

# Aspectos neuropsicológicos da depressão

Marcia Rozenhal\*  
Jerson Laks\*\*  
Eliasz Engelhardt\*\*\*

## INTRODUÇÃO

O aporte de técnicas mais modernas de exames para investigação do sistema nervoso central (SNC) vem influenciando de forma contundente a psiquiatria de uma maneira geral. Cada vez mais os estudos científicos desenvolvidos nesta área vêm considerando, além dos aspectos mentais propriamente ditos (como na psicologia cognitiva), seus substratos neuroanatômicos e neurofuncionais (neuropsicologia, neurobiologia)<sup>1-4</sup>. Desta forma, a psiquiatria pode ser inserida dentro do vasto campo das neurociências cognitivas, beneficiando-se de modelos que explicam as disfunções cognitivas com base no conhecimento da relação normal cérebro/mente<sup>2,5</sup>.

A neuropsicologia, que pode ser definida como uma ciência aplicada que visa estudar a repercussão de disfunções cerebrais sobre o comportamento e a cognição<sup>6</sup>, vem atualmente ganhando importante lugar no estudo das desordens psiquiátricas. A partir de testes, ela não só fornece informações quanto ao potencial cognitivo global de um paciente, mas principalmente procura qualificar a natureza funcional dos déficits observados através da análise comparativa e qualitativa dos resultados obtidos, permitindo uma correlação anatomofuncional refinada. Assim, a neuropsicologia enriquece o diagnóstico clínico e ainda permite correlações com as informações advindas de outros exames complementares, que aferem atividade eletrogênica, metabólica e os de neuroimagem, fazendo uma ponte entre estes e o quadro clínico do paciente<sup>7</sup>.

A depressão é um transtorno mental do humor; este grupo classicamente apresentaria remissão dos sintomas nos períodos interfásicos em contraposição ao caráter crônico da esquizofrenia, conforme a classificação cunhada por Kraepelin.

---

\* Doutora em Psiquiatria e Saúde Mental (IPUB/UFRJ) e Coordenadora do Programa de Esquizofrenia e Cognição (IPUB/UFRJ).

\*\* Coordenador do Centro de Doença de Alzheimer e Outros Transtornos Mentais na Velhice do Instituto de Psiquiatria da UFRJ e Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UERJ.

\*\*\* Coordenador do Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ.

Entretanto, hoje se estima que 30 a 50% dos pacientes deprimidos não se recuperam totalmente<sup>8</sup>. Ainda, segundo Trichard et al.<sup>9</sup>, existe um consenso de que alguns déficits cognitivos da depressão persistiriam após a remissão clínica. Estudos neuropsicológicos e neurobiológicos da depressão têm como objetivo tecer correlações clínico-patológicas para um maior entendimento do transtorno<sup>10</sup>. Para tal, vêm se centrando em algumas regiões anatômicas onde há maior consistência de achados e correlação com as manifestações psicopatológicas do transtorno. Algumas questões metodológicas, entretanto, devem ser levadas em conta, considerando-se que, em psiquiatria, não existe um padrão-ouro definitivo para a maior parte dos transtornos. O desenho de um trabalho que tome a depressão *a priori* como uma doença única deve procurar disfunções presentes no grupo de pacientes deprimidos e ausentes nos não-padecentes da desordem (grupo controle). Por outro lado, se a depressão é tomada como um constructo diagnóstico potencialmente heterogêneo quanto às alterações neurobiológicas, seu estudo deve comparar diversos subgrupos pré-delineados (no caso, bipolares, unipolares, idosos, jovens), almejando estudos comparativos. Assim sendo, se consideradas as diversas classificações oficiais, acrescidas daquelas decorrentes de pesquisas, o que resulta é uma grande quantidade de estudos usando amostras distintas e, portanto, não passíveis de comparação. Mesmo fatores referentes à evolução de casos individuais, como, por exemplo, idade ao início do quadro, tempo de duração da doença, presença ou ausência de anormalidades estruturais detectáveis, parecem ser também relacionados com a gravidade dos achados neuropsicológicos<sup>11</sup>. Outra questão diz respeito à verificação e qualificação de eventuais alterações neurofuncionais que estariam presentes durante um episódio depressivo. Alterações permanentes presentes antes e após a remissão dos quadros agudos se constituiriam num traço ou vulnerabilidade para a desordem. Também mostra-se importante diferenciar, dentre os achados (mesmo os mais consistentes na literatura), quais seriam primários do transtorno estudado e quais seriam secundários ou adaptativos<sup>12</sup>. Essas questões, longe de estarem totalmente respondidas, vêm se tornando cada vez mais presentes nos estudos consultados, sendo a seguir apresentados alguns resultados mais relevantes. Os artigos consultados para este

estudo foram resultado de busca nos bancos de dados MEDLINE e Lilacs usando as palavras-chave *depression, neuropsychology, neuroanatomy, neurobiology e frontal lobe*.

