolar à presença de sintomas psicóticos.

AUSTIN et al. (1999) demonstraram déficits de atenção seletiva em pacientes portadores de depressão do tipo melancólico. Com a utilização do *Digit Span Test* (DST) para avaliar a atenção auditiva, em pacientes portadores de depressão e portadores de doença de Parkinson, KUZIS et al. (1997) observaram que os pacientes portadores de depressão, associada ou não à doença de Parkinson, tinham pontuações significativamente mais baixas nos testes de atenção auditiva, do que os pacientes com doença de Parkinson sem depressão.

LEMELIN et al. (1996), ao estudarem o distúrbio de atenção na depressão clínica, salientaram que um déficit seletivo da atenção pode ser observado em pacientes portadores de depressão que não apresentam retardo psicomotor e, portanto, nenhum sinal de déficit de recursos para o processamento. Em um estudo posterior, (LEMELIN et al., 1997) sugeriram a existência de dois modelos de processamento da atenção que se encontrariam deficitários na depressão: (a) comprometimento da inibição do distrator e (b) diminuição dos recursos para o processamento. Ao estudar a correlação da variação diurna do humor e a função neuropsicológica, MOFFOTT et al. (1994) referiram que a atenção é uma das funções que se encontra prejudicada pela manhã, evoluindo com melhora ao anoitecer.

NELSON et al. (1998) compararam o desempenho da atenção em pacientes portadores de depressão associada a sintomas psicóticos, depressão sem sintomas psicóticos e em pacientes portadores de esquizofrenia. Os resultados desse estudo sugeriram que o déficit de atenção na depressão maior ocorre somente na presença de sintomas psicóticos. Ao avaliar o comprometimento cognitivo em pacientes portadores de

distúrbio afetivo sazonal, O'BRIEN et al. (1993) não encontraram diferenças significativas entre pacientes e controles, no desempenho de funções da atenção medidas pelo teste *Simultaneous Matching to Sample* (SMTS).

Depressão e funções executivas

Estudos com pacientes portadores de depressão, utilizando a tomografia por emissão de positrons (PET), têm mostrado mudanças no fluxo sanguíneo cerebral regional e no metabolismo da glucose em áreas que incluem o córtex frontal (ELLIOTT, 1998a). Esses resultados sugerem uma possível base neurobiológica para os déficits cognitivos vistos na depressão, incluindo comprometimento da função executiva.

Vários estudos (BURGESS, 1991a; DANION et al. 1991; MARTIN et al., 1991; FRANKE et al., 1993; ELLIOTT et al., 1997a; PARADISO et al., 1997; DEGL'INNOCENTI et al., 1998; AUSTIN et al., 1999) dedicaram-se a avaliar o comprometimento da função executiva no quadro depressivo.

AUSTIN et al. (1999) encontraram déficits em tarefas executivas que envolviam mudanças de sequência (*ser*) em pacientes portadores de depressão do subtipo melancólico. BURGESS (1991a) apontou para um comprometimento cognitivo em tarefas de planejamento e de sequência, que ocorreria somente na fase aguda da depressão, mas não na crônica.

Ao estudarem os déficits executivos na depressão maior, DEGL'INNOCENTI et al. (1998), demonstraram que os pacientes apresentaram desempenho prejudicado em uma variedade de testes executivos, como o *Stroop Test* e algumas variáveis do *Wisconsin Card Sorting Test* (número de tentativas, número de erros, número de erros não perseverativos e percentagens do nível de respostas conceituais). Esses autores constataram que o desempenho no *Stroop Test* parece não ser influenciado pela depressão no que se refere à capacidade de inibir informações irrelevantes durante a realização da tarefa. Observaram, ainda, que a maior dificuldade para pacientes deprimidos era ocasionada pela lentidão do processamento de informações. Em relação ao WCST, o desempenho prejudicado dos deprimidos parece refletir a dificuldade em fazer uso do *feedback* para obter informações sobre as regras de classificação atuais e, posteriormente, usá-las corretamente. Além disso, o grande número de erros resultaria da tendência em

não modificar adequadamente o comportamento, em resposta ao *feedback*, embora esses erros não constituíssem perseverações.

ELLIOTT et al. (1997a) realçaram que um fator motivacional - a hipersensibilidade à percepção de uma falha - afetaria negativamente o desempenho de pacientes portadores de depressão em uma tarefa executiva (Testes da Torre de Londres). MARTIN et al. (1991) avaliaram o desempenho de pacientes portadores de depressão maior no WCST. Eles evidenciaram um pior desempenho desses pacientes no percentual de erros perseverativos e níveis de resposta conceituais. Observaram, ainda, que a gravidade da depressão acarretaria um aumento do número total de erros e no percentual de respostas perseverativas, além de falha na manutenção da sequência (*set*). Esse índice de perseveração, relativamente alto, poderia sugerir que, à medida que a intensidade dos sintomas depressivos aumenta, os pacientes passariam a fazer um maior uso de estratégias cognitivas conservadoras na solução de problemas, o que se refletiria no aumento da utilização de estratégias incorretas. PARADISO et al. (1997) encontraram, durante a fase eutímica de pacientes portadores de depressão unipolar crônica, déficits na capacidade de mudar a sequência (*set*) e no controle de inibição, o que consideraram compatível com o padrão das síndromes neuropsicológicas pré-frontais.

Na literatura brasileira, CHAVES & ISQUERDO (1992) avaliaram o diagnóstico diferencial entre demência e depressão, e observaram que os pacientes deprimidos não tinham evidências de comprometimento da capacidade de abstração e das funções práticas. DeLUCCA et al. (1995) avaliaram, por meio do *Trail Making Test* (TMT), pacientes com síndrome da fadiga crônica, esclerose múltipla e depressão. Observaram que o grupo depressivo não diferia significativamente dos controles nas funções executivas avaliadas pelo teste.

Os resultados do estudo de GOLDBERG et al. (1993), em pacientes portadores de transtornos afetivos e pacientes com esquizofrenia, quando utilizaram uma bateria de testes, que incluía o WAIS-R (*Wechsler Adult Intelligence Test-Revised*), *Wide Range Achievement Test-Revised* (WRAT-R), *Trail Making B*; *Weschler Memory Scale – II* (WMS-II); *Category Test* (CT), WCST, *Line Orientation* (LO) e *Facial Recognition*

(FR), não sugeriram uma marcante disfunção executiva frontal esquerda nos pacientes portadores de depressão, como os autores esperavam encontrar.

Ausência de déficits neuropsicológicos na depressão

Alguns pesquisadores (BURGESS, 1991b; MILLER et al., 1991; GROSSMAN et al., 1994; SCHMALING et al., 1994; DANION et al., 1995; HORAN et al., 1997) têm feito críticas contundentes aos estudos que demonstraram comprometimento das funções cognitivas nos quadros depressivos.

MILLER et al. (1991) alegaram que esses estudos continham sérios problemas metodológicos, como a inclusão de pacientes medicados, amostras de tamanho pequeno, testes neuropsicológicos com propriedades psicométricas desconhecidas e ausência de procedimentos diagnósticos rigorosos. Nesse mesmo trabalho, os autores utilizaram a Bateria Neuropsicológica de Luria-Nebraska em 28 pacientes portadores de depressão e 28 controles; reportaram a inexistência de diferenças entre os pacientes portadores de depressão e os controles, quanto ao desempenho cognitivo.

BURGESS (1991b), procurou relacionar depressão, comprometimento cognitivo e lesões auto-inflingidas em pacientes com transtorno de personalidade borderline, pacientes portadores de depressão e pacientes com esquizofrenia. Encontrou poucas evidências conclusivas quanto à existência de disfunção cognitiva na depressão maior.

CAVEDINI et al. (1998) aplicaram uma extensa bateria de testes neuropsicológicos (*Weigl's Sorting Test* – WST, *Word Fluency Test* – WFT, WCST, *Object Alternation Test* – OAT, WMS) a pacientes portadores de depressão maior e de transtorno obsessivo-compulsivo. Ambos os grupos não mostraram comprometimento em qualquer um dos testes neuropsicológicos relacionados à função do lobo frontal. Os autores acreditaram que a inexistência de alterações nos testes neuropsicológicos, sensíveis à função frontal, nesse estudo, poderia refletir uma certa falta de sensibilidade destes instrumentos e/ou a inexistência de outras variáveis que não foram consideradas.

DANION et al. (1995) estudaram, em 30 pacientes portadores de depressão maior e 30 controles, a memória explícita e implícita para palavras com valência afetivas (positivas, negativas e neutras). Eles não encontraram diferenças quantitativas e qualitativas entre os dois grupos. Com a utilização do *Kaufman Adolescent and Adult*

Intelligence Test (KAIT), que inclui medidas de memória visual, capacidade de planejamento, memória imediata e tardia, GROSSMAN et al. (1994) não encontraram áreas de déficits neurocognitivos específicos em uma amostra de 44 pacientes portadores de depressão, comparados a 44 controles.

Postula-se que o componente P300 do potencial evocado seja uma medida neurofisiológica relacionada à atividade cognitiva de prever eventos futuros e poderia representar uma medida neurofisiológica da disfunção cognitiva na depressão. SARA et al. (1994) examinaram as características, do componente P300, na depressão e não encontraram diferenças significativas em qualquer das medidas dos componentes do ERP (*event-related potential*) ou do tempo de reação entre os grupos de pacientes portadores de depressão e de controles.

Finalmente, SCHMALING et al. (1994) mostraram que pacientes deprimidos tiveram um desempenho geral dentro dos limites normais, quando foi aplicada uma bateria de testes neuropsicológicos que incluía o *Stroop Test*, *Short Category Test* – SCT, CVLT, WMS-R, *Trail Making Test A and B*, WAIS-R, WCST, *Dot Counting Test* – DCT).

Processamento automático ou por esforço

HASHER & ZACKS (1979) postularam que pacientes portadores de depressão apresentariam maior comprometimento nas tarefas dependentes de esforço, do que naquelas de processamento automático. Desta forma, testes que exigissem maior esforço mental, assim como as funções por eles avaliadas, iriam apresentar sensibilidade diferenciada à depressão. Uma evidência a favor dessa hipótese é que a memória explícita (que demanda esforço mental) apresenta prejuízo maior entre os pacientes portadores de depressão do que a memória implícita (relativamente automática).

Na presente revisão, 11 trabalhos (TANCER et al., 1990; PESELOW et al., 1991; BENCH et al., 1992; DEIJEN et al., 1993; GAINOTTI & MARRA, 1994; SMITH et al., 1994; TRICHARD et al., 1995; BEMELMANS et al., 1996; PIERSON et al., 1996; LEMELIN et al., 1997; DEGL'INNOCENTI et al., 1998) tiveram resultados tais que permitiram concordar com a hipótese, enquanto três estudos (AUSTIN et al., 1992; GOLDBERG et al., 1993; PURCELL et al., 1997) apresentaram resultados contrários.

TANCER et al. (1990) observaram que pacientes com depressão apresentavam comprometimento da cognição quando a tarefa proposta exigia esforço e concluíram que essa deficiência não é um epifenômeno da depressão, mas parte integrante da própria síndrome depressiva. Em outro estudo, BEMELMANS et al. (1996) relacionaram a deficiência no processamento por esforço nos pacientes deprimidos com o aumento dos níveis de secreção de cortisol plasmático.

