



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - NORTE**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA**

**FUNCIONAMENTO COGNITIVO NAS PERTURBAÇÕES  
DEPRESSIVAS: ESTUDO NEUROPSICOLÓGICO DA  
DISFUNÇÃO PRÉ-FRONTAL DORSO-LATERAL**

Susana Duarte Oliveira

Gandra

2010



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - NORTE**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA**

**FUNCIONAMENTO COGNITIVO NAS PERTURBAÇÕES  
DEPRESSIVAS: ESTUDO NEUROPSICOLÓGICO DA  
DISFUNÇÃO PRÉ-FRONTAL DORSO-LATERAL**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em  
Neuropsicologia Clínica.

Instituto Superior de Ciências de Saúde – Norte

Orientador: Dr. Luís Monteiro

Co-orientador: Dra. Emanuela Lopes

**Susana Duarte Oliveira**

Gandra

2010

## ERRATA

<b>Página</b>	<b>Linha</b>	<b>Onde se lê</b>	<b>Deve ler-se</b>
iii	15	accion	action
2	23	estudo	estudos
7	10	com	apresentam
7	13	confirmar	confirmarem
8	9	“estratégia para organizá-lo, pelo que a sua disfunção.”	“estratégia para organizá-lo.”
8	31	pode	poder
11	4	perturbação	perturbação depressiva
14	5	“no GE com o objectivo”	“no GE foi realizada com o objectivo”
17	17	STROOP	Stroop
18	13	gear	Gerar
18	14	“a tarefa de das Séries Motoras”	“a tarefa das Séries Motoras”
19	25	“apenas as sub-provas”	“apenas das sub-provas”
20	24	“em que o seu a acção”	“em que a acção”
20	26	realizem	realize
21	2	“a medida consistiu no resultado na soma do resultado”	“a medida consistiu na soma do resultado”
21	21	see	ver
21	21	“aal cit in”	“all cit in”
21	22	TMT	teste de Stroop
36	4	“caracterizar a o funcionamento”	“caracterizar o funcionamento”
38	21	“não tem mesmo”	“não tem o mesmo”
39	20	BBG	“Castaneda et al., 2008”

## **RESUMO**

É conhecida a hipofrontalidade do córtex pré-frontal dorso-lateral (CPF-DL) e a sua importância para a etiopatogenia da depressão unipolar. Os critérios de diagnóstico incluem a sintomatologia cognitiva, no entanto o padrão de afecção não é devidamente caracterizado e permanece por intervir. A hipótese deste trabalho é a da existência de um padrão de défice executivo inerente à disfunção dos circuitos neuronais da perturbação depressiva. Os estudos nesta área não são consensuais sobretudo devido a variáveis de natureza metodológica, como tal realizou-se um desenho experimental que utilizou um conjunto de provas neuropsicológicas seleccionadas com base na sua sensibilidade para medir um constructo tão amplo como o das funções executivas (FE). Para responder à hipótese colocada comparou-se a execução de uma amostra de trinta indivíduos com diagnóstico de depressão unipolar com trinta controlos saudáveis. Tendo em vista este objectivo utilizaram-se várias medidas do funcionamento executivo. Os resultados confirmaram a existência um padrão de funcionamento executivo caracterizado por uma dificuldade de iniciativa, planeamento, programação, implementação e monitorização do comportamento com ausência de perseveração cognitiva. Estes resultados são congruentes com a hipótese colocada, nomeadamente, a da existência de uma disfunção do FE que reflecte a sintomatologia cognitiva no quadro clínico da depressão. Estes dados revelam a importância da realização da uma exploração neuropsicológica para avaliação e intervenção no défice cognitivo. No entanto seria importante a realização de novos estudos no sentido de perceber a diferença entre esta população e uma amostra com lesão préfrontal, bem como perceber o impacto de factores como a idade, severidade ou idade de início no funcionamento cognitivo da perturbação depressiva.

Palavras-Chave: depressão, funcionamento executivo, córtex pré-frontal dorso-lateral, avaliação neuropsicológica

## **ABSTRACT**

Functional brain imaging approaches to the unipolar depression has been able to identify a pattern of hypofrontality at the dorso-lateral prefrontal cortex (DL-PFC), which allowed to acknowledge its relevance to the etiopathogenya of such disorder. The diagnostic criteria for clinical depression include cognitive symptoms, but there's no assessment to the affection of such symptoms which remain to be treated. The hypothesis of the present study relies on the assumption of a pattern of executive dysfunction associated with unipolar depression. There's no consensus between data concerning this subject due to methodological variances. The design of this study have selected a battery of neuropsychological tests with proved sensibility to the construct of EF. It were assessed 30 normal subjects matched to 30 subjects with the diagnostic of unipolar depression. There were taken measures of executive functioning. The results confirmed the main hypothesis of this study, confirming the existence a pattern of executive dysfunction characterized by difficult in volition, plan, program, implement and monitor of accion. This findings provide de importance that must be due to the neuropsychological testing of de depressive syndrome. It would be important to continue studying this issue, with different samples, such as the ones with frontal injury, and adress the impacto of age, severity and age of onset in the cognitive functioning of depressive samples.

**Keywords:** depression, executive control function, dorsolateral prefrontal cortex, neuropsychological testing

**AO WILLIAM  
E À MINHA FAMÍLIA  
PELO APOIO INCONDICIONAL**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Luís Monteiro

À Dra. Emanuela Lopes

Ao Prof. Dr. Bruno Peixoto

Ao Prof. Dr. Carlos Lima

À Dra. Gerley Macedo

Às colegas do Mestrado de Neuropsicologia Clínica

Aos colegas do Instituto de Psicologia e Neuropsicologia do Porto

## Índice

Agradecimentos.....	vi
Lista de Figuras .....	viii
Lista de Abreviaturas .....	ix
I. Introdução .....	1
Objectivos .....	1
II. Fundamentação Conceptual e Empírica .....	4
III. Metodologia .....	10
1. Amostras .....	10
2. Materiais e Medidas .....	12
2.1. Protocolo de Selecção e Controlo .....	12
2.2. Mini Mental State Examination (MMSE).....	13
2.3.1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	14
2.3.2. Trail Making Test (TMT).....	16
2.3.3. Teste Breve de Avaliação Frontal (TBAF) .....	17
2.3.4. Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS).....	19
2.3.5. Teste Stroop.....	21
3. Procedimentos Experimentais .....	22
IV. Resultados .....	26
V. Discussão.....	33
VI. Conclusões .....	39