## ASPECTOS DA NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO

As regiões mais estudadas têm sido as áreas frontais e suas conexões, bem como as áreas temporais. Abaixo são relatados os principais achados.

### Área frontal

**Alterações localizadas.** A importância de alterações frontais em quadros depressivos vem sendo ressaltada por vários autores<sup>13-20</sup>, levando-se em conta as alterações clínicas relacionadas à atenção, psicomotricidade, capacidade executiva e de tomada de decisão encontradas em quadros típicos. As áreas frontal e estriatal também têm como importante função a modulação das estruturas límbicas e do tronco encefálico, que estão fisiologicamente envolvidas na mediação do comportamento emocional; sendo assim, disfunções nesses circuitos devem participar na patogênese dos sintomas depressivos<sup>21</sup>.

Estudos anatômicos e de neuroimagem funcional vêm apontando alterações nas áreas frontais em amostras distintas de pacientes deprimidos (idosos, jovens, unipolares, bipolares). Foram relatadas alterações anatômicas do córtex orbital bilateral em pacientes deprimidos idosos com uso de ressonância magnética (RM) cerebral<sup>22</sup>, além de diminuição do fluxo sanguíneo e do metabolismo no córtex pré-frontal em depressões uni- e bipolares<sup>23</sup>.

Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (*PET scan*) referem semelhanças entre pacientes uni- e bipolares, sugerindo um núcleo comum ligado ao componente emocional. Haveria uma diminuição do metabolismo no córtex pré-frontal, ao longo da linha média, a qual estaria relacionada a uma alteração da anatomia desta região, com a redução do seu tamanho<sup>24-25</sup>. Embora esta anormalidade anatômica tenha um caráter persistente, o aspecto metabólico, ao contrário, seria flutuante, de acordo com o estado clínico e com o tratamento com antidepressivos.

A região subgenua pré-frontal cortical foi examinada em pacientes deprimidos, maníacos em remissão e pacientes em fase maníaca. Foi verificado que pacientes maníacos e deprimidos

apresentaram uma diminuição na atividade desta área quando o humor voltou ao normal. Esta área teria seu volume anatômico reduzido nesses pacientes, tornando-se hiperfuncionante nas fases maníacas ou depressivas e retornando a um funcionamento basal quando o humor volta ao normal. Esta região é normalmente relacionada com a geração de palavras por associação e é ativada em indivíduos normais quando solicitados a gerar pensamentos tristes – uma forma experimental de induzir humor depressivo em laboratório. O que poderia ocorrer em pacientes deprimidos seria uma hiperatividade associativa quando experimentam pensamentos negativos incessantes. Existem controvérsias quanto à origem da redução no tamanho desta região observada no *PET scan*, podendo ser esta uma consequência tardia do dano tecidual referente ao hiperfuncionamento crônico dessas áreas cerebrais<sup>21,24-26</sup>.

**Alterações nas principais conexões.** As áreas associadas com a rede atenta e de orientação vêm sendo muito estudadas na depressão, com base na idéia de que, na depressão maior, o sistema neural envolvido no processamento das informações externas e manutenção do estado de vigília seriam suprimidos em favor de sistemas envolvidos no processamento interno gerador de informações, como pensamento e emoções<sup>27</sup>.

Thase<sup>11</sup>, em revisão feita sobre aspectos anatômicos na depressão, relata alterações na substância branca subcortical, especialmente na área periventricular, gânglios da base e tálamo. Mais comuns no transtorno bipolar I e entre idosos, essas alterações parecem refletir efeitos neurodegenerativos deletérios de episódios recorrentes de humor. Alargamento ventricular, atrofia cortical e acentuação dos sulcos também foram descritos em pacientes com transtorno do humor comparativamente com controles. Haveria, ainda, redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo em tratamentos dopaminérgicos do sistema mesocortical e mesolímbico na depressão. Existem evidências de que os antidepressivos normalizam parcialmente algumas dessas alterações.