Outro postulado assume que a execução de tarefas executivas, quase sempre dependentes de esforço, seria particularmente sensível à depressão. O comprometimento por esforço ao longo de uma variedade de áreas executivas foi observado por vários autores (DANION et al., 1995; ELLIOTT et al., 1996; FISCHLER et al., 1996; JESTE et al., 1996; MOREAUD et al., 1996; PARADISO et al., 1997). Entretanto, GEORGIEFF et al. (1998), quando avaliaram a pré-ativação semântica (*semantic priming*) - tarefa cognitiva que exige esforço - em 20 pacientes portadores de depressão e 20 controles, não observaram diferenças entre estes dois grupos. Concluíram, então, que os processos cognitivos por esforço mantêm-se inalterados na depressão.

Enviesamentos congruentes com o humor no processamento de informações.

Outra forma de prejuízo cognitivo, que emerge principalmente dos estudos sobre memória, refere-se ao estado emocional ou afetivo subjacente ao processamento de informações cognitivas e de como este tônus emocional poderia influenciar a eficácia do desempenho. Já em 1986, BLANEY apontava que pacientes portadores de depressão recordavam-se mais facilmente de material com conteúdo desagradável, em comparação com lembranças agradáveis.

WATKINS et al. (1996) mostraram que pacientes portadores de depressão apresentaram maior pré-ativação (*priming*) de palavras negativas, enquanto os controles mostraram maior pré-ativação de palavras neutras, indicando que os indivíduos deprimidos apresentavam um padrão de memória congruente com o humor depressivo e uma visão negativa de mundo. ILSLEY et al. (1995) procuraram caracterizar quais aspectos da função de memória estariam seletivamente afetados na depressão maior e não encontraram nenhum viés congruente com o humor, tanto na memória explícita quanto na implícita.

FATORES CLÍNICOS QUE INFLUENCIAM O DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO

A tentativa de relacionar os déficits neuropsicológicos com as variáveis clínicas dos quadros depressivos surge como o objetivo de vários estudos (AUSTIN et al., 1992; BENCH et al., 1992; BRAND et al., 1992; RICHARDSON et al., 1994; DANION et al., 1995; ALBUS et al., 1996; ELLIOTT et al., 1996; LEMELIN et al., 1996; ELLIOTT et al., 1997; LEMELIN et al., 1997; PARADISO et al., 1997; NELSON et al., 1998; AUSTIN et al., 1999). Mais especificamente esses estudos focalizaram a associação do comprometimento cognitivo com:

- sintomas específicos da depressão,
- gravidade da depressão,
- uso de medicamentos,
- hospitalização e
- interação com a idade.

Déficits cognitivos e sintomas específicos da depressão

WOLFE et al. (1990) mostraram que pacientes com doença de Alzheimer, com depressão maior e com doença de Parkinson, apresentavam baixas concentrações de ácido homovanílico (um metabólito da dopamina) no líquido. Esses pacientes exibiam um perfil sintomatológico caracterizado por déficits cognitivos, sintomas depressivos e sinais motores extrapiramidais, independente de sua categoria diagnóstica. Os resultados apoiam a hipótese de uma associação entre a dopamina e o comprometimento cognitivo.

BROWN et al. (1994), tentaram avaliar a relação do déficit cognitivo com a presença de declínio intelectual. Eles consideraram que o déficit primário de atenção poderia ter importantes implicações no resultado de uma variedade de testes neuropsicológicos na depressão como o *Mini-Mental State Examination* – MMSE, o WAIS-R, o WMS, e o RAVLT. LEMELIN et al. (1996) avaliaram a atenção seletiva na depressão. Os resultados encontrados sugeriram a existência de um déficit seletivo de atenção, mesmo quando não havia evidência de retardo psicomotor. Posteriormente, LEMELIN et al. (1997) procuraram estabelecer se o déficit de atenção na depressão é resultado de um distúrbio primário na inibição da distração ou se é uma diminuição de

recursos de energia necessários para o processamento de informações. Concluíram que os dois modelos de processamento da atenção estariam deficitários na depressão.

NELSON et al. (1998) demonstraram que a presença de sintomas psicóticos levava a um desempenho significativamente pior nos testes de atenção, entre os pacientes com depressão psicótica, mas não na depressão sem sintomas psicóticos.

BRAND et al. (1992) tentaram estabelecer a natureza dos déficits de memória nos pacientes portadores de depressão. Concluíram que o comprometimento da evocação (*recall*) e do reconhecimento no RAVLT, em pacientes portadores de depressão, estaria relacionado a diferenças motivacionais. Portanto, a memória poderia voltar ao normal se houvesse uma estimulação dirigida a uma repetição (*rehearsal*) ativa.

Em dois estudos, ELLIOTT et al. (1996 e 1997a) descreveram uma forma altamente específica de déficit motivacional, que envolvia uma resposta anormal ao feedback negativo: durante a execução do teste Torre de Londres, quando os pacientes recebiam uma informação explícita e imediata de que haviam cometido um erro em uma tarefa, isto aumentava a chance de cometerem mais erros nos desempenhos subsequentes. Esse estudo demonstrou que pacientes portadores de depressão ao perceberem suas respostas incorretas em testes de funções executivas, tendiam a aumentar seu número de erros, enquanto os controles aumentavam a probabilidade de acertos subsequentes. Entretanto, tentativas de replicação desses estudos não encontraram os mesmos resultados (PURCELL et al., 1997).

Gravidade da depressão

Muitos estudos sobre funções neuropsicológicas têm procurado relacionar os déficits cognitivos à gravidade da depressão, medida através de escalas de avaliação de sintomas. Na presente revisão, foram encontrados 13 estudos (CORWIN et al., 1991; MARTIN et al., 1991; PESELOW et al., 1991; AUSTIN et al., 1992; CHAVES & IZQUIERDO, 1992; BERMAN et al., 1993; O'BRIEN et al., 1993; MOFFOOT et al., 1994; RICHARDSON et al., 1994; SARA et al., 1994; SMITH et al., 1994; MOREAUD et al., 1996; BRÉBION et al., 1997), que constataram uma correlação positiva entre a gravidade da depressão (escores maiores nas escalas de avaliação) e comprometimento específico das funções cognitivas.

Ao estudar os distúrbios relacionados à tomada de decisão nos quadros depressivos, com ênfase entre a capacidade de discriminar e o viés de resposta, CORWIN *et al.* (1990) notaram que a discriminação encontrava-se comprometida somente quando os sintomas eram mais graves.

AUSTIN *et al.* (1992) referiram que pontuações mais altas na HAM-D estavam associadas a um pior desempenho na maioria dos testes neuropsicológicos realizados. O'BRIEN *et al.* (1993) encontraram presença de déficits cognitivos apenas durante a fase aguda da depressão. Esses autores observaram que a depressão acarretava um aumento no tempo de latência para o reconhecimento espacial, correlacionado com aumento da pontuação na escala MADRS. Da mesma forma, RICHARDSON *et al.* (1994) confirmaram a relação entre gravidade da sintomatologia e um pior desempenho nos testes de memória; referiram ainda que, com a remissão dos sintomas, ocorria melhora na formação da memória.

MARCOS *et al.* (1994) examinaram um grupo de pacientes portadores de depressão, subtipo melancólico, durante um período de eutímia. Encontraram acentuados déficits de memória em tarefas verbais e visuais. O achado desses déficits cognitivos, na ausência de sintomas depressivos, levou os autores a postularem a existência de um comprometimento neuropsicológico associado ao traço-depressivo, e não à gravidade da depressão..

MOFFOOT *et al.* (1994) mostrou que, pela manhã, os pacientes deprimidos apresentavam grande diminuição da concentração, da atenção, da memória de trabalho, da memória episódica, da velocidade psicomotora e da velocidade da memória de reconhecimento. Ao anoitecer, o desempenho dos pacientes com melancolia em testes paralelos que avaliavam as mesmas funções, apresentou sensível melhora, ao mesmo tempo em que ocorria uma atenuação da gravidade dos sintomas. Essa melhora poderia estar correlacionada às variações neuroendócrinas do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, durante o período de 24 horas. Nos pacientes portadores de depressão, mas não nos controles, a melhora diurna das funções mnêmicas estava correlacionada com os níveis de cortisol e ACTH plasmáticos significativamente aumentados pela manhã, nos pacientes melancólicos.

SMITH *et al.* (1994) utilizaram o RAVLT para avaliação da memória verbal em pacientes portadores de depressão. Observaram que a gravidade da depressão era significativamente relacionada com um pior desempenho neste teste, assim como em relação à fluência verbal. No *Signal Detection Test* (SDT), pontuações mais altas na MADRS relacionavam-se a um maior número de omissões.

Para avaliar um grupo de 16 pacientes portadores de depressão e um de 16 controles, pré-tratamento e 21 dias após tratamento farmacológico, MOREAUD *et al.* (1996) utilizaram cinco testes neuropsicológicos (WCST, *Stroop Test*, *Trail Making Test*, *Tower of Toronto* e *Verbal Fluency*). Eles não observaram diferenças entre pacientes portadores de depressão e controles após o tratamento. Esse achado foi concomitante a uma diminuição da pontuação da MADRS, nos pacientes com depressão.

BRÉBION *et al.* (1997) mostraram que havia uma piora no desempenho nos testes que envolviam capacidade de reconhecimento de palavras (eficiência da memória verbal), na medida em que era mais grave a depressão.

Entretanto, outros 12 estudos (BURGESS *et al.*, 1991b; MILLER *et al.*, 1991; BRAND *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1994; DANION *et al.*, 1995; TRICHARD *et al.*, 1995; JESTE *et al.*, 1996; PURCELL *et al.*, 1997; CAVEDINI *et al.*, 1998; DEGL'INNOCENTI *et al.*, 1998; NELSON *et al.*, 1998; AUSTIN *et al.*, 1999), não referiram nenhuma correlação entre a presença de comprometimento cognitivo e pontuações mais elevadas em escalas de avaliação de sintomas.

Ao pesquisarem a relação entre a função cognitiva na depressão e a gravidade da deterioração intelectual, BROWN *et al.* (1994) não encontraram ligação entre a função cognitiva e qualquer variável clínica da depressão. Concluíram que as perturbações cognitivas não poderiam ser consideradas um epifenômeno da síndrome depressiva.

TRICHARD *et al.* (1995) realizaram um estudo neuropsicológico longitudinal com pacientes portadores de depressão internados e não encontraram nenhuma relação entre as escalas de avaliação de depressão e o desempenho cognitivo destes pacientes.

JESTE *et al.* (1996) compararam as características clínicas e neuropsicológicas de pacientes portadores de depressão psicótica, de depressão sem sintomas psicóticos e de esquizofrenia. Seus resultados mostraram que o grupo de pacientes com depressão

psicótica teve um desempenho significativamente pior que o grupo de deprimidos não-psicóticos na maioria das medidas neuropsicológicas, a despeito de que ambos grupos eram semelhantes quanto a idade, nível educacional e gravidade da depressão. Os autores sugeriram que as diferenças neuropsicológicas entre esses dois grupos parecem estar relacionadas ao traço depressivo. Propuseram que a depressão psicótica seria clínica e neurobiologicamente diferente da depressão não-psicótica. Em um estudo de desenho semelhante ao de JESTE *et al.*, onde foi avaliado especificamente o desempenho da atenção em pacientes portadores de depressão psicótica, com depressão sem sintomas psicóticos e com esquizofrenia, NELSON *et al.* (1998) observaram que a gravidade dos sintomas depressivos não apresentava correlação com os déficits de atenção.