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Análise descritiva do nível de escolaridade (elementar, médio, secundário, superior) dos dois grupos em estudo
- Figura 2 Procedimentos do desenho experimental
- Figura 3 Comparação da média do nº de erros totais e perseverativos no WCST dos dois grupos em estudo
- Figura 4 Comparação da média do tempo de execução no TMT dos dois grupos em estudo
- Figura 5 Comparação da média do nº de erros das sub-provas do TBAF dos dois grupos em estudo
- Figura 6 Comparação da média dos dois grupos em estudo no nº de palavras na sub-prova Fluência do TBAF
- Figura 7 Comparação da média dos dois grupos em estudo (intervalo de confiança de 95%) nas sub-provas do BADS
- Figura 8 Comparação da média dos dois grupos em estudo (intervalo de confiança de 95%) no tempo de execução das sub-provas do BADS
- Figura 9 Comparação da média dos dois grupos em estudo (intervalo e confiança de 95%) nas duas medidas do teste Stroop: palavras-cores e interferência

## LISTA DE ABREVIATURAS

AB	Área de Brodman
BADS	<i>Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome</i>
COF	Córtex órbito-frontal
CPF	Córtex pré-frontal
CPF-DL	Córtex pré-frontal dorso-lateral
CPF-VL	Córtex pré-frontal ventro-lateral
CPF-VM	Córtex pré-frontal ventro-medial
FE	Funções executivas
ISCS-N	Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte
MT	Memória de trabalho
SNC	Sistema Nervoso Central
TC-CE	Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
TMT	<i>Trail making test</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

# **I. INTRODUÇÃO**

## **OBJECTIVOS**

O presente trabalho tem como objecto o funcionamento cognitivo no quadro clínico da depressão, como tal pretende contribuir para o aprofundar do conhecimento científico acerca do défice cognitivo associado à área pré-frontal dorso-lateral (CPF-DL) e o seu impacto na patogénese da perturbação depressiva.

O estudo do funcionamento que aqui se expõe alicerça-se nos trabalhos da neuropsicologia cognitiva clínica<sup>1</sup> (Margolin 1992) e nos modelos neurais da patologia depressiva (Mayberg, 1997).

É vasto o conjunto de investigações que confirmam a existência não apenas de uma hipoactivação (e.g. Biver et al., 1994; Cummings, 1993; Germain, Nofzinger, Kupfer & Buysse, 2004) mas também de alterações morfológicas (e.g., Drevets, et al., 1992; Sheline, 2003) da região pré-frontal dorso-lateral (CPF-DL) associadas à sintomatologia das perturbações depressivas (e.g. Liotti, Mayberg, McGinnis, Brannan & Jerabek, 2002).

Assim, este trabalho pretende perceber se tais alterações da dinâmica cerebral descritas na patologia depressiva, desenvolvidas à frente nesta dissertação, têm impacto funcional no CPF-DL, através da avaliação das funções primordialmente mediadas por esta área (Muñoz-Céspedes e Tirapu-Ustároz, 2004), as funções executivas (FE).

## **JUSTIFICAÇÃO DA OPÇÃO PELO TEMA**

As perturbações de humor encontram-se entre as perturbações psiquiátricas mais comuns em todo o mundo, sendo que a sua prevalência estimada, diagnosticada através de critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association [APA], 2000), é relativamente consistente nos países ocidentais (Castaneda et al., 2008). Aproximadamente, 15% da população geral apresenta queixas de sintomatologia depressiva, sendo que 10% dos cuidados de saúde primários se devem a algum tipo de perturbação depressiva (Baldwin & Birtwistle, 2002).

---

<sup>1</sup> A neuropsicologia cognitiva tem como objecto o estudo do cérebro disfuncional, sem interesse directo no impacto que terá na prática clínica, enquanto que a neuropsicologia clínica cognitiva, procura perceber a etiologia da lesão, a caracterização anatómica e o tratamento dos défices identificados (Margolin, 1992, p. 9).

Em 2002, um relatório da Organização Mundial de Saúde [OMS] (Murthy et al., 2002) referiu que a depressão constituiu 4,5% do total de doenças que afectam e incapacitam os indivíduos. Moussavi e colegas (2007), concluíram que esta perturbação se encontra mais associada a um declínio da saúde geral do que a doenças como a asma, angina, artrite ou diabetes, como tal defendem que estudar e intervir neste quadro é “uma prioridade de saúde pública”.

A perturbação depressiva, denominada pelos vários manuais de caracterização nosológica (e.g. DSM-IV) como “perturbação de humor”, tem como sintomas-chave além do humor deprimido, a diminuição da energia e a anedonia (Baldwin & Birtwistle, 2002), as perturbações do sono e da alimentação, dificuldade de pensamento, de concentração e da tomada de decisões (APA, 2000). Desta forma, Roiser (2009) chama a atenção para a importância dos aspectos cognitivos na patologia depressiva, em particular para o papel das funções executivas na dinâmica cerebral da depressão.

O défice cognitivo inerente ao quadro depressivo tem sido amplamente estudado, sendo que se têm observado alterações nas várias funções cerebrais tanto na memória explícita (e.g. consciente), nomeadamente, a memória episódica (Degl’Innocenti & Bäckman, 1999), memória semântica (Ilsley, Moffoot & O’Carroll, 1995; Lemogne et al., 2006), e visuo-espacial (Hinkelman et al., 2009); como da memória implícita (Ilsley et al., 1995). Têm ainda sido estudados os défices atencionais (Egeland et al., 2003; Hinkelman et al., 2009; Hill, Keshavan, Thase & Sweeney, 2004; Tavares et al., 2007); da velocidade de processamento (Tsourtos, Thompson & Stough, 2002); e no funcionamento psicomotor (Egeland et al., 2005).