Sweeney et al.<sup>15</sup> e Soares & Mann<sup>23,28</sup> relatam alterações funcionais do sistema frontoestriatal, redução do fluxo sanguíneo e metabolismo em gânglios da base em deprimidos uni- e bipolares. Em pacientes unipolares, esses autores observam aumento da taxa de substância branca, em especial na área periventricular, e redução dos núcleos caudato e putâmen em pacientes unipolares.

Em pacientes bipolares, haveria aumento do terceiro ventrículo.

O córtex pré-frontal mantém íntimas conexões com as vias paralímbicas, amplamente relacionadas com aspectos emocionais. O cíngulo parece ter importante função nas reações de separação em animais, podendo estas ser provocadas quando feita estimulação elétrica desta área. Alterações microestruturais da substância branca lateral à área cingular anterior parecem estar relacionadas à baixa taxa de remissão observada na depressão de pacientes idosos<sup>18</sup>. Alterações frontoestriatais e límbicas vêm sendo identificadas em subgrupos de pacientes deprimidos idosos e jovens, sendo que a presença desta parece estar relacionada com uma pior evolução a curto e a longo prazo<sup>18</sup>. Assim sendo, a identificação desta alteração é importante não só para complementar o entendimento do quadro clínico, mas também pelas implicações terapêuticas que serão citadas a seguir.

A amígdala também vem sendo amplamente estudada nos transtornos afetivos por estar intimamente relacionada ao aprendizado emocional<sup>10</sup>. O núcleo central da amígdala parece ser de crucial importância para a relação entre emoção e comportamento. Em estudos com animais, observa-se que a atividade neuronal nesta região aumenta quando o animal se depara com estímulos carregados de emoção, e a estimulação da amígdala central resulta em respostas emocionais (como medo) na ausência de estímulos externos. Desta forma, Kennedy<sup>10</sup> refere, em estudos com *PET scan*, anormalidades consistentes nas regiões pré-frontais, cingulares e da amígdala. Outros autores<sup>22,25,29</sup> também descrevem anormalidades nesses circuitos na depressão.

Na depressão, parece haver uma redução global do metabolismo cerebral anterior e um aumento do metabolismo de glicose em várias regiões límbicas, com ênfase na amígdala. A melhor evidência desta anormalidade vem de estudos de pacientes com depressões relativamente graves e recorrentes e uma história familiar de transtorno do humor. Durante os episódios de depressão, o aumento do metabolismo de glicose estaria relacionado com ruminações intrusivas. Este hipermetabolismo amigdaliano serviria como um amplificador emocional que ajudaria a distorcer os sinais de estressores relativamente menores em pessoas vulneráveis<sup>27</sup>. Segundo Thase<sup>11</sup>, esta alteração seria reversível com farmacoterapia eficaz.

### *Córtex temporal*

Alterações específicas nas áreas temporais vêm sendo estudadas tanto nas depressões unipolares quanto bipolares, em grande parte pela correlação entre a depressão e a alteração na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a efeitos adversos de hormônios do estresse sobre o hipocampo e a amígdala<sup>15,23,28,30-33</sup>, regiões amplamente relacionadas com a área pré-frontal, como visto anteriormente.

### *Questões especiais - Depressão com psicose*

A CID-10 e a DSM-IV classificam a depressão maior como um constructo e permitem um quarto e quinto dígitos para especificar se há ou não presença de psicose. Os argumentos para manter a depressão psicótica como um subtipo específico se mostraram falhos, embora existam algumas evidências de diferenças neurofuncionais e neuropsicológicas entre as formas de depressão delirante e não-delirante<sup>34-35</sup>. Clinicamente, a depressão psicótica se distingue por ter pior prognóstico, pior resposta aguda ao antidepressivo, maior taxa de recaídas, maior gravidade dos sintomas depressivos, maior comprometimento neuropsicológico e história familiar positiva.