CAVEDINI *et al.* (1998) não encontraram fortes relações entre as características psicopatológicas dos pacientes portadores de depressão e o prejuízo do desempenho nos testes neuropsicológicos aplicados. Ao retratar os déficits executivos em pacientes portadores de depressão maior, DEGL'INNOCENTI *et al.* (1998) observaram que a gravidade da depressão não esteve relacionada ao longo dos testes de associação oral controlada, WCST e o Stroop Color Word Test (todos eles avaliando funções executivas).

Fatores da depressão traço e estado

BURGESS (1991a) examinou a relação entre o desempenho cognitivo e os sintomas depressivos experienciados na fase aguda (últimos sete dias anteriores à avaliação neuropsicológica) e na fase crônica (últimos dois meses), em pacientes portadores de depressão. Esse autor encontrou déficits cognitivos relacionados apenas com a fase aguda da depressão.

MOREAUD *et al.* (1996) relataram que, após o tratamento farmacológico, o grupo com depressão não apresentou diferenças significativas no desempenho de testes neuropsicológicos, quando comparados com o grupo controle. PESELOW *et al.* (1991) relataram que, após serem medicados com imipramina, os pacientes portadores de depressão que responderam ao tratamento apresentaram um desempenho melhor que os não respondedores, nos testes de memória, e não diferiram significativamente dos controles na maioria dos testes. Esses resultados foram fortemente sugestivos de que o estado depressivo seria responsável pelo comprometimento cognitivo. SPRING *et al.*

(1992) estudaram os efeitos da amitriptilina e clovoxamina sobre a função cognitiva de pacientes portadores de depressão. Notaram que, com o alívio dos sintomas depressivos, ocorreu uma melhora significativa nos testes de memória, exceto para o grupo que tomava amitriptilina. O prejuízo da memória neste grupo foi atribuído à ação anticolinérgica do medicamento.

Alguns autores (O'BRIEN et al., 1993; MARCOS et al., 1994; TRICHARD et al., 1995; JESTE et al., 1996; ELLIOTT et al., 1997; PARADISO et al., 1997; THAM et al., 1997) referiram a presença de comprometimentos cognitivos residuais em relação aos controles. ELLIOTT et al. (1997) observaram que um tipo específico de déficit motivacional, responsável pelo prejuízo cognitivo em pacientes deprimidos, persistia mesmo após a recuperação clínica dos pacientes. Sugeriram que a presença dessa anormalidade residual poderia ser um traço, ao invés de um estado depressivo. JESTE et al. (1996) consideraram que as características neuropsicológicas da depressão psicótica seriam mais correlacionadas com um traço depressivo, do que secundárias aos sintomas psicóticos.

Após avaliarem 28 pacientes portadores de transtorno depressivo recorrente, subtipo melancólico, em fase eutímica há no mínimo 3 meses, em um estudo controlado, MARCOS et al. (1994) assinalaram a existência de déficits residuais de memória, em tarefas auditivas e visuais, nos pacientes melancólicos, a despeito da melhora da sintomatologia depressiva. Consideraram, portanto, que esses achados são indicativos de que o comprometimento cognitivo na depressão não é estado-dependente. PARADISO et al. (1997) sugeriram que o déficit cognitivo é uma característica nuclear da depressão unipolar, sendo independente da depressão-estado.

TRICHARD et al. (1995) aplicaram dois testes (*Verbal Fluency Test-VFT* e *WCST*) sensíveis à disfunção cerebral pré-frontal, em 23 pacientes portadores de depressão grave e 15 controles, após a admissão e poucos dias depois da alta hospitalar dos mesmos. A despeito da clara melhora clínica em todos os pacientes por ocasião da alta, apenas no teste de fluência verbal o desempenho dos pacientes foi semelhante ao dos controles. Na avaliação pelo *WCST*, os autores reportaram a persistência de déficits executivos, mesmo nos pacientes clinicamente recuperados.

O'BRIEN *et al.* (1993) avaliaram o comprometimento da atenção, memória e aprendizagem em pacientes portadores de depressão sazonal e observaram que a recuperação clínica destes pacientes acompanhava-se de uma melhora na capacidade de aprendizagem e no padrão de reconhecimento em testes de memória. No entanto, na latência de resposta, sub-ítem do teste de reconhecimento espacial, a mesma melhora não pôde ser observada, e a lentificação psicomotora persistia. Resultados semelhantes ao deste estudo são encontrados no trabalho de MOFFOOT *et al.* (1994).

Hospitalização

Existe uma tendência recente em considerar a hospitalização de pacientes como um fator significativo na determinação do desempenho nos testes neuropsicológicos.

ELLIOTT *et al.* (1996), objetivando avaliar a influência do internamento no desempenho de pacientes portadores de depressão, aplicaram uma variedade de testes neuropsicológicos (*National Adult Reading Test-NART*, *VFT*, *CANTAB*, *Pattern and Spatial Recognition*, *Simultaneous Matching to Sample-SMTS*, *Delayed Matching to Sample-DMTS*, *Spatial Span*, *Spatial Working Memory*, *Tower of London test*, *Attentional Set Shifting Task-ID/ED paradigm*) em um grupo de pacientes internados e outro de pacientes ambulatoriais, com a mesma gravidade do quadro. Os resultados mostraram diferenças significativas, onde o grupo hospitalizado apresentou um pior desempenho que o ambulatorial. A mesma bateria de testes foi utilizada por PURCELL *et al.* (1997), que estudaram um grupo de pacientes ambulatoriais e concluíram que o comprometimento neuropsicológico poderia ser um indicador da necessidade de hospitalização em pacientes portadores de depressão. Da mesma forma, uma história de hospitalizações seria mais indicativa de comprometimento neuropsicológico do que a gravidade atual da doença.

SILVERSTEIN *et al.* (1994) avaliaram neuropsicologicamente um grupo de 68 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, depressão maior, transtorno bipolar e transtorno esquizo-afetivo; estas avaliações foram realizadas nos primeiros dias após o internamento hospitalar e durante a semana que antecedeu a alta. Seus resultados sugeriram que a presença de disfunção neuropsicológica prediz um distúrbio psiquiátrico

mais crônico e residual, caracterizado por retraimento emocional, independentemente do diagnóstico.

THAM *et al.* (1997) referiram que um maior número de recidivas e de hospitalizações, além de disfunção cognitiva persistente, caracterizaria um subgrupo de pacientes com distúrbio recorrente de humor, mesmo na fase de eutímia.

Medicação

Na presente revisão, vários estudos incluíam pacientes que estavam tomando medicação psicotrópica. Desses, cinco estudos (PESELOW *et al.*, 1991; AUSTIN *et al.*, 1992; SPRING *et al.*, 1992; RICHARDSON *et al.*, 1994; PURCELL *et al.*, 1997) abordaram mais diretamente esta questão.

AUSTIN *et al.* (1992) relataram não haver influência da medicação sobre o desempenho em testes neuropsicológicos.

Em um grupo de pacientes portadores de depressão, respondedores à imipramina, PESELOW *et al.* (1991) observaram o desaparecimento dos déficits de memória, mesmo em testes com maior nível de dificuldade, a ponto destes pacientes não diferirem significativamente dos controles na maioria dos testes. PURCELL *et al.* (1997) referiram que, na sua amostra, pacientes portadores de depressão não medicados e medicados foram semelhantes no desempenho das tarefas ID/ED e nas tentativas de movimentos subseqüentes do Teste Torre de Londres.

RICHARDSON *et al.* (1994) avaliaram a memória de curto prazo em dois grupos de pacientes portadores de depressão, um fazendo uso de fluoxetina e outro de amitriptilina. Demonstraram que, embora os sintomas de depressão tenham melhorado nos dois grupos, a evocação (*recall*) dos pacientes que recebiam amitriptilina não apresentou uma melhora tão boa quanto a do grupo que recebia fluoxetina. O grau do comprometimento residual da memória nos pacientes que faziam uso de amitriptilina, foi considerado leve, embora estatisticamente significativo, quando comparado ao outro grupo. SPRING *et al.* (1992) compararam as ações da amitriptilina e clovoxamina sobre a função cognitiva e concluíram que apenas a amitriptilina comprometeu parcialmente o desempenho em testes de memória, em função de suas propriedades anticolinérgicas. Em relação à essas afirmações, consideramos que somente a demonstração de prejuízos da

memória em voluntários normais, que estivessem fazendo uso de amitriptilina, comprovaria a ação perturbadora desse medicamento sobre os mecanismos neuroquímicos da memória.

Interação da performance com a idade

Outro fator que poderia interagir com as características clínicas e determinar déficits neuropsicológicos na depressão é a idade. Sabe-se que em pacientes idosos, os déficits neuropsicológicos observados têm sido comparados àqueles observados nas demências orgânicas (ROBBINS, ELLIOTT, SAHAKIAN, 1996).

GOODWIN (1997) apontou para um progressivo comprometimento da função mnêmica, à medida que a idade avançava. PURCELL et al. (1997) demonstraram que em pacientes jovens é rara a ocorrência de declínio geral da memória visual ou funções executivas; estes pacientes apresentariam apenas déficits neuropsicológicos específicos, como lentificação motora e dificuldade para mudar a sequência (*set*) da atenção. TARBUCK & PAYKEL (1995) compararam pacientes portadores de depressão e recuperados, com idades abaixo e acima de 60 anos, em uma bateria de testes neuropsicológicos que incluía o NART, *Rivermead Behavioral Memory Test-RBMT*, *Simple and choice reaction times*, *Letter Cancellation Task*, *VF*, *Silly Sentences*. Muito embora, tanto a depressão como a idade influenciassem o desempenho, não foi confirmada uma interação entre esses dois fatores sobre a função cognitiva, tornando menos provável a idéia de que o comprometimento cognitivo grave associado com o transtorno depressivo seja resultado de tal processo.

ELLIOTT et al. (1996) mostram que pacientes com idade média em torno de 50 anos apresentavam comprometimento cognitivo mais generalizado, que se estendia da memória até as funções executivas.

CORRELATOS NEURAIIS DOS DÉFICITS NEUROPSICOLÓGICOS.

Desde a década de 80, a neuroimagem funcional, usando o PET (*Positron Emission Tomography*), SPECT (*Single Photon Emission-Computed Tomography*) e fMRI (*functional Magnetic Resonance Imaging*), tem sido utilizada para identificar anormalidades funcionais associadas com a depressão. Os primeiros estudos, realizados com o paciente em repouso, tinham identificado um número de regiões, cujas funções

mostravam-se alteradas durante a depressão. As anormalidades mais comuns consistiam de uma diminuição do fluxo sanguíneo regional cerebral (rCBF) e do metabolismo no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo, embora também tenham sido descritos decréscimo do fluxo sanguíneo regional nos córtices temporal e parietal (DOLAN et al., 1992). BENCH et al. (1992) mediram o fluxo sanguíneo regional cerebral, através do PET, em 33 pacientes portadores de depressão primária; observaram que estes pacientes apresentavam diminuição do rCBF (*regional Cerebral Blood Flow*) no cíngulo anterior esquerdo e no córtex pré-frontal dorso lateral. Um subgrupo de 10 pacientes apresentou diminuição rCBF no córtex pré-frontal medial. Por meio de métodos estatísticos correlacionais, DOLAN et al. (1992), ao examinarem pacientes portadores de depressão com comprometimento cognitivo, descreveram alterações no fluxo cerebral regional, claramente distintas, em termos de localização, daqueles achados prévios. Esses autores apontam a diminuição do rCBF no córtex pré-frontal medial como a anormalidade crítica na depressão relacionada ao comprometimento cognitivo.