No entanto, as funções executivas apesar de constituírem objectos de vários estudos, têm apresentado resultados menos conclusivos (Paelecke-Habermann et al., 2005; Schillerstrom, 2002; para uma revisão ver McClintock, Husain, Greer & Cullum, 2010), em parte devido a diferenças metodológicas (McClintock et al., 2010, BBG), nomeadamente quanto à selecção de testes utilizados. Como tal, para o presente trabalho seleccionou-se uma bateria de testes neuropsicológicos que pretende colmatar esta limitação e fornecer uma compreensão acerca do quadro neuropsicológico da depressão.

As FE estão incluídas em numerosas actividades mentais como a capacidade de resolver problemas complexos, aprender nova informação, planeamento de acções, activar memórias remotas, regular e alterar o comportamento de acordo com o feedback

ambiental, gerar programas motores e ordenar no tempo eventos recentes (Tekin & Cummings, 2002). Como tal, um padrão disfuncional a este nível é limitador assume um papel adaptativo crítico (Anderson, Jacobs & Anderson, 2008, p. 29).

### **PROBLEMAS A RESPONDER**

Ao contrário de estudos acerca dos défices cognitivos, como as componentes emocional (Beauregard et al., 1998; Drevets et al., 1992 ; Drevets et al., 1997 ; Teasdale et al., 1999) e mnésica (Degl'Innocenti & Bäckman, 1999; Ellwart, Rinck & Becker, 2003; Ilsley, Moffoot & O'Carroll, 1995) da depressão, a sintomatologia executiva têm apresentado resultados discrepantes (Farrin, Hull, Unwin, Wykes & David, 2003; Grant, Thase & Sweeney, 2001; Gualtieri, Johnson & Benedict, 2006; Hinkelman et al., 2009). A dissonância entre os estudos parece dever-se, entre outros factores, às diferenças metodológicas (McClintock et al., 2010), como tal neste estudo optou-se por recorrer à selecção de uma bateria de testes com o intuito de tentar conferir maior validade interna aos resultados.

Espera-se que com recurso a uma avaliação neuropsicológica se possa perceber qual o padrão de funcionamento executivo inerente ao quadro da depressão unipolar. Assim, com este trabalho pretende-se perceber se existe um impacto da perturbação depressiva nas FE e, se existir, qual o padrão de afecção.

## II. FUNDAMENTAÇÃO CONCEPTUAL E EMPÍRICA

O lobo frontal localiza-se na porção mais anterior do encéfalo, sendo que a área mais importante para a cognição é o córtex pré-frontal (CPF) que representa 20% do córtex cerebral (Kolb & Whishaw, 2003, p. 392), uma área considerada crucial para a aquisição e expressão de comportamentos complexos (Stuss & Alexander, 2000).

O CPF pode subdividir-se em três grandes áreas de maior relevância comportamental a (Cummings & Miller, 2007) a que correspondem circuitos, funções e características neuroquímicas próprias: orbito-frontal, ventro-medial e dorso-lateral<sup>2</sup>.

Este trabalho centra-se na análise compreensiva do funcionamento da região dorso-lateral (CPF-DL).

É comumente aceite que a sua localização neuroanatômica inclui as áreas de 9 e 10 de Brodman (AB 9, 10)<sup>3</sup> (Stuss & Alexander, 2000) à qual alguns autores acrescentam a AB 46 (Dennis, 2006). O circuito dorso-lateral que aqui se origina realiza conexões neuronais com o sistema límbico, em particular com o núcleo caudado, núcleo que tem sido relacionado com a patofisiologia da depressão (Baldwin & Birtwistle, 2002).

As FE encontram-se associadas com um vasto conjunto de actividades mentais muito relacionadas com o quadro clínico conhecido da depressão, sendo que a sua disfunção afecta a apatia, a capacidade de resolução de problemas complexos, regulação do comportamento de acordo com o feedback ambiental, aprendizagem de nova informação, planeamento de acções, activação de memórias remotas, alteração do comportamento de forma adequada, geração de programas motores e organização no tempo eventos recentes (Muñoz-Céspedes et al., 2004; Stuss & Alexander, 2000).

---

<sup>2</sup> Para propósitos de uma melhor clareza acerca das áreas anatómicas referidas utiliza-se a classificação baseada no mapeamento de Brodman que, baseado nas características citoarquitectónicas do córtex cerebral, classificou e numerou as várias regiões que o constituem.

<sup>3</sup> Localizadas região dorso-lateral da face externa do lobo frontal e pólo frontal.

## **PERSPECTIVA HISTÓRICA**

A compreensão da etiologia frontal inerente aos sintomas cognitivos da depressão viu grandes avanços com o advento das técnicas imagiológicas e funcionais como a ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de positrões (PET) ou os potenciais relacionados com eventos (ERP).

A hipótese de uma hipoactivação frontal há muito que tem vindo a ser explorada, sendo que actualmente já foram identificadas e estudadas várias alterações na circulação cerebral e hipometabolismo nos circuitos pré-frontais (Aalto et al., 2002; Biver et al., 1994; Courtney et al., 1997; Cummings, 1993; Germain, Nofzinger, Kupfer & Buysse, 2004; Mayberg et al., 1999).

As alterações fisiológicas na depressão parecem reflectir-se no substracto neuroanatómico destes circuitos, sendo que se verificou uma perda de volume da região pré-frontal (Sheline, 2003), alterações a nível da transmissão sináptica (Drevets et al., 1992), redução da plasticidade (Duman, Malberg, Nakagawa, & D'Sa, 2000) e nas células neuronais e gliais, tanto na região pré-frontal dorso-lateral (Cotter et al., 2002) como no cíngulo (Botteron, Raichle, Drevets, Heath, & Todd, 2002; Drevets et al., 1997).

Estes achados deram origem a várias teorias e modelos na neuropsicologia cognitiva clínica na procura de uma compreensão para os mecanismos neurofisiológicos e neuropsicológicos observados.