Simpson et al.<sup>36</sup> encontraram, em estudo realizado com pacientes deprimidos com psicose, algumas alterações anatômicas preditoras de delírio: atrofia diencefálica, lesões no sistema reticular ativador ascendente e atrofia frontotemporal esquerda, sugerindo que a atrofia cerebral primária seria importante na vulnerabilidade para a formação do delírio. Alterações anatômicas afetando a formação reticular pontina se mostram mais prevalentes nos pacientes psicóticos<sup>34,36-39</sup>. Estas evidências sugerem predisposição genética para alterações paralímbicas neurodesenvolvimentais, que aumentam a vulnerabilidade do paciente à psicose durante a depressão. Aqueles pacientes com funcionamento paralímbico normal teriam melhor capacidade para racionalizar os processos ideativos mórbidos com respostas não-delirantes auto-referentes. A região paralímbica parece ser importante para este processo de racionalização das informações sensoriais. A atrofia do tronco cerebral e do sistema reticular ativador podem predispor pacientes com atrofia diencefálica e

frontotemporal a um pior processamento de suas experiências pelo sistema límbico, com conseqüente vulnerabilidade para o desenvolvimento de delírio. E a desinibição, característica dos distúrbios do lobo frontal, também pode facilitar a expressão dos delírios.

### ACHADOS NEUROPSICOLÓGICOS

Várias são as queixas neurocognitivas presentes durante o estado depressivo, incluindo redução das habilidades atenta e mnêmica e lentidão do pensamento<sup>40</sup>. Tendo-se em conta a complexidade dessas funções e, ainda, o maior aporte de conhecimento das alterações neurofuncionais subjacentes às mesmas, a neuropsicologia vem cada vez mais se aprimorando no sentido de dissociar as funções estudadas para então identificar fatores ou padrões neuropsicológicos que seriam fundamentais na depressão. Ressalta-se que os achados neuropsicológicos descritos na depressão não podem ser atribuídos totalmente aos aspectos motivacionais<sup>41</sup>.

Estudos sugerem que algumas alterações cognitivas podem estar presentes na depressão unipolar, sendo estas independentes do estado depressivo. Na depressão recorrente com melancolia, a melhora do humor à noite não é acompanhada de melhora cognitiva<sup>42</sup>.

A seguir são descritos os principais domínios estudados na depressão.

#### *Atenção*

Algumas anormalidades neuroanatômicas permanecem com a melhora do quadro e sugerem a permanência de algumas alterações cognitivas domínio-específicas, bem como da disfunção cerebral regional<sup>7</sup>.

Pacientes bipolares sintomáticos teriam alterações da atenção sustentada, do controle inibitório<sup>6,15,43,44</sup> e da capacidade de alternância do foco atencional<sup>15,43</sup>, sendo que essas alterações parecem não remeter com os sintomas.

Pacientes unipolares apresentariam alterações na capacidade de seqüenciação visuo-espacial, memória imediata e atenção quando comparados com indivíduos normais. Essas alterações estariam presentes também nas fases assintomáticas, sendo que pacientes do sexo masculino com quadros crônicos teriam maior chance de permanecer com este perfil de déficits<sup>42</sup>. Purcel et al.<sup>40</sup> também descrevem, em pacientes deprimidos unipolares, comprometimento da capacidade de sustentar a atividade cognitiva e motora, de alternar o

foco de atenção, além de lentificação motora e cognitiva. Esses déficits teriam relação com a gravidade do quadro, sendo mais intensos em pacientes que necessitam de internação hospitalar.

### *Memória*

A alteração de memória estaria relacionada a uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a efeitos adversos de hormônios do estresse sobre o hipocampo<sup>15,24,31-33</sup>. Considerando-se as diversas fases do processo de memorização, seguem os principais achados de alterações encontrados na literatura consultada.

**Memória de curto prazo.** Pacientes deprimidos queixam-se de baixa concentração e de dificuldade de memorizar, padrão este diferente dos pacientes que apresentam alterações primárias do processo de fixação da memória. Porém, a maioria dos estudos não demonstra alteração da memória de curto prazo em deprimidos<sup>44-47</sup>, embora Purcel et al.<sup>40</sup> tenham observado falha do aprendizado associativo em idosos deprimidos.

**Memória de longo prazo.** A maioria dos estudos encontra evidências de comprometimento da evocação e reconhecimento tanto de material verbal quanto não-verbal.

**Memória episódica.** Sweeney et al.<sup>15</sup> descrevem alterações de memória episódica durante as fases mistas ou maníacas e também nas depressões uni- ou bipolares.

**Memória semântica.** McKena<sup>48</sup> refere que pacientes deprimidos com psicose parecem apresentar um comprometimento específico na evocação de informações organizadas por seus significados em categorias semânticas, sendo esta uma ponte entre a disfunção e a sintomatologia clínica, referindo-se às falsas crenças (delírios ou idéias deliróides).