Em pacientes deprimidos, GOODWIN (1997) relatou uma diminuição do metabolismo ou da perfusão sanguínea mais freqüentemente nas estruturas anteriores do cérebro (lobos frontal, temporal e parietal), as quais refletiriam tanto alterações funcionais reversíveis, como perdas permanentes da atividade neuronal (principalmente em pacientes mais idosos). O início e a reversibilidade da depressão maior provavelmente poderiam ser explicados mais pela ação de mecanismos neuromodulatórios difusos, do que pela anormalidade permanente da conectividade e da neurotransmissão. Segundo esse autor, a expressão do estado de humor parece envolver mecanismos fronto-estriatais.

BENCH et al. (1993) usaram análise fatorial para relacionar a expressão sintomática da depressão com a neurofisiologia cerebral subjacente. Nesse estudo, que envolveu 40 pacientes, o comprometimento cognitivo foi correlacionado com a diminuição do rCBF no córtex pré-frontal medial esquerdo, no tálamo anterior direito, no giro temporal superior direito, giro pós-central direito e no córtex do cíngulo posterior bilateral. Os autores postularam que os distúrbios neurofisiológicos regionais na depressão são multifocais, com envolvimento do córtex de associação e do paralímbico. A depressão seria uma expressão de déficits fisiopatológicos que abrange redes neurais

largamente distribuídas, conectadas funcional e neuroanatomicamente. Entretanto, ressaltaram que essas alterações neurofisiológicas não poderiam ser consideradas causadoras da depressão, e sim, refletir anormalidades na neurotransmissão, uma vez que os sítios identificados nesse estudo recebem estímulos de todos os sistemas monoaminérgicos do tronco cerebral.

Em um estudo de seguimento, DOLAN et al (1994) realizaram testes neuropsicológicos mais refinados em 29 pacientes portadores de depressão maior e submeteram estes dados clínicos à um tratamento estatístico denominado “análise de componentes principais” (PCA – *principal-component analysis*). Dessa análise estatística surgiram dois grupos: um de comprometimento da memória e outro da atenção. No grupo com comprometimento da memória, a diminuição do rCBF estendeu-se do polo frontal, através do córtex pré-frontal medial, incluiu o córtex cingular anterior e chegou ao córtex órbito-frontal. No grupo com comprometimento da atenção, as alterações do rCBF superpuseram-se topograficamente com as áreas pré-frontais relatadas para a memória, exceto para o cíngulo anterior.

Nos estudos citados acima, os exames foram realizados durante alguma forma de estado de repouso. A maioria dos sujeitos simplesmente recebeu a orientação para relaxar com os olhos fechados. Esses dados fornecem um estado basal (*standard baseline*) nos estudos de imagens funcionais, mas sem muitos critérios de controle, uma vez que os controles poderiam estar pensando em uma variedade de situações durante o exame. Estudos com a utilização da ativação cognitiva forneceram uma abordagem diferente, onde os sujeitos são examinados durante o desempenho de uma tarefa cognitiva específica, o que possibilita um controle muito maior sobre seus processos mentais. As regiões que demonstraram estar alteradas, em tais estudos de ativação, não foram necessariamente aquelas identificadas nos estudos em estado de repouso.

BERMAN et al. (1993) mediram o rCBF de pacientes portadores de depressão, pacientes com esquizofrenia e controles, em três situações: (a) durante o estado de repouso, (b) em um teste de comparação de números e; (c) enquanto realizavam o WCST. Não encontraram diferenças entre os pacientes portadores de depressão e os controles, em qualquer região cerebral e em qualquer tarefa.

Entretanto, dois outros estudos apontaram em direção oposta. GEORGE *et al.* (1997) avaliaram 11 pacientes com distúrbios do humor (seis com depressão unipolar, dois com transtorno bipolar tipo I e três com transtorno bipolar tipo II), comparando-os com 11 controles, por meio da mensuração do rCBF, enquanto os sujeitos realizavam o teste de Stroop. Observaram que, enquanto os controles ativavam o giro do cíngulo anterior esquerdo durante a realização do teste, nos pacientes portadores de depressão não ocorreu aumento da atividade nesta área. Ao invés disso, ativavam o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo, uma área habitualmente hipoativa nos pacientes portadores de depressão em estado de repouso. ELLIOTT *et al.* (1997) investigaram, por meio do PET, a atividade neuronal associada ao desempenho cognitivo, com a aplicação de um teste de planejamento (Torre de Londres). Demonstraram uma falha específica, nos pacientes portadores de depressão, em promoverem um aumento da ativação do cíngulo anterior, à medida que a tarefa ia-se tornando mais difícil. Esse resultado revelou que a disfunção do cíngulo na depressão é mais extensa do que a mostrada pelos estudos em que o paciente encontrava-se em estado de repouso (sem desempenhar tarefas cognitivas). Os autores sugeriram, então, que a manifestação fundamental da depressão poderia ocorrer nesta região cortical.

FISCHLER *et al.* (1996), por meio do uso do SPECT, compararam a ativação regional cerebral durante uma tarefa cognitiva, na síndrome da fadiga crônica, na depressão e em controles. Nos pacientes portadores de depressão, foi observada uma correlação entre a perfusão no cíngulo e no córtex pré-frontal dorso-lateral e as pontuações aumentadas na escala de Newcastle (medida de endogeneidade da depressão). Esse fato sugeriu que o tipo de depressão, mais do que a gravidade (medida pela escala de Hamilton), poderia estar associado aos índices de perfusão sanguínea cerebral.

Nos estudos com a utilização de neuroimagem funcional podemos observar que o foco na disfunção pré-frontal medial depende da natureza do paradigma da ativação cognitiva utilizada (ELLIOTT *et al.*, 1998b).

VII - DISCUSSÃO e CONCLUSÕES

Esta revisão considerou os mais relevantes aspectos da neuropsicologia das depressões. Pode-se afirmar que o conhecimento sobre esse assunto ainda é incipiente. Muitas vezes os resultados são contraditórios e ambíguos: expressões como “*fortemente indicativos*”, “*sugestivos*”, “*convincentemente nulos*” ou “*desesperançosamente inconclusivas*” são usadas por alguns autores ao referirem-se aos seus resultados. Portanto, é prematuro derivar conclusões definitivas e seguras em uma área caracterizada por consideráveis inconsistências. Apesar disso, é oportuno ressaltar alguns aspectos fundamentais.

Inicialmente, consideraremos alguns aspectos metodológicos dos estudos revisados merecem ser considerados. Um dos problemas metodológicos refere-se ao aparente domínio funcional dos testes neuropsicológicos que avaliam a função cognitiva. Não existe uma concordância sobre quais testes devem ser utilizados para a avaliação específica de uma determinada função. De maneira geral, os testes neuropsicológicos são heterogêneos em termos dos processos cognitivos que pretendem aferir e usualmente fornecem apenas uma avaliação grosseira das capacidades mentais. Por exemplo, testes para avaliar a “memória” podem não apresentar especificidade e sensibilidade à natureza e ao padrão de comprometimento dos processos de codificação (ZAKZANIS, LEACH & KAPLAN, 1998).

Além do mais, estudos com pacientes deprimidos têm mostrado áreas cognitivas preservadas e deficientes, embora nenhum modelo isolado de processamento de informações tenha sido relacionado aos sintomas da depressão. Muitos dos achados desses estudos são inconsistentes, variando entre as diferentes amostras, instrumentos e procedimentos de pesquisa. Com frequência, os instrumentos não são estandardizados e suas propriedades psicométricas são desconhecidas e imprecisas. GROSSMAN et al. (1994), acrescentam que, em alguns desses estudos, os testes foram administrados por aplicadores inexperientes ou sem supervisão adequada. Nestes casos, o desempenho deficiente dos pacientes poderia refletir apenas uma inabilidade do examinador.

O grupo controle representa outra dificuldade especial para a maioria dos observadores. A performance neuropsicológica dos pacientes com depressão tem sido

habitualmente comparada a grupos controles compostos por indivíduos sem distúrbios psiquiátricos, com transtornos psiquiátricos que não a depressão ou por pessoas da família ou amigos dos pacientes. Voluntários normais, membros de uma equipe hospitalar, freqüentemente são usados como grupo controle. Dessa forma, habitualmente um número desproporcional de indivíduos com desempenho excepcionalmente acima da média nos testes neuropsicológicos cognitivos são incluídos, o que torna a interpretação dos estudos longitudinais uma tarefa difícil.

Boa parte dos estudos procura discutir a natureza exata do déficit cognitivo na depressão e suas relações com outras dimensões clínicas do transtorno. As hipóteses relacionadas aos efeitos intrínsecos ou secundários da depressão sobre o funcionamento cognitivo não são necessariamente incompatíveis e podemos encontrar múltiplos determinantes, incluindo:

- fatores neuroquímicos,
- anormalidades estruturais e funcionais do sistema nervoso central e,
- efeitos dos sintomas depressivos, como apatia e fadiga.

A maioria dos resultados indica que o comprometimento cognitivo é evidente naqueles pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para o episódio depressivo da CID-10 ou a depressão maior do DSM-IV. Entretanto, alguns autores, como BURGESS (1991b), GROSSMAN et al. (1994), SARA et al. (1994), SCHMALING et al. (1994), DANION et al. (1995), HORAN et al. (1997) e CAVEDINI et al. (1998) destoam dessa aparente unanimidade em torno da presença de déficits cognitivos nos quadros depressivos. Seus estudos não conseguiram replicar alguns achados de outros pesquisadores e eles têm feito críticas contundentes aos procedimentos metodológicos empregados. Mesmo considerando a procedência dos argumentos desse grupo de autores, as pesquisas que apontam para o comprometimento das funções cognitivas durante um episódio depressivo são mais consistentes e numerosas, embora apresentem algumas falhas metodológicas. O exato padrão dos déficits relatados nestes estudos varia, dependendo dos testes utilizados e da população estudada, mas o prejuízo cognitivo é observado em uma ampla variedade de domínios cognitivos.

Mais especificamente, a depressão produz maiores alterações nos testes de memória episódica, declarativa. Testes de fluência verbal e de atenção mostram que o desempenho de pacientes com depressão encontra-se abaixo da média. Além disso, funções como memória semântica, raciocínio conceitual, memória de trabalho, velocidade motora e habilidade visuo-perceptiva apresentam deficiências quando adequadamente testadas.

Dificuldades na recuperação da informação obtida poderia contribuir para um desempenho deficitário nos testes de memória. Os resultados diferentes obtidos pelos testes que avaliam a capacidade de aprendizagem verbal (RAVLT, CVLT) sugerem que a depressão tem um efeito seletivo sobre o processo de codificação na memória episódica.

Poucos estudos focalizaram o papel da atenção em pacientes portadores de transtornos depressivos. Esses pacientes apresentam uma diminuição da eficiência cognitiva, o que resulta no comprometimento do desempenho em tarefas que envolvam velocidade de execução. Nestas tarefas, os pacientes exibem um déficit inespecífico da atenção seletiva, o que também ocorre em esquizofrênicos e nos quadros demenciais. MIALLET (1997) propõe que os distúrbios das vias mesocorticolímbicas geram uma lentificação geral do processamento de informações, podendo representar uma via comum final de uma variedade de transtornos cognitivos, i. e., um “estado deficitário comum”, encontrado em algumas entidades diagnósticas.