Do ponto de vista neuro-anatómico, e em correlação com os estudos funcionais, as áreas mais estudadas centram-se na investigação de alterações estruturais, volumétricas e funcionais do hipocampo (Bremner et al., 2000; Frodl et al., 2002; Sapolsky, 2001; Sheline, Sanghavi, Mintun & Gado, 1999) e amígdala (Keller et al., 2008; Siegle, Thompson, Carter, Steinhauer & Thase, 2007). A nível cortical existem sobretudo estudos que incidem sobre áreas pré-frontais ventrais (e.g. Kennedy et al., 2001; Wu et al., 1999) e orbito-frontais (e.g.; Bremner, et al., 2002; MacFall, Payne, Provenzale & Krishnan, 2001; Taylor et al., 2003), mais relacionadas com o processamento emocional (e.g. Beccara, Damasio & Damasio, 2000; Drevets, et al., 1992; Fellows & Farah, 2003; Potenza et al., 2003; Rolls, 2000) e por isso intrinsecamente relacionados com o surgir da patologia afectiva.

## O MODELO TEÓRICO

Uma das perturbações neuropsiquiátricas relacionadas com a disfunção do CPF-DL é a depressão (Tekin & Cummings, 2002). Assim, a depressão e as funções executivas parecem partilhar um substracto neuroanatômico comum, nomeadamente, o CPF-DL e o núcleo caudado (Stuss & Knight, 2002; Tekin & Cummings, 2002).

Mayberg (1997), propôs um modelo da depressão baseado na disfunção da coordenação dos circuitos límbico-frontais, cuja disfunção tem sido identificada nesta perturbação (e.g. Alexander et al., 1986; Cummings, 1993). Definiu então a relevância funcional de um Compartimento Dorsal, um Compartimento Ventral e da área do Cingulo Anterior que iria regular as interações entre ambos, num sistema funcional dinâmico.

O Compartimento Dorsal seria composto por estruturas do neocórtex e estruturas límbicas mesiais que regulariam os sintomas atencionais e cognitivos da depressão, incluindo a apatia, diminuição psicomotora, dificuldades na atenção concentrada e selectiva, e disfunção executiva. Estes sintomas, segundo a mesma autora, aparecem associados a uma disfunção de áreas do córtex pré-frontal dorso-lateral, do cingulo dorso-anterior, córtex parietal inferior e núcleo estriado.

Propôs ainda a importância funcional de um Compartimento Ventral, que englobaria estruturas límbicas, paralímbicas, sub-corticais e tronco cerebral, responsáveis pela mediação dos aspectos vegetativos e somáticos da depressão, como o sono, o apetite e as disfunções endócrinas.

A região do cingulo anterior assumiria, segundo este modelo, um papel regulador e facilitador das interações entre as áreas dorsal e ventral. A disfunção nesta área coordenadora pode resultar na desintegração do humor, e nos sintomas cognitivos, somáticos e autónomos característicos da depressão.

O estudo da componente ventral revelou a existência de uma activação do córtex ventro-medial (Mayberg et al., 1999) lateralizada à região anterior esquerda (Dolan et al., 1992). Este tipo de disfunção gera dificuldades em acrescentar uma saliência emocional a determinada tarefa (Bechara et al., 1996), no reconhecimento da emoção no outro e na experiência do humor (Damasio, 1994; Rolls, 1994). Os défices resultantes da disfunção ventro-medial têm sido amplamente estudados pelo que este estudo não se debruçará sobre funções associadas a esta área.



Outros estudos revelam inconsistências no défice executivo (Paelecke-Habermann et al., 2005; Schillerstrom, 2002), detectando desde uma afectação grave do funcionamento cognitivo a alterações quase imperceptíveis (Baudic et al., 2004), nomeadamente na função de inibição executiva (Hugdahl et al., 2003) e défices a nível da atenção selectiva (Egeland et al., 2003).

Da mesma forma, foram vários os estudos que não encontraram correlação entre défices na recuperação, nomeadamente a nível da fluência verbal, tanto nas perturbações depressivas em geral (Airaksinen, Larsson, Lundberg & Forsell, 2004), como em jovens deprimidos (Grant et al., 2001). A velocidade de processamento (Boone et al., 1995) e o funcionamento psicomotor (Airaksinen et al., 2004) com resultados inconsistentes nesta população.

Assim, apesar da maioria dos estudos, tanto imagiológicos como neuropsicológicos, confirmar a existência de um défice localizado ao lobo frontal têm surgido inconsistências na caracterização da disfunção cognitiva daí decorrente, o que deixa espaço para a dúvida acerca da expressão dos mesmos no funcionamento das perturbações depressivas.

As alterações funcionais de áreas transversais ao modelo de Mayberg relacionadas com a região pré-frontal, e a disfunção das várias regiões que o constituem (Tekin & Cummings, 2002) serão o objecto de estudo deste trabalho, considerando as suas interacções retroactivas com a área cingulada anterior.

Bench e colegas, (1992), verificaram, através da imagem de PET, uma diminuição da activação do córtex dorso-lateral e do cingulo anterior lateralizada ao hemisfério esquerdo. A mesma lateralização tem sido associada a uma maior severidade da sintomatologia psicopatológica da depressão (Hugdahl et al., 2003). Estes dados que associam sintomas cognitivos e de humor a uma disfunção neuroanatômica semelhante, e lateralizada ao mesmo hemisfério cerebral, fazem antever a importância de uma melhor caracterização dos défices funcionais daí resultantes.

Os sintomas comuns de alterações no funcionamento do circuito dorso-lateral relacionam-se primordialmente com as funções executivas, que vários estudos têm correlacionado com a depressão (e.g. Airaksinen et al., 2004; Merriam et al., 1999). A disfunção executiva parece surgir a nível do planeamento da acção (Tavares et al., 2007) e no delinear de estratégias de acção e flexibilidade cognitiva (Airaksinen et al.,

2004), na formação de conceitos e iniciativa, atenção e memória de trabalho (Tavares et al., 2007). Tekin et al., (2002), identificam outros sintomas associados à disfunção dorso-lateral, como a dificuldade de raciocínio e do pensamento concreto e perseverativo.