**Memória implícita.** Os pacientes deprimidos não revelaram alteração específica nesta função.

**Evocação.** É descrito que pacientes deprimidos teriam maior seletividade na evocação de material negativo<sup>49-50</sup>. Williams et al.<sup>51</sup> sugerem que o processamento cognitivo ocorreria em dois tempos: um pré-atentivo (que segue a captura atenta da informação e é refletido em testes de memória implícita) e outro elaborativo (que envolve a associação de informações-alvo com outras informações na memória, refletida em testes explícitos). Se a memória implícita não é comprometida, a

memória congruente com o humor será expressa em testes de memória explícita. Denny & Hunt<sup>52</sup> mostram que pacientes deprimidos evocam mais material negativo do que positivo, o mesmo não ocorrendo em testes implícitos. Mesmo assim, na medida do grau de significância, esses achados se mantêm ainda inconclusivos.

Pacientes deprimidos apresentariam déficits na recordação em tarefas que requerem o uso espontâneo de estratégias, ao contrário do observado naquelas que direcionam o uso de estratégias ou que prescindem das mesmas, indicando que os déficits experimentados na depressão se dão na iniciativa cognitiva. Deprimidos têm prejuízo da evocação de material cujo processamento é “desgastante”, como resultado de reduzida capacidade em perfazer essas operações, mas não por uma diminuição na quantidade de material lembrado, visto em tarefas dependentes de processamentos mais automáticos<sup>53</sup>.

**Memória verbal e visual.** Em pacientes bipolares, é descrito o comprometimento da memória verbal mesmo em pacientes eufímicos, sendo que a memória vívido-espacial não apresentaria alteração consistente<sup>6,40,43,54,55</sup>. Para os bipolares, o tempo de estado em crise (mania ou depressão) parece se correlacionar negativamente com o desempenho da memória verbal e com o funcionamento executivo. Esses achados sugerem a presença de dificuldades neurocognitivas persistentes em pacientes com transtorno bipolar de longa data e a existência de um agregado de efeitos negativos diretamente relacionados à duração da doença bipolar sobre a memória verbal e sobre o sistema executivo.

### *Velocidade de processamento*

É descrita lentidão do processamento cognitivo em pacientes bipolares<sup>6,43</sup>, unipolares jovens e idosos<sup>40,42</sup> e em pacientes psicóticos<sup>36</sup>.

### *Função executiva*

Tendo em vista as disfunções que dizem respeito à região pré-frontal na depressão, vários estudos neuropsicológicos vêm se atendo ao funcionamento executivo nesses pacientes. A síndrome de disfunção executiva na depressão<sup>18,19</sup> vem sendo estudada e, considerando suas interferências diretas na vida diária e no prognóstico desses casos, torna-se fundamental sua identificação. Seguem alguns achados relevantes.

**Flexibilidade mental.** Mostra-se comprometida em vários estudos em deprimidos unipolares e bipolares<sup>6,22,40</sup>, com persistência de estratégias inapropriadas, o que pode explicar, em parte, as ruminções depressivas, que, mesmo reconhecidas como estranhas e indesejáveis, não são rechaçadas.

**Estruturação de estratégias de planejamento.** Observa-se alteração em pacientes bipolares e unipolares<sup>6,36</sup>.

**Processo de iniciação e supervisão.** Deprimidos parecem ter alteração executiva relacionada à iniciação da tarefa, mantendo normal a capacidade de supervisão<sup>56</sup>.

#### *Emoção e tomada de decisão*

Uma nova abordagem para estudar o processamento de tomada de decisão leva em conta que, em que pessoas normais, a emoção facilita o processo de tomada de decisão, guiando a cognição<sup>22,57,58</sup>. Este processo tem grande relevância clínica em pacientes deprimidos, considerando-se que estes geralmente têm dificuldades em tomar decisões. Da mesma forma, indivíduos que experimentam episódios maníacos tendem a despende um envolvimento excessivo em atividades prazerosas, com maior potencial para conseqüências nocivas e perdendo, desta forma, a plenitude de possibilidades a serem consideradas no processo de tomada de decisão.