Alguns estudos indicaram o comprometimento da função executiva durante o episódio depressivo (BURGESS, 1991a; DANION et al. 1991; MARTIN et al., 1991; FRANKE et al., 1993; PARADISO et al., 1997; DEGL’INNOCENTI et al., 1998; AUSTIN et al., 1999). A existência de alterações estruturais e funcionais do lobo frontal, revelada pelos estudos de neuroimagem, e representada pela diminuição do metabolismo de glucose e/ou do fluxo sanguíneo cerebral regional, é sugestiva dessa disfunção. Entretanto, estes estudos devem ser considerados com alguma cautela, uma vez que a correlação entre um desempenho deficitário e uma diminuição da ativação cerebral regional pode ser devida a diferentes estratégias cognitivas dos pacientes e controles, possivelmente devido a diferenças no nível de dificuldade das tarefas, ao invés de refletir disfunções cerebrais regionais dos pacientes.

Em relação à fluência verbal, parece haver um consenso entre os autores quanto ao prejuízo dessa função nos quadros depressivos, caracterizado pela diminuição da fluência verbal e pela redução do vocabulário expressivo.

VEIL (1997) conclui que os déficits neuropsicológicos vistos em pacientes deprimidos são *“consistentes com um comprometimento global-difuso da função cerebral”*.

Parte dos estudos tenta estabelecer uma relação causal entre sintomas clínicos específicos e o comprometimento do desempenho cognitivo. Os argumentos, associando todos os déficits cognitivos da depressão aos fatores motivacionais, encontram fortes ressonâncias na hipótese do esforço cognitivo. Entretanto, a hipótese levantada por WEINGARTNER & SILBERMAN (1982) de que deprimidos apresentariam deficiências nas tarefas que demandam esforço ou atenção sustentada, parece não encontrar sustentação. A idéia de que os déficits cognitivos teriam uma causa motivacional não poderia explicar o fato de que muitas das funções cognitivas encontram-se preservadas na depressão, como alguns estudos têm demonstrado. Tal como ZAKZANIS et al. (1998), consideramos que o efeito do esforço é específico para os processos de codificação de memória, mas não se estende sobre a atividade cognitiva geral. Como em outros domínios, são necessárias novas pesquisas para esclarecer se a hipótese do esforço cognitivo é um conceito útil para a explicação dos déficits cognitivos na depressão.

No que diz respeito à influência do estado emocional, subjacente ao processamento de informações, sobre a eficácia do desempenho cognitivo, consideramos que a falta de motivação é um sintoma clínico que poderia desempenhar um papel causal no comprometimento neuropsicológico. Embora nem todos os estudos tenham demonstrado esse enviesamento do processamento de informações sob a influência do humor depressivo, esta linha de pesquisa é interessante por ressaltar a ligação entre humor e cognição.

Vários estudos neuropsicológicos tentaram relacionar os déficits cognitivos à gravidade da depressão. Alguns desses estudos relatam correlação entre a gravidade dos sintomas e comprometimentos específicos, enquanto outros não. Uma possível explicação seria o uso de diferentes escalas de avaliação de sintomas, o que pode levar a diferentes

resultados. Dessa forma, ELLIOTT et al. (1996) observaram que os sub-itens da escala de Hamilton não estavam relacionados a nenhuma das variáveis neuropsicológicas medidas, enquanto que a Escala de Montgomery-Åsberg, que inclui algumas questões relacionadas à função cognitiva, apresentou correlação significativa com as medidas da memória visual.

Na gravidade da depressão, os déficits neuropsicológicos podem representar um estado (evidente apenas enquanto os indivíduos encontram-se ativamente deprimidos), ou um traço (evidente em indivíduos suscetíveis à depressão, mesmo quando não se encontrem clinicamente deprimidos). Essa questão tem sido focalizada através da avaliação dos pacientes em estudos longitudinais, na fase clínica do transtorno e novamente quando os pacientes encontram-se clinicamente recuperados. O balanço das evidências sugere que existe uma substancial melhora dos déficits cognitivos após a recuperação sintomática. Entretanto, outros estudos, como o de PARADISO et al. (1997), têm sido consistentes ao concluir que, na depressão maior, tipo melancólico e recorrente, a melhora do humor é acompanhada de escasso benefício do desempenho cognitivo. Fica claro que tanto o traço como o estado depressivo parecem influenciar o perfil cognitivo na depressão.

Quatro estudos procuraram examinar a associação entre hospitalização e déficits cognitivos em pacientes com depressão (SILVERSTEIN et al., 1994; ELLIOTT et al., 1996; PURCELL et al., 1997 e THAM et al., 1997). Todos concordam que os pacientes com história de hospitalizações exibem um pior desempenho cognitivo que os que não precisaram ser hospitalizados. Isso foi explicado de duas maneiras: uma delas considera que o comprometimento neuropsicológico é um importante indicador para a hospitalização, a outra é que fatores relacionados à hospitalização contribuiriam para o aparecimento de déficits cognitivos. Sugerimos uma terceira possibilidade: a de que déficits cognitivos e internações hospitalares seriam explicados por um terceiro fator, que seria a gravidade da sintomatologia.

Um fator de confusão em muitos estudos sobre déficits cognitivos na depressão é que os pacientes freqüentemente encontram-se medicados, com regimes medicamentosos individualizados. A medicação antidepressiva poderia influenciar a função cognitiva,

embora uma ampla revisão de estudos, realizada por THOMPSON (1991), relatou que as evidências disponíveis eram inconclusivas. Em um estudo que avaliou os efeitos da clomipramina sobre a memória, BARTFAI et al. (1991) concluíram que a clomipramina determinava um padrão seletivo de distúrbios cognitivos: ocorria melhora do desempenho em testes que mediam reconhecimento de palavras e velocidade motora, mas houve piora do aprendizado verbal e da evocação. Nos testes que dependiam de funções mediadas pelo hipocampo, ocorreu piora do desempenho na primeira semana, seguida de melhora na segunda e terceira semanas do uso do medicamento. Quando comparam os efeitos da amitriptilina e da fluoxetina sobre a função cognitiva, RICHARDSON et al. (1994) concluíram que as diferenças entre os dois grupos de pacientes são consistentes com a disrupção dos mecanismos neuroquímicos de memória pela ação antimuscarínica da amitriptilina. O consenso de recentes evidências sugere que, enquanto os antidepressivos tricíclicos tradicionais podem perturbar aspectos da função cognitiva (particularmente da velocidade psicomotora), os antidepressivos mais modernos apresentam menos efeitos, tanto em pacientes como em controles.

Os efeitos agudos dos antidepressivos sobre as funções cognitivas podem ser atribuídos à ação sedativa e anticolinérgica dos mesmos e isso desaparece em 1-2 semanas. A maioria dos trabalhos que apontam um efeito prejudicial dos antidepressivos sobre as funções cognitivas frequentemente confundem as consequências do transtorno cognitivo, *per se*, com os efeitos colaterais do medicamento. Em geral, nos tratamentos farmacológicos mais prolongados, a função cognitiva melhora à medida que os sintomas depressivos remitem. Além disso, os diferentes efeitos sobre a cognição, causados por antidepressivos com diferentes mecanismos de ação, pode ser indicativo de que a medicação é um importante fator na determinação do perfil neuropsicológico da depressão e poderia contribuir para discrepâncias observadas nos diferentes estudos que avaliam o impacto desses medicamentos sobre as funções neuropsicológicas.

A relação dos déficits cognitivos com a idade dos pacientes é bastante complexa, não sendo possível concluir que os déficits cognitivos tornam-se mais abrangentes com a idade. Essa questão necessitaria melhor esclarecimento, provavelmente através de estudos mais extensivos e, de preferência, que fossem longitudinais.

Há interessantes associações entre depressão e alterações estruturais do cérebro. As evidências sugerem existir anormalidades estruturais nos pacientes idosos, as quais estão relacionadas ao grau de comprometimento cognitivo (GOODWIN, 1997; ROBBINS et al., 1992). Entretanto, essa relação é menos óbvia quando se trata de pacientes jovens. A avaliação de possíveis alterações funcionais tem-se mostrado mais produtiva.

Os estudos de neuroimagem funcional produzidos por BENCH (1992, 1993) e DOLAN (1992) sugerem, de maneira enfática, que anormalidades funcionais são uma característica da fisiopatologia da depressão. Esses estudos por meio de técnicas correlacionais, procuram relacionar os achados de disfunções neurais às alterações neuropsicológicas e aos sintomas depressivos.

É surpreendente que o déficit de memória na depressão envolva a atividade do córtex pré-frontal medial, haja vista que esta região geralmente não está associada com a memória. Isso é sugestivo de que a associação entre a redução da função pré-frontal e o déficit de memória não seria atribuível a uma disfunção nuclear do sistema de memória, tendo características diferentes daquelas encontradas no comprometimento do sistema primário de memória (lobo temporal, diencéfalo).

Portanto, os déficits de memória associados à depressão poderiam ser atribuídos ao sistema pré-frontal, envolvido nos processos de esforço e atenção. Os substratos neurofisiológicos encontrados como associados à atenção, são consistentes com a idéia de que o córtex pré-frontal tem papel proeminente na manutenção dos comportamentos direcionados a objetivos, em particular aqueles que requerem a supressão de interferências externas ou internas. O comprometimento da memória e atenção na depressão teria a mesma fisiopatologia, uma vez que diferentes funções estariam representadas no córtex pré-frontal medial, cuja função seria a mediação dos componentes psicológicos comuns à memória e à atenção.

Nos estudos de imagens funcionais, há uma predominância de anormalidades pré-frontais, o que dá embasamento ao comprometimento do processamento executivo na depressão. Em geral, as anormalidades funcionais observadas são consistentes com os déficits neuropsicológicos. O córtex pré-frontal medial, mais provavelmente associado

com a depressão, está implicado numa variedade de funções cognitivas, incluindo processos gerais, como a atenção e as respostas emocionais. Esta patologia pode envolver tanto anormalidades estruturais como funcionais, como sugerido por DREVETS et al. (1997), que relata os dois tipos de anormalidades no cíngulo subgenual, uma região ventromedial, situada entre o cíngulo anterior e o córtex órbito-frontal. O córtex pré-frontal medial encontra-se extensivamente conectado a outras estruturas e é também uma região onde a atividade é crucialmente modulada pelos neurotransmissores implicados na depressão. Portanto, é inteiramente plausível que a disfunção nesta região seja fundamental para a depressão, caracterizada como tal por uma interação complexa de distúrbio cognitivos e afetivos.

Um postulado básico dos estudos com neuroimagem funcional é o de que uma ativação cerebral regional diminuída durante a execução de um teste cognitivo seja indicativa de alterações naquela região. No entanto, a correlação entre um desempenho cognitivo deficiente e uma ativação cerebral regional reduzida pode refletir as diferentes maneiras como pacientes e controles resolvem os problemas propostos pelos testes, o que tem a ver com diferentes níveis de dificuldade das tarefas. A ativação cerebral reduzida em uma determinada região não é necessariamente indicativa de um comprometimento funcional desta região, podendo significar apenas que esta região não foi ativada (normalmente) durante a realização da tarefa cognitiva. Uma vez que uma rede neural é composta por vários componentes, que são ativados durante a execução de uma tarefa específica, o comprometimento de qualquer um desses componentes pode ocasionar uma disfunção e/ou uma hipoativação da região em estudo.

Os estudos direcionados aos substratos neuronais dos déficits cognitivos indicam que as funções mentais superiores não se encontram restritas a uma região específica. Muitos comportamentos e funções cognitivas importantes são mediados por redes neuronais complexas e inter-relacionadas. A disfunção em uma área nem sempre resulta no comprometimento da função associada àquela região, possivelmente devido à plasticidade das funções cerebrais regionais.