A capacidade de fluência verbal tem sido identificada como concomitante a dificuldades executivas (e.g. Stuss & Alexander, 2000), constituindo-se uma função lateralizada ao lobo frontal esquerdo (Kolb et al., 2003), que parece encontrar-se sob controlo executivo, caracterizada pela iniciação do processo de recuperação e pela estratégia para organizá-lo, pelo que a sua disfunção.

Os défices atencionais, manifestos através da incapacidade para redireccionar e manter a atenção, prendem-se com a disfunção do sistema Executivo Central, identificado como uma componente da memória de trabalho, activada perante tarefas novas que requerem um maior recurso atencional (Channon, 1996). A incapacidade de shifting atencional observada em pacientes depressivos (Tavares et al., 2007) parece por isso ter origem numa disfunção nos circuitos mais anteriores, segundo o modelo de Mayberg, com expressão na conexão entre córtex pré-frontal dorso-lateral e o cíngulo anterior (Cummings, 1993; Shillerstrom, 2002).

Estas alterações executivas têm sido acompanhadas por défices a nível da velocidade de processamento (Butters et al., 2004; Cataldo et al., 2005; Sheline et al., 2006), dados que este estudo espera replicar.

A diminuição psicomotora é uma das características associada à sintomatologia depressiva (Hill et al., 2004), com impacto nas tarefas go-no-go ou nas séries motoras de Luria (Dubois et al., 2000; Godefroy et al., 1996).

A relevância da investigação destes défices prende-se com a existência de alterações neurofuncionais em pacientes com perturbações de humor que acabam por ser subdiagnosticadas, logo não são alvo de intervenção, ficando por tratar nesta população (Channon et al., 1996; Yudofsky & Hales, 2002), poderá ainda assumir um valor de prognóstico acerca do curso provável da doença (Greenberg et al., 2005).

As alterações frontais têm sido identificadas em indivíduos jovens (Hill et al., 2004), como tal, espera-se que a depressão tenha um maior impacto social e laboral quando surge em idades jovens (Kim-Cohen et al., 2003), como o facto de pode duplicar o risco

de futuro abuso ou dependência de substâncias (Chilcoat and Breslau, 1998) e, se concomitante com o início da parentalidade triplica-se o risco de desenvolvimento de uma perturbação de ansiedade, depressão major ou dependência de substâncias (Weissman et al., 2006), factos que atribuem a importância de uma intervenção precoce.

Este trabalho pretende assim contribuir para o aprofundar do conhecimento acerca da sintomatologia cognitiva partindo da hipótese da existência de uma disfunção pré-frontal inerente às perturbações afectivas. Pretende avaliar-se um vasto conjunto de funções pré-frontais com ênfase nas funções executivas, capacidade de raciocínio, fluência verbal, velocidade de processamento da informação e funcionamento psicomotor.

### **HIPÓTESES EXPERIMENTAIS**

Face a este objectivo colocaram-se várias hipóteses. A hipótese central desta investigação relaciona a depressão e o défice pré-frontal, assim, propõe que a dinâmica cerebral do quadro depressivo condicione um défice executivo.

A segunda hipótese pressupõe a existência de um padrão de afectação específico de funções executivas que se poderá reflectir em défices específicos, enquanto outras funções permanecem preservadas, o que pode permitir o delinear de um padrão cognitivo na depressão. Daqui poderá inferir-se a afecção de circuitos neuro-anatómicos específicos em detrimento de outros.

Para testar estas hipóteses, avaliou-se o funcionamento executivo em participantes com diagnóstico de depressão com recurso a uma bateria de testes neuropsicológicos.

### **III. METODOLOGIA**

O desenho metodológico deste estudo corresponde a um estudo experimental com recurso a amostras independentes, elaborado com o objectivo de responder às hipóteses colocadas.

A variável independente (VI) consistiu na existência ou não de perturbação depressiva. As variáveis dependentes (VD) estudadas basearam-se num conjunto de medidas resultantes da aplicação de provas neuropsicológicas.

Assim, retiraram-se 18 medidas de uma bateria de testes seleccionados com base na sua sensibilidade para avaliar alterações nas funções executivas (Dubois, Slachevsky, Litvan & Pillon, 2000; Strauss, Sherman & Spreen, 2006), nomeadamente, o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) do qual se retirou o número de total de erros e o número de erros perseverativos; do teste de Stroop retirou-se o número de “palavras-cores” e o nível de interferência; do Teste Breve de Avaliação Frontal (TBAF) retiraram-se o número de palavras na sub-prova fluência e o número de erros nas sub-provas semelhanças, séries motoras, instruções conflituosas e na tarefa go-no-go; das quatro sub-provas da bateria *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS) aplicadas, retirou-se o resultado e o tempo de execução do Programa de Acção, Procura da Chave e Mapa do Zoológico, e o resultado na sub-prova 6 Elementos; do *Trail Making Test* (TMT) retirou-se o tempo de execução nas partes A e B.

Estas medidas e o seu significado neuropsicológico serão explanados em detalhe na secção MATERIAIS e MEDIDAS.

#### **1. AMOSTRAS**

Como referido, constituíram-se dois grupos, o GE (n=30) e GC (n=30). Do total da amostra (n=60) 87% eram do sexo feminino e 13,3% do masculino, com um intervalo de idades entre os 22 e os 54 anos (M=36,63; d.p.=9,32). Como ilustrado na figura 1, a amostra foi maioritariamente constituída por participantes com nível de escolaridade do ensino elementar (45%) e médio (38%).

Fig. 1– Análise descritiva do nível de escolaridade (elementar, médio, secundário, superior) dos dois grupos em estudo.



Constituiu-se o GE com recurso a participantes com diagnóstico de perturbação.

A constituição do GE incluiu 30 participantes com diagnóstico de perturbação depressiva unipolar<sup>4</sup>, sem sintomatologia psicótica<sup>5</sup>. Destes, 73% eram do sexo feminino e 27% do masculino, com idades compreendidas entre os 19 e os 57 anos (M=39,53%; d.p.=10,18).