Estudos conduzidos nesta área<sup>16</sup> demonstram que pacientes deprimidos são mais lentos no processo de deliberação e, quando solicitados a “apostar” em suas decisões (para avaliar o quanto estão seguros das mesmas), usam estratégias alteradas (mais conservadoras), com menos confiança. Os pacientes também apresentam percepção distorcida do *feedback* ambiental, respondendo anormalmente quando este é negativo e sugerindo uma desregulação dos sistemas de reforço. Em deprimidos, esta resposta comportamental anormal ao *feedback* de desempenho é associada a uma resposta neural anormal na região implicada com mecanismos de recompensa – o caudado medial e o córtex órbito-frontal ventro-medial. Essas áreas estariam na base de processos cognitivos que requerem informações afetivas, relacionadas ao processamento de significados relacionados às emoções, sendo extensivamente conectadas com estruturas límbicas implicadas, do ponto de vista comportamental, no processo de motivação, incentivo e reforço.

Segundo Murphy et al.<sup>16</sup>, nos transtornos de humor, parece haver uma falha nos processos inibitórios de comportamentos. Tanto os pacientes maníacos quanto os deprimidos parecem apresentar impulsividade, sendo que, na depressão, este fator, quando evidente, estaria ligado às tentativas de suicídio.

#### IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O estudo de alterações neurofuncionais e neuropsicológicas ainda está longe de elucidar os fatores causais referentes aos processos mentais. Além de aspectos genéticos e constitucionais poderem interferir na estrutura do SNC e, assim, na gênese dos transtornos mentais, a demonstração de que o aprendizado é acompanhado por modificações da eficácia das conexões neurais tem provocado a revisão dos conceitos sobre as relações entre os processos sociais e biológicos na determinação dos padrões de comportamento. Sabe-se que eventos do dia-a-dia podem provocar um enfraquecimento efetivo das conexões sinápticas em determinadas condições e seu fortalecimento em outras. Isso pode ser de grande relevância na busca de técnicas terapêuticas não-medicamentosas com vistas a estimular disfunções clínicas observadas em testes<sup>59</sup>. Assim sendo, a neuropsicologia deve ser considerada como um importante instrumento para a compreensão dos transtornos mentais, sendo de grande utilidade no processo de estruturação das intervenções terapêuticas mais diretas para os déficits observados.

No caso específico da depressão em pacientes idosos, mas também em pacientes adultos, a alteração executiva pode ser significativa durante a evolução, sendo que a presença desses déficits está correlacionada com comprometimento funcional, pior resposta ao tratamento, recaídas e recorrências<sup>19</sup>. A identificação desses pacientes mais comprometidos se mostra fundamental, tendo em vista que a atividade de vida diária pode ser melhorada através de estratégias compensatórias, e sua preservação parece interferir diretamente sobre o prognóstico desses casos<sup>60</sup>. Estudos preliminares sugerem que o uso de terapias voltadas para a resolução de problemas se mostra eficaz na redução dos sintomas depressivos e na melhora do desempenho em atividades da vida diária, podendo ser uma alternativa terapêutica importante para a população que permanece sintomática<sup>61</sup>.