Em conclusão, deve-se ressaltar a importância em se continuar investigando os possíveis fatores neuroanatômicos e fisiopatológicos das redes neurais subjacentes às

funções cognitivas, buscando entender como esta circuitaria neuronal pode encontrar-se alterada na depressão.

Quando usada apropriadamente, a avaliação neuropsicológica dos pacientes com depressão é útil em especificar a relação entre a função cerebral e o respectivo desempenho cognitivo comprometido. Os testes cognitivos, que avaliam as alterações dos processos mentais dos pacientes deprimidos, podem ser considerados como um instrumento potencialmente útil para prever o curso da depressão, para reduzir a heterogeneidade diagnóstica entre esses transtornos e melhorar as classificações diagnósticas, para ajudar no desenvolvimento de novas opções terapêuticas e na otimização dos tratamentos disponíveis, mais especificamente no que diz respeito à elaboração de estratégias individualizadas.

Esta revisão procurou enfatizar a complexidade da natureza do perfil neuropsicológico da depressão, propondo uma maneira de se refletir sobre essa condição. Muitas questões aqui abordadas permanecem sem uma resolução, futuras pesquisas tornam-se necessárias para o avanço do conhecimento a respeito de tão desafiadora enfermidade.

VIII – SUMMARY

A review of the literature on cognitive impairment in primary non-bipolar depression was carried out. The aims were: 1. To examine the nature and pattern of cognitive impairments in depression; 2. the association between clinical variables and neuropsychological cognitive performance, and 3. correlation between cognitive deficits in depression and neural substrates.

Firstly, it was reviewed the concept of depression, clinical characteristics, current classifications, differential diagnosis, epidemiology, main aetiological hypotheses and outcome. The main cognitive function concepts and characteristics were discussed, following the neuropsychological approach suggested by Muriel Lezak. The proposals and methods of neuropsychological assessment of cognitive functions are also discussed. A list of the more important contributions in neuropsychology and mental health concerning depression cognitive impairment is made. Concepts and clinical usefulness of neuropsychological evaluation were discussed.

A systematic review of the literature was carried out at *Medline*, *PsychInfo* and *LILACS*, which was completed by a search at the citations in the references in the selected papers and book chapters related to depression and cognition. In order to be selected for this review the papers had to be published in the past 10 years, they should report on clinical studies with control group, and the patients included diagnosed as primary non-bipolar depression, major depression following DSM-IV criteria; or depressive episode or recurrent depressive disorder (CID-10 criteria).

Seventy-one studies published between 1989 and 1999 met these criteria. The survey was organized by its main items reporting on depression and cognitive deficits. It included nature of cognitive deficits and its correlation with neural substrates. Finally, the author comments on the studies reviewed and calls attention to the authors' agreements and disagreements as well as to consistencies and inconsistencies. He also pointed out to limitations and methodological pitfalls found in some studies, and highlights the clinical importance for an personalized treatment. He concludes by stressing the need for further research in depression and cognitive impairment.

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM K. Notas sobre as investigações e o tratamento psicanalítico da psicose maniaco-depressiva e estados afins. In: _____ **Teoria Psicanalítica da Libido**. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1970. p. 32-50.
- AKISKAL HS. Mood disorders: introduction and overview. In: KAPLAN HI & SADOCK BJ, (eds.). **Comprehensive Textbook of Psychiatry** (6th ed.) Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1995. p.1067-1079.
- AKISKAL HS. Mood disorders: clinical features. In: KAPLAN HI & SADOCK BJ, (eds.). **Comprehensive Textbook of Psychiatry** (6th ed.) Baltimore (MD): Willian & Wilkins, 1995. p.1123-1152.
- ALBUS M, HUBMANN W, WAHLHEIM C, SOBIZACK N, FRANZ U, MOHR F. Contrast in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first episode affective disorders. **Acta Psychiatr Scand**, 94:87-93, 1996
- ALMEIDA-FILHO N, MARI JJ, COUTINHO E, FRANÇA JF, FERNANDES JG, ANDREOLI SB e BUSNELLO ED. Estudo multicêntrico de comorbidade em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). **Revista ABP-APAL**, 14:93-104, 1992.
- AMADO-BOCCARA I, GOUGOULIS N, LITTRÉ MFP, GALINOWSKI A, LÔO H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 19:479-493, 1995
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-IV Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais** (4^a ed.). Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- AUSTIN M.-P., ROS M., MURRAY C, O'CARROLL RE, EBMEIER KP AND GOODWIN GM. Cognitive function im major depression. **J Affect Disord** 25:21-30, 1992.
- AUSTIN M-P, MITCHELL P, WILHELM K, PARKER G, HICKIE I, BRODATY H, CHAN J, EYERS K, MILIC M, HADZI-PAVLOVIC D. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? **Psychol Med**, 29:73-85, 1999
- AYD, FJ. **Lexicon of psychiatry, neurology and the neurosciences**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- BAKER SC, FRITH CD, DOLAN RJ. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. **Psychol Med**, 27:565-578, 1997
- BARTFAI A, ÅSBERG M, MÅRTENSSON B, GUSTAVSSON P. Memory effects of clomipramine treatment: relationship to CSF monoamine metabolites and drug concentration in plasma. **Biol Psychiatry** 30:1075-1092, 1991
- BECH P. Symptoms and assessment of depression. In: PAYKEL ES (ed.). **Handbook of Affective Disorders** (2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. p. 3-13.

- BEMELMANS KJ, GOEKOOP JG, van KEMPEN GMJ. Recall performance in acutely depressed patients and plasma cortisol. **Biol Psychiatry**, **39**:750-752, 1996
- BEMPORAD J. Psicodinamica de la depression leve. In: ARIETI S. & BEMPORAD J. **Psicoterapia de la depression**. Buenos Aires: Editorial Paidós, 1981. p. 170-198.
- BENCH CJ, FRISTON KJ, BROWN RG, FRACKOWIAK RSJ, DOLAN RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. **Psychol Med**, **23**:579-590, 1993
- BENCH CJ, FRISTON KJ., BROWN RG, SCOTT LC, FRACKOWIAK RS, DOLAN RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. **Psychol Med**, **22**:607-615, 1992
- BERMAN KF, DORAN AR, PICKAR D, WEINBERGER DR. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. **Br J Psychiatry**, **162**:183-192, 1993
- BERRIOS GE. Depressive pseudodementia or melancholic dementia: a 19th century view. **J Neurol, Neurosurg Psychiatry**, **48**:393-400, 1985
- BLAZER D. Mood disorders: epidemiology. In: KAPLAN HI & SADOCK BJ (eds.) **Comprehensive Textbook of Psychiatry** (6th ed.) Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1995. p.1079-1089.
- BOWLBY J. **Perda: tristeza e depressão**. São Paulo: Martins Fontes, 1985.
- BRADLEY B & MATHEWS A. Negative self-schemata in clinical depression. **Br J Clin Psychol**, **22**:173-181, 1983
- BRAND AN, JOLLES J, GISPEN-DE WIED C. Recall and recognition memory deficits in depression. **J Affect Disord**, **25**:77-86, 1992.
- BRÉBION G; SMITH MJ; WIDLOCHER D. Discrimination and response bias in memory: effects of depression severity and psychomotor retardation. **Psychiatry Res**, **70**: 95-103, 1997
- BRESLOW R, KOCIS J, BELKIN B. Contributions of the depressive perspective to memory function in depression. **Am J Psychiatry**, **138**:227-230, 1981
- BROWN RG, SCOTT LC, BENCH CJ, DOLAN RJ. Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. **Psychol Med**, **24**:829-847, 1994
- BULBENA A & BERRIOS GE. Pseudementia: facts and figures. **Br J Psychiatry**, **148**:87-94, 1986.
- BURGESS JW. Neurocognition in acute and chronic depression: personality disorder, major depression, and schizophrenia. **Biol Psychiatry**, **30**:305-309, 1991a
- BURGESS JW; Relationship of depression and cognitive impairment to self-injury in borderline personality disorder, major depression, and schizophrenia. **Psychiatry Res**, **38**:77-87, 1991b

- CAETANO D. **Enquiries into the classification of affective disorders**. Cambridge, 1980. Dissertação de PhD – University of Cambridge.
- CALEV A, PRESTON T, SAMUEL S AND GORTON GE. Clinical neuropsychological assessment of psychiatric disorders. In: CALEV A. (ed) **Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders**. Washington: American Psychiatric Press, 1999. p. 1-32.
- CASSENS G, WOLFE L AND ZOLA M. The neuropsychology of depressions. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 2:202-213, 1990.
- CAVANAUGH AS. Depression in the medically ill: critical issues in diagnostic assessment. **Psychosomatics**, 36:48-59, 1995.
- CAVEDINI P; FERRI S; SCARONE S; BELLODI L. Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: a clinical-neuropsychological study. **Psychiatry Res**, 78:21-28, 1998
- CHAVES ML, IZQUIERDO I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. **Acta Neurol Scand**, 85:378-382, 1992
- CHECKLEY, S. Neuroendocrinoly. In: PAYKEL ES (ed.). **Handbook of Affective Disorders** (2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. p. 255-266.
- COELLO E, ARDILA A, ROSSELLI M. Is there a cognitive marker in major depression? **Int J Neurosci**, 50:137-145, 1990
- CORWIN J, PESELOW E, FEENAN K, ROTROSEN J, FIEVE R. Disorders of decision in affective disease: an effect of β -adrenergic dysfunction. **Biol Psychiatry**, 27:813-833, 1990
- DANION JM, KAUFFMANN-MULLER F, GRANGÉ D, ZIMMERMENN M-A, GRETH P. Affective valence of words, explicit and implicit memory in clinical depression. **J Affect Disord**, 34:227-234, 1995
- DANION JM, WILLARD-SCHROEDER D, ZIMMERMANN M-A, GRANGÉ D, SCHLIENGER J-L, SINGER L. Explicit memory and repetition priming in depression: preliminary findings. **Arch Gen Psychiatry**, 48:707-711, 1991
- de GROOT MH; NOLEN WA; HUIJSMAN AM; BOUVY PF. Lateralized neuropsychological functioning in depressive patients before and after drug therapy. **Biol Psychiatry**, 40: 1282-1287, 1996
- DEGLINNOCENTI A; AGREN H; BÄCKMAN L Executive deficits in major depression. **Acta Psychiatr Scand**, 97:182-188, 1998
- DEIJEN JB, ORLEBEKE JF, RIJSDIJK FV. Effect of depression on psychomotor skills, eye movements and recognition-memory. **J Affect Disord**, 29:33-40, 1993
- DEL PORTO JA. Conceito e diagnóstico. **Rev Bras Psiquiatr** 21(supl. 1):6-11 1999.