Estudos anteriores acerca deste tema têm-se centrado em população de adultos mais velhos e com uma idade de início tardia, após os 60 anos (Aizenstein et al., 2009; Bae et al., 2006; Boone et al., 1995; Cui, Lyness, Tu, King & Caine, 2007; Elderkin-Thompson, Helleman, Pham & Kumar, 2009; Elderkin-Thompson, Mintz, Haroon, Lavretsky & Kumar, 2007; Sair, Welsh-Bohmer, Wagner & Steffens, 2006; Sheline et al., 2006; Taylor et al., 2003; Wilson, Mendes de Leon, Bennett, Bienias & Evans, 2004), pelo que se julgou pertinente a investigação da sintomatologia executiva em indivíduos mais jovens.

De referir que se optou por incluir indivíduos medicados<sup>6</sup> na amostra experimental<sup>7</sup>. Embora a influência dos fármaco no funcionamento cognitivo seja considerada, há vários estudos que identificam execuções semelhantes entre indivíduos com (Airaksinen

<sup>4</sup> O diagnóstico foi elaborado pelo Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental (DPSM) do Centro Hospitalar do Alto Ave (CHAA).

<sup>5</sup> A sintomatologia psicótica apresenta uma patofisiologia cerebral distinta que poderia enviesar a sintomatologia cognitiva que se pretende estudar (Meyer-Lindenberg & Berman, 2001), de facto existe alguma controvérsia acerca de se deveria considerar-se uma patologia distinta da depressão (Marek & Duman, 2002).

<sup>6</sup> Moduladores da acção serotoninérgica (ISRS e tricíclicos) e benzodiazepinas, de acção ansiolítica.

<sup>7</sup> Por questões éticas o diagnóstico de perturbação depressiva condiciona a opção da farmacoterapia como intervenção primária, dada a sua eficácia na estabilização dos sintomas emocionais e vegetativos (Marek & Duman, 2002).

et al., 2004; Egeland et al., 2005; Herrmann, Ehlis & Fallgatter, 2004) e sem (Grant et al., 2001; Tavares et al., 2007) recurso a psicofármacos, embora por vezes em menor grau no grupo medicado (Gualtieri et al., 2006).

O GC foi constituído por participantes sem história de psicopatologia ou patologia neurológica, recrutados por utentes do Centro Regional de Sangue de Coimbra e familiares de utentes de uma Clínica de Medicina Física e Reabilitação.

A comparação estatística da amostra revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos nas variáveis género ( $t=1.287$ ;  $g.l.=54.403$ ;  $p=.203$ ), idade ( $t=1.151$ ;  $g.l.=58$ ;  $p=.255$ ) e nível de escolaridade ( $t=-1.110$ ;  $g.l.=58$ ;  $p=.272$ ), indicadoras de que o emparelhamento entre amostras foi conseguido para as variáveis seleccionadas.

Estes resultados podem constituir um indicador da homogeneidade da amostra que se espera que conceda uma maior estabilidade às comparações estatísticas (Harris, 2008).

## **2. MATERIAIS E MEDIDAS**

### **2.1. Protocolo de Selecção e Controlo**

A amostra foi seleccionada mediante a realização de uma entrevista semi-estruturada breve orientada por um guião desenvolvido para o efeito (Anexo A) com o objectivo da recolha de variáveis demográficas, como método de controlo da amostra de forma a manter a homogeneidade entre grupos, e de procurar controlar as variáveis externas que pudessem enviesar os resultados.

Através deste método procurou-se reunir informação acerca do género; idade; nível de escolaridade; medicação actual; história médica, psiquiátrica e neurológica.

De acrescentar que se utilizou esta informação para emparelhar os dois grupos de forma a controlar as variáveis externas com efeito conhecido sobre a variável dependente, nomeadamente o género, a idade e a escolaridade, e assim tentar evitar o enviesamento dos resultados.

A composição de cada grupo realizou-se com base em critérios específicos. Sendo que os critérios de exclusão utilizados na formação do GE consistiram na presença de (a) comorbidade psiquiátrica de patologias do Eixo I (i.e. perturbações clínicas) e (b) história de lesão ou doença neurológica.

Os critérios de exclusão do GC consistiram em (a) história de psicopatologia; (b) história de doença neurológica ou demência; (c) história de patologias com acção conhecida sobre o funcionamento cerebral (e.g. distúrbios metabólicos); (c) história de abuso de substâncias; ou (d) existência de défices cognitivos gerais.

Controlou-se a existência de morbilidades psiquiátricas no GC através da utilização de um Inventário de Sintomas Psicopatológicos<sup>8</sup> (Derogatis, 1983), e a presença de défices cognitivos subjacentes, através da utilização do teste de rastreio de défices cognitivos *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975).

Foram excluídos todos os indivíduos com elevação de qualquer das escalas do BSI, com o objectivo de controlar a influência da sintomatologia afectiva e cognitiva na execução da amostra. A opção da exclusão de qualquer tipo de morbilidade deve-se ao facto de quadros de psicopatologia condicionarem alterações dos circuitos cerebrais<sup>9</sup> que poderia enviesar a variável que se pretende estudar (i.e. funções executivas).

Incluíram-se no GC todos os indivíduos com resultados superiores aos da pontuação de corte no MMSE, de acordo com o nível de escolaridade<sup>10</sup>.

## **2.2. Mini Mental State Examination (MMSE)**

O MMSE (Folstein et al., 1975) foi aplicado não apenas como medida de selecção e controlo da amostra, mas também de aferição do défice cognitivo do GE. O MMSE é um instrumento sem objectivos diagnósticos, pelo que o seu objectivo principal é o rastreio de défices cognitivos. Consiste num teste de aplicação breve (e.g. 10 a 12 min) que recorre à função linguística e a tarefas de papel e lápis.

Pretende despistar um conjunto de domínios cognitivos como a orientação no tempo; funções da linguagem como a leitura, escrita, nomeação, compreensão e repetição; e a praxis construtiva.