## CONCLUSÃO

Os estudos dos aspectos neuropsicológicos dos transtornos mentais e, no caso específico desta revisão, da depressão são de grande importância na medida em que permitem a aproximação do campo das neurociências ao da psiquiatria. Não se pode perder a dimensão crítica dos achados encontrados, havendo várias questões e controvérsias que ainda permanecem em aberto. Porém, sem dúvida, vários aspectos vêm sendo melhor entendidos pelos clínicos, permitindo uma melhor compreensão do estado crítico e intercrítico dos transtornos de humor e abrindo caminhos para a busca de técnicas mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção de eventuais seqüelas cognitivas nos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andreasen NC. Changing concepts of schizophrenia and the ahistorical fallacy. *Am J Psychiatry* 1994;151:10.
2. Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science* 1997;275:1586-93.
3. Berman KF, Weinberger DR. Functional localization in the brain in schizophrenia. In: Tasman A, Goldfinger S, editors. *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*. USA: American Psychiatric Press; 1991. v.10. p. 322-9.
4. Braff DL, Swerdlow NR. Neuroanatomy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;123:509-12.
5. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002;52:478-502.
6. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1983.
7. Lezak MD, et al. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 1990;20:967-72.
8. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Dis* 2002;72:209-26.
9. Trichard C, Martinot JL, Alagille M, et al. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995;25:79-85.
10. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467-75.
11. Thase ME. Mood disorders: neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VP, editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilking; 1999. p. 1285-98.
12. Levine J, Chengappa KN, Gershon S, Drevets W. Differentiating primary pathophysiology from secondary adaptational process. *Depress Anxiety* 2001;14:105-11.
13. Powel KB, Miklowitz DJ. Frontal lobe dysfunction in the affective disorders. *Clin Psychol Res* 1994;14:525-46.
14. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:587-603.
15. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000;48:674-85.
16. Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, et al. Decision making cognition in mania and depression. *Psychol Med* 2001;31:679-93.
17. Clark L, Goodwin GM, Iversen SD. Frontal lobe function in the euthymic phase of bipolar disorder. *Soc Neurosci Abstr* 1999;390.
18. Alexopoulos GS, Raue P, Areean P. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:687-95.
19. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1929-32.
20. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the depression-executive dysfunction syndrome of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:98-106.
21. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Cur Opin Neurobiol* 2001;11:240-9.
22. Lai TJ, Payne MA, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KRR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:971-5.
23. Soares J, Mann JJ. The anatomy of mood disorders - Review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997;41:86-106.
24. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;7:431-7.
25. Drevets WC, Bogerts W, Raiche ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:527-44.
26. Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:342-4.
27. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:420-44.
28. Soares J, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *Psychiatr Res* 1997;31:393-432.
29. Bowly MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:404-12.
30. Gold PW, Drevets WC, Charney DS. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry* 2002;52:381-5.
31. Bemelmans KJ, Goekoop JG, Van Kempin GM. Recall performance in acutely depressed patients and plasma cortisol. *Biol Psychiatry* 1996;39:750-2.
32. Faustman WO, Aull KF, Whiteford HA, et al. CSF 5 HIAA, serum cortisone and age differentially predict vegetative and cognitive symptoms in depression. *Biol Psychiatry* 1990;27:311-8.
33. Silberman EK, Weingarter H, Tergun SD, Byrnes S. Cognitive functioning in biological subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 1985;20:654-61.
34. Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 1992;149:733-45.
35. Kunik ME, Champagen L, Harper RG, Chacko, RC. Cognitive functioning in elderly depressed patients with and without psychoses. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:871-4.

36. Simpson S, Balwin RC, Jackson A, Burns A. The differentiation of DSM-III-R psychotic depression in later life from nonpsychotic depression: comparisons of brain changes measured by multispectral analysis of magnetic resonance brain images, neuropsychological findings and clinical features. *Biol Psychiatry* 1999;45:193-204.
37. Targun SD, Rosen LN, Delisi LE, Weinberger DR, Citrin CM. Cerebral ventricular size in major depressive disorder: association with delusional symptoms. *Biol Psychiatry* 1983;18:329-36.
38. O'Brien JT, Ames D, Schwweitzer I, Desmond P, Coleman P, Tress B. Clinical magnetic resonance and endocrinological differences between delusional and non-delusional depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:211-8.
39. Pearlson GD, Rabins PV, Burns A. Centrum semiovale white matter CT changes associated with normal ageing. Alzheimer's disease and late life depression with and without reversible dementia. *Psychol Med* 1991;21:321-8.
40. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 1997;27:1277-85.
41. Laks J, Marinho VM, Rozenthal M, Engenhardt E. Neuropsicologia da depressão. *Rev Bras Neurol* 1999;35:97-102.
42. Paradiso S, Lamerty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:748-54.
43. Van Gorp WG, Altschuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-46.
44. Ilsley JE, Moffoot APR, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Dis* 1995;35:1-9.
45. Austin MP, Orss M, Murray C, O'Carroll RE, Ebmeier KP, Goodwin GM. Cognitive function in major depression. *J Affect Disord* 1992;25:21-30.
46. Channon S, Baker JE, Robertson MM. Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychol Med* 1993;23:87-91.
47. Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW, Matuzas W, Fishman MW. Cognitive dysfunction and imipramine in depressive out-patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1048-51.
48. McKenna PJ. Memory, knowledge and delusions. *Br J Psychiatry* 1991;159:36-41.
49. Breslow R, Kocsis J, Belkin B. Contributions of the depressive perspective to memory function in depression. *Am J Psychiatry* 1981;138:227-30.
50. Lloyd GC, Lishman WA. Effects of depression on the speed of recall of pleasant and unpleasant experiences. *Psychol Med* 1975;5:173-80.
51. Williams JM, Scott J. Autobiographical memory in depression. *Psychol Med* 1988;18:689-95.
52. Denny EB, Hunt RR. Affective valence and memory in depression: dissociation of recall and fragment completion. *J Abnorm Psychol* 1992;101:575-80.
53. Hertel PT, Hardin TS. Remembering with and without awareness in a depressed mood: evidence of deficits in initiative. *J Exp Psychol Gen* 1990;119:45-59.
54. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, et al. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 1996;26:975-89.
55. Wolfe J, Granholm E, Butters N, Sanders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: A comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 1987;13:83-92.
56. Lafont V, Medecin I, Robert PH, et al. Initiation and supervisory process in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 1998;34:49-57.
57. Bechara A, Damasio H, Damasio A. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:295-307.
58. Angrilli A, Palomba D, Cantagallo A, Maietti A, Stegagno L. Emotional impairment after right orbitofrontal lesion in a patient without cognitive deficits. *Neuroreport* 1999;10:1741-6.
59. Kandel ER, James H, Schwartz E, et al. Linguagem, aprendizado e memória - Fundamentos da neurociência e do comportamento. Rio de Janeiro: Prentice Hall do Brasil; 1995. p. 501-31.
60. Lockwood KA., Alexopoulos GS, Van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1119-26.
61. Alexopoulos GS, Raue P, Areal P. Problem solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:46-52.