- DELIS DC. Neuropsychological assessment of learning and memory. In: BOLLER F, GRAFMAN J. (eds.) **Handbook of Neuropsychology, Vol 3**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989, p. 3-33.
- DELIS DC. Neuropsychological assessment of memory disorders. In: OLDHAM JM, RIBA MB, TASMAN A. **Review of Psychiatry, vol. 12**. American Psychiatric Press, 1993. p. 689-724
- DELUCA J, JOHNSON SK, BELDOWICZ D, NATELSON BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 58:38-43, 1995
- DOLAN RJ, BENCH CJ, BROWN RG, SCOTT LC, FRACKOWIAK RS. Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. **Psychol Med**, 24:849-857, 1994
- DOLAN RJ, BENCH CJ, BROWN RG, SCOTT LC, FRISTON KJ, FRACKOWIAK. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 55:768-773, 1992.
- DREVETS WC, PRICE JL, SIMPSON JR, TODD RD, REICH T, VANNIER M, RAICHLE ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. **Nature**, 386:824-827, 1997.
- DUBOVSKY SL & BUZAN R. Mood disorders. In: HALES RE, YUDOFSKI SC, TALBOTT JA (eds.) **The American Psychiatry Press Textbook of Psychiatry** (3th ed.). Washington: American Psychiatry Press, 1999. p. 479-565.
- DUDAI, Y. **The neurobiology of memory: concepts, findings, trends**. New York: Oxford University Press, 1995
- ELLIOTT R; SAHAKIAN BJ; MCKAY AP; HERROD JJ; ROBBINS TW; PAYKEL ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. **Psychol Med**, 26:975-989 1996
- ELLIOTT R; SAHAKIAN BJ; HERROD JJ; ROBBINS TW; PAYKEL ES Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 63:74-82, 1997a
- ELLIOTT R; BAKER SC; ROGERS RD; OLEARY DA; PAYKEL ES; FRITH CD; DOLAN RJ; Sahakian BJ Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. **Psychol Med**, 27:931-942, 1997b
- ELLIOTT R; SAHAKIAN BJ; MICHAEL A; PAYKEL ES; DOLAN RJ. Abnormal response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. **Psychol Med**, 28:559-571, 1998a
- ELLIOTT R. The neuropsychological profile in unipolar depression. **Trends in Cognitive Neurosciences**, 2:447-454, 1998b

- ENGELHARDT E, ROZENTHAL M, LAKS J. Neuropsicologia I. Introdução. **Rev bras Neurol**, 31:39-41,1995
- ENGELHARDT E, ROZENTHAL M, LAKS J. Neuropsicologia III. Conceitos básicos. **Rev bras Neurol**, 31:151-155,1995
- FAVA M & DAVIDSON KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. **Psychiatr Clin North Am**, 19:179-195, 1996;
- FEINBERG & FARAH. The development of modern behavioral neurology and neuropsychology. In: _____ **Behavioral Neurology and Neuropsychology**. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 3-23
- FISCHLER B, D'HAENEN H, CLUYDTS R, MICHIELS V, DENMETS K, BOSSUYT A, KAUFMAN L, MEIRLEIR K. Comparison of 99m Tc HMPAO SPECT scan between chronic fatigue syndrome, major depression and healthy controls: an exploratory study of clinical correlates of regional cerebral blood flow. **Neuropsychobiology**, 34:175-183, 1996
- FRANKE P, MAIER W, HARDT J, FRIEBOES R, LICHTERMANN D, HAIN C. Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. **Psychopathology**, 26:76-84, 1993.
- FREUD S. Luto e melancolia (1917[1915]). In: _____ **Edição Standard Brasileira das Obras Psicológicas Completas de Sigmund Freud, Vol 14**. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1974, pg. 271-294.
- GABBARD, G. Transtornos afetivos. In: _____ **Psiquiatria psicodinâmica na prática clínica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. p. 133-148
- GAINOTTI G. & MARRA C. Progress and controversies in neuropsychology of memory. **Acta Neurol (Napoli)**, 14:561-577, 1992
- GAINOTTI G. & MARRA C. Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. **J Clin Exp Neuropsychol**, 16:65-78,1994
- GEORGE MS, KETTER TA, PAREKH PI,ROSINSKY N, RING HÁ, PAZZAGLIA PJ, MARANGELL LB, CALLAHAN AM, POST RM. Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). **J Neuropsychiatry Clin. Neurosci**, 9:55-63, 1997
- GEORGIEFF N; DOMINEY PF; MICHEL F; MARIE CARDINE M; DALERY J. Semantic priming in major depressive state. **Psychiatry Res**, 78: 29-44, 1998
- GOLDBERG E. Associative agnosias and the functions of the left hemisphere. **J Clin Exp Neuropsychol**, 12:467-484, 1990.
- GOLDBERG TE, GOLD JM, GREENBERG R, GRIFFIN S, SCHULZ SC, PICKAR D, KLEINMAN JE, WEINBERGER DR. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. **Am J Psychiatry**, 150:1355-1362, 1993

- GOLDMAN-RAKIC, P.S. Cortical localization of working memory. In: MCGAUGH, J.L. WEINBERG N.M. & LYNCH G. (eds.). **Brain organization and memory: cells, systems, and circuits**. New York: Oxford University Press, 1990.
- GOLINKOFF M & SWEENEY JA. Cognitive impairments in depression. **J Affect Disord**, 17:105-112, 1989
- GOODWIN GM. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. **J Psychopharmacol (Oxf)**, 11: 115-122, 1997
- GROSSMAN I, KAUFMAN AS, MEDNITSKY S, SCHARFF L, DENNIS B. Neurocognitive abilities for a clinically depressed sample versus a matched control group of normal individuals. **Psychiatry Res**, 51:231-44, 1994
- GROVE WM & ANDREASEN NC. Concepts, diagnosis and classification. In: PAYKEL ES (ed.). **Handbook of Affective Disorders** (2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. p. 25-41.
- GUIMARÃES, F.S. Distúrbios afetivos. In: GRAEFF, F.G & BRANDÃO, M.L. (eds.). **Neurobiologia das doenças mentais**. São Paulo: Lemos Editorial, 1997. p. 79-108.
- HASHER L & ZACKS RT. Automatic and effortfull processes in memory. **J Exp Psychol**, 108:356-388, 1979.
- HEDAYA RJ. **Understanding biological psychiatry**. New York: W.W. Norton, 1996
- HEILMAN KM & VALLENSTEIN E. Introduction. In: _____ HEILMAN KM & VALLENSTEIN E (eds.). **Clinical Neuropsychology** (2nd ed.). New York: Oxford University Press, 1995.
- HORAN WP, POGGE DL, BORGARO SR, STOKES JM. Learning and memory in adolescent psychiatric inpatients with major depression: a normative study of the California Verbal Learning Test. **Arch Clin Neuropsychol**, 12:575-584, 1997
- ILSLEY JE, MOFFOOT APR, O'CARROLL RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. **J Affect Disord**, 35:1-9, 1995
- JESTE DV, HEATON SC, PAULSEN JS, ERCOLI, HARRIS J, HEATON RK. Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 153:490-496, 1996
- KATON W, SCHULBERG H: Epidemiology of depression in primary care. **Gen Hosp Psychiatry**, 14:237—247, 1992
- KEEFE R.S.E. The contribution of neuropsychology to psychiatry. **Am J Psychiatry**, 152:6-15, 1995.
- KELLER MB, HANKS DL, KLEIN DN. Summary of the DSM-IV mood disorders field trial and issue overview. **Psychiatr Clin Am**, 19:1-27, 1996
- KENDELL RE. Affective (mood) disorders. In: KENDELL RE & ZEALLEY AK (eds.). **Companion to Psychiatric Studies** (4th ed.), Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988. p. 335-361.

- KENDLER KK, NEALE MC, KESSLER CC et al. A population-based twin study of major depression in women: the impact of varying definitions of illness. **Arch Gen Psychiatry**, 49:257-266, 1992.
- KENDLER KS & GARDNER CO. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. **Am J Psychiatry**, 155:172-177, 1998
- KILOH LG. Pseudo-dementia. **Acta Psychiatr Scand**, 37:336-351, 1961
- KLEIN, M. O luto e a sua relação com os estados maníacos depressivos. In: _____. **Contribuições à psicanálise**. São Paulo: Mestre Jou, 1981. p. 391-424
- KOKKEVI A & STEFANIS C. Drug abuse and psychiatry comorbidity. **Compr Psychiatry**, 36:329-337, 1995.
- KOLB B & WHISHAW IQ. **Fundamentals of Human Neuropsychology**. New York: Freeman Press, 1995.
- KUZIS G, SABE L; TIBERTI C; LEIGUARDA R; STARKSTEIN SE Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. **Arch Neurol**, 54:982-986, 1997
- LEMELIN S, et al; Attention disturbance in clinical depression. Deficient distractor inhibition or processing resource deficit? **J Nerv Ment Dis**, 184:114-121, 1996
- LEMELIN S; BARUCH P; VINCENT A; EVERETT J; VINCENT P Distractibility and processing resource deficit in major depression. Evidence for two deficient attentional processing models. **J Nerv Ment Dis**, 185:542-548, 1997
- LEONARD BE. Effect of antidepressants on specific neurotransmitters: are such effects relevant to the therapeutic action? In: DEN BOER JA & SITSEN JMA (eds.). **Handbook of Depression and Anxiety**. New York: Marcel Dekker, 1994. p. 379-404, 1994
- LEONARD BE. Sub-types of serotonin receptor: biochemical changes and pharmacological consequences. **Int Clin Psychopharmacol**, 7:13-21, 1992
- LETTNER HW & RANGÉ BP. **Manual de psicoterapia comportamental**. São Paulo: Manole, 1987
- LEWIS AJ. **The state of psychiatry: essays and addresses**. London: Routledge and Kegan Paul Ltd., 1967
- LEZAK, MD. **Neuropsychological assessment**. New York: Oxford University Press, 1995.
- LIMA MS. Epidemiologia e impacto social. **Rev Bras Psiquiatr**, 21(supl 1):1-5, 1999.
- LORING DW (ed). **International Neuropsychological Society Dictionary of Neuropsychology**. New York: Oxford University Press, 1999.
- LURIA AR. **Fundamentos de Neuropsicologia**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos; São Paulo: Editora da USP, 1981.

- MARCOS T., Salamero M., Gutierrez F., Catalan R., Gasto C., Lazaro L. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. **J Affect Disord**, 32:133-137, 1994
- MARTINDI, OREN Z, BOONE K. Major depressives' and dysthmics' performance on the Wisconsin Card Sorting Test. **J Clin Psychol**, 47:684-690, 1991
- MATTOS, Paulo. Neuropsicologia. **Documed**, 3:3-6, 1993 (separata).
- MIALLET J-P, POPE HG, YURGELUN-TODD. Impaired attention in depressive states: a non specific deficit? **Psychol Med**, 26:1009-1020, 1997.
- MILLER E & LEWIS P. Recognition memory in elderly patients with depression and dementia: a signal detection analysis. **J Abnorm Psychol**, 86:84-86, 1977
- MILLER LS, FAUSTMAN WO, MOSES JA JR, CSERNANSKY JG. Evaluating cognitive impairment in depression with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: severity correlates and comparisons with nonpsychiatric controls. **Psychiatry Res**, 37:219-227, 1991
- MILLER W. Psychological deficit in depression. **Psychol Bull**, 82:238-260, 1975.
- MOFFOOT AP, O'CARROLL RE, BENNIE J, CARROLL S, DICK H, EBMEIER KP, GOODWIN GM. Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. **J Affect Disord**, 32:257-269, 1994
- MOREAUD O; NAEGELE B; CHABANNES JP; ROULIN JL; GARBOLINO B; PELLAT J. Dysfonctionnement frontal et état dépressif: relation avec le caractère endogène de la dépression. / Frontal lobe dysfunction and depressive state: relation to endogenous character of depression. **L'Encephale**, 22:47-51, 1996
- MORLEY, S. & SNAITH, P. Principles of psychological assessment. In: FREEMAN, C. & TYRER, P. (eds.) **Research methods in psychiatry**. London: Gaskell, 1989. P. 133-147.
- MUELLER TI & LEON AC. Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. **Psychiatr Clin North Am**, 19:85-102, 1996.
- MUELLER TI, LEON AC, KELLER MB, SOLOMAN DA, ENDICOTT J, CORYELL W, WARSHAW M, MASER JD. Recurrence after recovery from major depression disorder during 15 years of observational follow-up. **Am J Psychiatry**, 156:1000-1006, 1999
- NARDI, A.E. Neuropsicologia: o cérebro e o comportamento. **Documed**, 3:1, 1993 (Editorial)
- NATHAN KI, MUSSELMAN DL, SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB. Biology of mood disorder. In: SCHATZBERG AF & NEMEROFF CB (eds.). **The American Psychiatric Textbook of Psychopharmacology**. Washington: American Psychiatric Press, 1995. P. 439-478
- NELSON EB, SAX KW, STRAKOWSKI SM. Attentional Performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 155:137-139, 1998