---

<sup>8</sup> *Brief Symptom Inventory* (BSI), desenvolvida a partir do SCL 90, foi desenvolvida para avaliar a existência de sintomas psicopatológicos. É composta por 53 questões que permitem avaliar 9 dimensões sintomáticas: somatização; obsessão-compulsão; sensibilidade interpessoal; depressão; ansiedade; hostilidade; ansiedade fóbica; ideacção paranóide; psicoticismo; e apresenta ainda um índice global de stress.

<sup>9</sup> A título ilustrativo, a sintomatologia obsessivo-compulsiva e psicótica apresentam afecção cortical frontal (Tekin et al., 2002) e por isso com um substracto neuronal comum ao da depressão.

<sup>10</sup> Ponto de corte para indivíduos analfabetos  $\leq 15$ ; com 1 a 11 anos de escolaridade  $\leq 22$  e com escolaridade superior a 12 anos  $\leq 27$  (Guerreiro, 1998).

É um instrumento útil na medida em que está validado para a população portuguesa (Guerreiro, 1998) e apresenta pontos de corte dependentes da alfabetização ou nível de escolaridade, pois considera que a performance do indivíduo se encontra sob a influência destes factores.

A aplicação deste instrumento no GE com o objectivo de aferição breve do funcionamento cognitivo. O facto de este teste não ser sensível a disfunções pré-frontais é apontado como uma das suas limitações, no entanto este facto justificou a selecção para o presente trabalho na medida em que permite a aferição do funcionamento cognitivo geral sem influência directa da variável que se pretende estudar, o funcionamento executivo.

### **2.3. BATERIA DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS**

A avaliação das variáveis cognitivas utilizou uma bateria de testes neuropsicológicos seleccionados para este estudo. Esta selecção baseou-se nas características inerentes aos testes seleccionados, descritas em lugar próprio, sendo que se procurou uma avaliação global das FE e assim retirar-se um número de medidas considerado representativo do funcionamento cognitivo na população que se pretendia estudar, sendo que, com o objectivo de conferir ao estudo uma maior estabilidade dos resultados utilizaram-se provas com objectivos comuns (Goldstein & Beers, 2004).

Como tal utilizaram-se várias provas neuropsicológicas com o objectivo de mediar as seguintes FE: (a) capacidade de planeamento e estratégia de uma acção tendo em vista um objectivo, modificá-lo de acordo com contingências ambientais e monitorizar a sua correcta execução; (b) flexibilidade cognitiva e capacidade de inibição; coordenação motora e instruções conflituosas; (c) perseveração; (d) pensamento abstracto; (e) programação motora e controlo executivo da acção; (f) resistência à interferência; (g) *shifting* attentional, atenção visuo-espacial, selectiva e concentrada; (h) velocidade de processamento.

#### **2.3.1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**

O WCST (Berg, 1948; Grant e Berg, 1948; ambos cit em Heaton et al., 1993) é um teste concebido para avaliação da disfunção pré-frontal e comumente utilizado em estudos



cognitivos da depressão (e.g. Degl'Innocent et al., 1998; Hugdahl et al., 2003; Merriam et al., 1999) demonstrou-se sensível perante disfunções específicas do córtex pré-frontal dorso-lateral (Channon, 1999; Lezak et al., 2004; Stuss et al., 2000).

Avalia três componentes específicas (Dehaene et al., 1991), nomeadamente a capacidade para alterar a regra em resposta a um feedback negativo, capacidade para relembrar regras testadas anteriormente e a possibilidade de as rejeitar através da capacidade de raciocínio (Nagahama, Okina, Suzuki, Nabatame, & Matsuda, 2005).

É um instrumento útil na avaliação de funções executivas, como o shifting atencional (Merriam et al., 1999; Morgan et al., 2000), capacidade de raciocínio abstracto e capacidade de gerar estratégias que visam a resolução de problemas (Berg, 1948 cit em Heaton et al., 1993; Miguel, 2005). Tendo em vista esses objectivos elicita a capacidade de dividir a atenção e de a manter num estímulo, requerendo por isso uma flexibilidade do pensamento para organização do comportamento (Tekin et al., 2002).

Apesar de constituir um instrumento com pouca validade ecológica<sup>11</sup>, na realização de estudos comparativos para identificar e quantificar défices, a validade de constructo assume maior relevância (Gioia, Isquith & Kenealy, 2008, p. 181), sendo que parece ser consensual a sensibilidade do WCST à medição do comportamento perseverativo.

A aplicação e registo das respostas realizou-se com recurso à versão informática deste teste, sendo que não parecem existir diferenças significativas entre a aplicação manual e computadorizada na população psiquiátrica (Strauss, 2006, p. 527). A cotação foi realizada manualmente segundo as normas indicadas por Heaton et al. (1993).

O WCST é constituído por 128 cartões-resposta que devem ser emparelhados com 4 cartas-chave, segundo um de três critérios: forma (cruz, círculo, triângulo ou estrela), cor (vermelho, verde, amarelo ou azul) e número (um, dois, três ou quatro). No entanto é o participante que terá que identificar o critério a utilizar com base no feedback do programa, que consiste numa resposta auditiva (e.g. som distinto para selecção correcta ou errada) e resposta visual (i.e. certo ou errado), que lhe indica se combinou o cartão-resposta com a carta-chave da forma correcta (Heaton et al., 1993). O tempo de execução é, em média, 15 a 30 minutos (Strauss et al., 2006, p. 528).

---

<sup>11</sup> A validade ecológica reflecte é a relação funcional entre a performance do indivíduo no teste neuropsicológico e o seu comportamento no meio em que se insere (Sbordone, 1996, cit in Gioia, Isquith & Kenealy, 2008, p. 181).

A tarefa que se propõe ao indivíduo requer por isso a utilização de estratégias de planeamento, organização de raciocínio e utilização do *feedback* para mudar os esquemas de resposta (Heaton et al., 1993).