## RESUMO

*Este artigo objetiva rever os principais achados neuropsicológicos na depressão, procurando diferenciar o tipo unipolar do bipolar, com ou sem psicose, tanto nos períodos de fase aguda quanto nos períodos intercríticos. Procurou-se, ainda, correlacionar os achados neuropsicológicos descritos na literatura consultada com os seus correlatos neuroanatômicos e neurofuncionais, ressaltando-se as áreas frontais e seus principais circuitos. Considerando-se estudos neuropsicológicos dos transtornos afetivos, algumas alterações têm se mostrado mais consistentes, sendo descritas disfunções importantes nas fases críticas, mas também no paciente assintomático. Nestas, interessam principalmente os aspectos atentos e mnêmicos e o funcionamento executivo. Estudos desta natureza têm profundas implicações terapêuticas, apontando para a necessidade de desenvolver outras técnicas coadjuvantes, tais como reabilitação cognitiva e intervenções psicossociais, tornando o tratamento mais abrangente e incisivo nestes casos.*

Descritores: Neuropsicologia, depressão, lobo frontal.

## ABSTRACT

*This study aims at reviewing the main neuropsychological findings in depression and the differences between the unipolar and bipolar forms, with or without psychosis, during the acute and intercritical phases. Moreover, the study intends to correlate the neuropsychological findings described in the literature with neuroanatomic and neurofunctional aspects, emphasizing frontal areas and their main circuits. Considering neuropsychological studies carried out in the field of affective disorders, some alterations have shown to be more consistent, with important dysfunctions in critical phases but also in asymptomatic patients.*



*Of these, attentive and mnemonic aspects, in addition to executive functioning, are of special interest. Studies of this nature have important therapeutic implications, suggesting the need for the development of other supporting therapeutic techniques, such as cognitive rehabilitation and psychosocial interventions, making the treatment broader and more incisive.*

Keywords: Neuropsychology, depression, frontal lobe.

Title: Neuropsychological aspects of depression

#### RESUMEN

*Este artículo tiene por objetivo revisar los principales hallazgos neuropsicológicos en la depresión, procurando diferenciar sus formas de presentación unipolar y bipolar, con o sin sintomatología psicótica, tanto en el cuadro agudo como en los periodos inter-críticos. Busca, además, correlacionar los hallazgos neuropsicológicos descritos en la literatura consultada con los aspectos neuroanatómicos y neurofuncionales, destacando el área cortical frontal y sus circuitos principales.*

*Considerándose estudios neuropsicológicos en trastornos afectivos, algunas alteraciones de atención, memoria y de funciones ejecutivas se han presentado más frecuentemente, siendo descritas en los periodos de crisis y también en el paciente asintomático. Estudios de esa naturaleza tienen profundas implicaciones terapéuticas, señalando además la necesidad de desarrollar otras técnicas terapéuticas coadyuvantes, tales como la rehabilitación cognitiva y las intervenciones psicosociales, haciendo el tratamiento más completo y eficaz.*

Palabras clave: Neuropsicología, depresión, lóbulo frontal

Título: Aspectos neuropsicológicos de la depresión

Endereço para correspondência:

Dra. Marcia Rozenthal

Avenida Nossa Senhora de Copacabana, 749/503 - Copacabana

CEP 22050-000 – Rio de Janeiro – RJ

E-mail: marciarz@terra.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – SPRS