- NEMEROFF CB. The Neurobiology of depression. **Scientific American**, 278:28-35, 1998
- NUSSBAUM PD. Pseudodementia: a slow death. **Neuropsychol Rev**, 4:71-90, 1994
- O'BRIEN JT, SAHAKIAN BJ, CHECKLEY AS. Cognitive impairments in patients with seasonal affective disorder. **Br J Psychiatry**, 163:338-343, 1993
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- PARADISO S; LAMBERTY GJ; GARVEY MJ; ROBINSON RG Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. **J Nerv Ment Dis**, 185:748-754 1997
- PAYKEL ES & COOPER Z. Life events and social stress. In: PAYKEL ES (ed.). **Handbook of Affective Disorders** (2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. p. 149-170.
- PESELOW ED, CORWIN J, FIEVE RR, ROTROSEN J, COOPER TB. Disappearance of memory deficits in outpatient depressives responding to imipramine. **J Affect Disord**, 21:173-183, 1991
- PIERSON A, RAGOT R, VAN HOOFF J, PARTIOT A, RENAULT B, JOUVENT R. Heterogeneity of information-processing alterations according to dimensions of depression: an event-related potentials study. **Biol Psychiatry**, 40:98-115, 1996
- PURCELL R; MARUFF P; KYRIOS M; PANTELIS C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. **Psychol Med**, 27:1277-1285, 1997
- RAO, S.M. Neuropsychological assessment. In: FOGEL, B.S. & SCHIFFER, R.B. **Neuropsychiatry**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 29-45.
- RICHARDS PM, RUFF RM. Motivational effects on neuropsychological functioning: comparison of depressed versus nondepressed individuals. **J Consul Clin Psychol**, 57:396-402, 1989
- RICHARDSON JS, KEEGAN DL, BOWEN RC, BLACKSHAW SL, CEBRIAN-PEREZ S, DAYAL N, SALEH S, SHRIKHANDE S. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. **Int Clin Psychopharmacol**, 9:35-40, 1994
- ROBBINS TW, JOYCE EM, SAHAKIAN BJ. Neuropsychology and neuroimaging. In: PAYKEL E (ed.). **Handbook of Affective Disorders** (2nd ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992. p. 289-309
- ROBBINS TW, ELLIOTT R, SAHAKIAN BJ. Neuropsychology – dementia and affective disorders. **Br Med Bull**, 52:627-643, 1996
- ROBINSON RG, KUBOS KL, STARR LB. Mood disorders in stroke patients. **Brain** 107:81-93, 1984 Savard RJ, Rey AC, Post RM. Halstead-Reitan Category Test in

- bipolar and bipolar affective disorders: relationship to age and phase of illness. **J Nerv Ment Dis**, 168:297-304, 1980
- RODRIGUES, NORBERTO. Neuropsicologia: uma disciplina científica. In: RODRIGUES N. & MANSUR L.L. (eds.). **Temas em neuropsicologia**. São Paulo: Tec Art, 1993. p. 1-18.
- ROSENZWEIG MR, LEIMAN AL AND BREEDLOVE SM. **Biological psychology** (2nd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1999
- ROSS HE, GLASER FB, GERMANSON T. The prevalence of psychiatry disorders in patients with alcohol and other drug problems. **Arch Gen Psychiatry**, 45:1023-1031, 1988.
- ROZENTHAL M, ENGELHARDT E, LAKS J. Memória: aspectos funcionais. **Rev bras Neurol**, 31:157-160, 1995
- SALOMON RM, MILLER HL, KRYSTAL JH. Lack of behavioral effects of monoamine depletion in healthy subjects. **Biol Psychiatry**, 41:58-64, 1997.
- SARA G, GORDON E, KRAIHHIN C, COYLE S, HOWSON A, MEARES R. The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? **J Affect Disord**, 31:29-38, 1994
- SATTLER, J.M. Useful statistical and measurement concepts. In : _____ **Assessment of children** (3rd ed.). San Diego: Jerome M. Sattler Publishing, 1992.
- SAVARD RJ, REY AC, POST RM. Halstead-Reitan Category Test in bipolar and bipolar affective disorders: relationship to age and phase of illness. **J Nerv Ment Dis**, 168:297-304, 1980
- SCHMALING KB, DICLEMENTI JD, CULLUM CM, JONES JF. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and depression: a preliminary comparison. **Psychosomatic Med**, 56:383-388, 1994
- SCHNEIDER, K. **Psicopatologia clínica**. São Paulo: Editora Mestre Jou, 1968.
- SCHULBERG HC, MADONIA MJ, BLOCK MR, COULEHAN JL, SCOTT P, RODRIGUEZ E, BLACK A. Major depression in primary care practice. **Psychosomatics**, 36:129—137, 1995;
- SCHWARTZ J, BAXTER LR, MAZZIOTA JC, GERNER RH, PHELPS ME. The differential diagnosis of depression: relevance of positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism to the bipolar-unipolar dichotomy. **JAMA**, 258:1368-1374, 1987
- SHEPHERD GM. **Neurobiology** (2nd ed.). New York: Oxford University Press, 1988.
- SHINOHARA H. Transtornos do humor. In: RANGÉ B. (org.). **Psicoterapia comportamental e cognitiva dos transtornos psiquiátricos**. Campinas: Editorial Psy, 1995. p. 175-184.

- SIEVER LJ & DAVIS KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. **Am J Psychiatry**, 142:1017-1025, 1985.
- SILVERSTEIN ML, HARROW M, BRYSON GJ. Neuropsychological prognosis and clinical recovery. **Psychiatry Res**, 52:265-272, 1994
- SMITH MJ, BREBION G, BANQUET JP, ALLILAIRE JF. Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives. **J Psychiatr Res**, 28:401-411, 1994
- SNYDER PJ & NUSSBAUM PD. **Clinical Neuropsychology: a pocket handbook for assessment**. Washington: American Psychological Association, 1999
- SOARES JC & MANN JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. **Biol Psychiatry**, 41:86-106, 1997.
- SPREEN O & STRAUSS E. Executive functions. In: _____ **A Compendium of Neuropsychological Tests** (2nd ed.). New York: Oxford University Press, 1998. p. 171-172
- SPRING B, GELENBERG AJ, GARVIN R, THOMPSON S. Amitriptyline, clovoxamine and cognitive function: a placebo-controlled comparison in depressed outpatients. **Psychopharmacology (Berl)**, 108:327-332, 1992,
- STAHL, S.M. **Psychopharmacology of antidepressants**. London, Martin Dunitz, 1997.
- STAHL, SM. Depressão. In: _____ **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998. p. 11-147
- STEFANIS CN & STEFANIS NC. Diagnosis of depressive disorders: a review. In: MAJ M & SARTORIUS N. (eds.). **Depressive Disorders**. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 1999. p.1-51.
- STERNBERG DE & JARVIK ME. Memory functions in depression. **Am J Psychiatry**, 33:219-224, 1976.
- STOUDÉMIRE A, HILL C, GULLEY LR, MORRIS R. Neuropsychological and biomedical assessment of depression-dementia syndrome. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 1:347-361, 1989
- STRUB RL & BLACK FW. The mental status exam. In: FEINBERG TE & FARAH MJ (eds.). **Behavioral Neurology and Neuropsychology**. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 28-29
- TANCER ME, BROWN TM, EVANS DL, EKSTROM D, HAGGERTY JJ, PEDERSEN C, GOLDEN RN. Impaired effortful in depression. **Psychiatry Res**, 31:161-168, 1990
- TARBUCK AF; PAYKEL ES Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. **Psychol Med**, 25:285-295, 1995

- TEICHER MH, GLOOD CA, MAGNUS E, HARPER D, BENSON G, KRUEGER K, McGREENERY CE. Circadian rest-activity disturbances in seasonal affective disorder. **Arch Gen Psychiatry**, **54**:124-130, 1997.
- THAM A., ENGELBREKTSON K., MATHÉ A.A., JOHNSON L., OLSSON E., ÅBERG-WISTEDT A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. **J Clin Psychiatry**; **58**:26:29, 1997
- THASE ME. Long-term treatments of recurrent depressive disorders. **Compr Psychiatry**, **51**(suppl 9):32-44, 1992.
- THOMPSON PJ. Antidepressants and memory: a review. **Human Psychopharmacol**, **6**:79-90, 1991
- TRANEL D, ANDERSON SW & BENTON A. Development of the concept of "executive function" and its relationship to the frontal lobes. In: BOLLER F & GRAFMAN J. (eds.). **Handbook of Neuropsychology**. New York: Elsevier, 1994. p. 125-148.
- TRICHARD C; MARTINOT JL; ALAGILLE M; MASURE MC; HARDY P; GINESTET D; FÉLINE A Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. **Psychol Med**, **25**:79-85 1995
- TSUANG MT & FARAONE SV. The inheritance of mood disorders. In: HALL LL (ed.). **Genetics and Mental Illness: evolving issues for research and society**. New York: Plenum, 1996. p. 79-109
- TULVING, E. Episodic and semantic memory. In: TULVING, E. & DONALDSON, W. (eds.). **Organization of memory**. New York: Academic Press, 1972. p. 381-403.
- VASCONCELOS CUNHA UG & SALES VT. Avaliação dos distúrbios de memória no idoso. **J bras Psiq**, **46**:427-432, 1997.
- VEIEL HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with depression. **J Clin Exp Neuropsychol**, **19**:587-603, 1997
- WALSH K. **Neuropsychology: a clinical approach** (3rd ed.). Edimburgh: Churchill Livingstone, 1994.
- WATKINS PC, VARCHÉ K, VERNEY SP, MULLER S, MATHEWS A. Unconscious mood-congruent memory bias in depression. **J Abnorm Psychol** **105**:34-41, 1996
- WEINGARTNER H & SILBERMAN EK. Models of cognitive impairment: cognitive changes in depression. **Psychopharmacol Bull** **18**:27-42, 1982.
- WEINGARTNER H, COHEN RM, MURPHY DL, MARTELLO J, GERDT C. Cognitive processes in depression. **Arch Gen Psychiatry**, **38**:42-47, 1981
- WEISSMAN MM, BLAND RC, CANINO GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. **JAMA** **276**:293-299, 1996.
- WELLS C. Pseudodementia. **Am J Psychiatry**, **136**:895-900, 1979.

- WILLIAMS JM & SCOTT J. Autobiographical memory in depression. **Psychol Med**, 18:689-695, 1988.
- WOLFE N, KATZ DI, ALBERT ML, ALMOZLINO A, DURSO R, SMITH MC, VOLICER L. Neuropsychological profile linked to low dopamine: in Alzheimer's disease, major depression and Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 53:915-917, 1990
- XAVIER GF. Memória: correlatos anátomo-funcionais. In: NITRINI R, CARAMELLI P, MANSUR LL. (eds.). **Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação**. São Paulo: Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da FMUSP, 1996. p.
- ZAKZANIS KK, LEACH L, KAPLAN E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. **Neuropsychiatr, Neuropsychol Behavioral Neurol**, 11:111-119, 1998