Com o objectivo de reflectir este processo retirar-se-á o índice de erros perseverativos, que reflecte cada execução em que o participante “persiste em responder a uma característica do estímulo que não é correcta” (Heaton et al., 1993, p. 5). Pelas suas características esta é considerada a medida do funcionamento executivo neste teste (Dehaene & Changeoux, 1991), como indicador do comportamento perseverativo e da flexibilidade adaptativa. O número total de erros (i.e. total de vezes que o indivíduo falha no emparelhamento com a carta estímulo) será a segunda medida a ser retirada para aferição da execução global do indivíduo e para caracterização da capacidade de monitorização da acção.

### **2.3.2. Trail Making Test (TMT)**

O TMT (Reitan and Wolfson, 1993) é um dos testes mais comumente utilizados para aferição do funcionamento frontal e tem sido descrito como sensível a disfunção executiva em pacientes com depressão major (Airaksinen et al., 2004).

Avalia a atenção e o funcionamento executivo, dividindo-se em duas partes, cada uma com objectivos distintos. A Parte A pretende avaliar a capacidade de atenção visuo-espacial e velocidade de processamento; a Parte B, a flexibilidade mental, *shift* atencional e estratégia (Airaksinen et al., 2004; Coppin et al., 2006; McClintock et al., 2010).

A Parte B tem sido a mais correlacionada com défice executivo, e por isso com a disfunção pré-frontal (Periáñez et al., 2007; Stuss et al., 2000), no entanto foram aplicadas ambas visto que a primeira incide sobre a velocidade de processamento fornecendo uma medida útil na compreensão da lentificação na perturbação depressiva (Butters et al., 2004; Cataldo et al., 2005; Sheline et al., 2006). Assim as medidas utilizadas foram o tempo de execução nas Partes A e B.

As normas de aplicação foram as indicadas pelos autores da prova na versão original (Reitan and Wolfson, 1993).

O TMT é uma tarefa simples de papel e lápis. A parte A requer que o indivíduo ligue números de 1 a 15, que se encontram dispersos aleatoriamente numa lâmina, de forma sequenciada; na parte B além de números existem letras que devem ser ligados por ordem crescente e alfabética, respectivamente, mas de forma alternada (e.g. 1-A-2-B-3-C...). Utilizou-se o procedimento estandardizado para a prova, com utilização do exemplo para prática no início de forma a permitir que a tarefa não seja afectada por dificuldade na compreensão dos objectivos.

O tempo total de execução do teste varia entre os 70'' e os 2'60'' (Coppin et al., 2006). Alguns autores sugerem a utilização de tempo limite na parte B de 300'' (i.e. 5 minutos), no entanto aqui, dado o objectivo de investigação, não se limitou a execução dos participantes.

### **2.3.3. Teste Breve de Avaliação Frontal (TBAF)**

Incluiu-se este teste na bateria de avaliação neuropsicológica deste estudo visto constituir um instrumento diagnóstico sensível ao síndrome desexecutivo frontal (Beato et al., 2007; Slachevsky et al., 2004), capaz de complementar a avaliação da tarefa de inibição do STROOP (Schroeter et al., 2004) e avaliar funções como o pensamento abstracto e programação motora.

É um teste que inclui a avaliação do funcionamento psicomotor e fluência verbal, medida de avaliação executiva validada (Henry et al., 2005), tornando-se um instrumento sensível à avaliação de funções cognitivas relacionadas com a disfunção fronto sub-cortical (Wolf et al., 2008).

Apesar de ser um teste de utilização comum em quadros demenciais, dada a especificidade das suas tarefas o seu uso tem sido abrangido à pesquisa de afecção pré-frontal em várias perturbações, como no abuso de substâncias (Cunha, Nicastri, de Andrade & Bolla, 2010) ou doença de Parkinson (Matsui et al., 2006).

Avalia um conjunto de funções executivas com recurso a 6 sub-testes: uma prova de identificação de semelhanças entre objectos que pretende avaliar a conceptualização e raciocínio abstracto (Green et al., 2006); tarefa de fluência verbal, que constitui a medida da flexibilidade mental (Baldo et al., 1998; Henry et al., 2004); exercício de programação motora e controlo executivo da acção, com recurso às séries motoras de Luria (Dubois et al., 2000); resistência à interferência, aferida através de instruções

conflituosas (Strauss et al., 2006); controlo inibitório, com exercício de um paradigma “go-no-go” que reflecte os processos de energização/ inibição, constituindo por isso uma medida da impulsividade; e prensão patológica que indica a autonomia ambiental e afere a existência de respostas motoras que surgem da incapacidade para inibir o comportamento, reflexos característicos de disfunção pré-frontal. No entanto esta última prova não foi aplicada na medida em que avalia os reflexos primitivos<sup>12</sup>, que surgem apenas em quadros demenciais graves por deterioração do córtex pré-frontal que os suprime (Cumminges & Miller, 2007).

As 5 sub-provas aplicadas recorrem à linguagem e a tarefas psicomotoras. Na prova de Semelhanças apresentam-se pares de palavras em que é pedido ao indivíduo que identifique a característica que têm em comum; a prova de Fluência Lexical consiste na capacidade de gerar palavras com limite de tempo (i.e. 60”) com base numa pista fonémica (i.e. letra “p”); a tarefa das Séries Motoras requer que o indivíduo observe, execute a par com o examinador, e depois sozinho, um conjunto de três movimentos de forma sequencial (i.e. punho, eixo, palma); na tarefa de Instruções Conflituosas dá-se um código ao indivíduo que deve executar de acordo com o estímulo dado pelo examinador, assim, quando este bate uma vez com a mão na mesa, o examinando deve bater duas, e vice-versa, quando o examinador bate duas vezes na mesa, o examinando bate apenas uma; por fim, a última tarefa é um exercício típico *go-no-go*, em que é novamente fornecido um código de execução, quando o examinador bate uma vez o examinando bate uma, e quando o examinador bate duas vezes o examinando não deve bater nenhuma.

A administração demorou aproximadamente 10 minutos, em concordância com a indicação da literatura existente (e.g. Dubois et al., 2000)

Na avaliação da execução não se transformaram os resultados na escala de pontos da prova, tendo sido utilizados os resultados brutos por se considerar que são um melhor reflexo da execução do participante. Assim as medidas que se utilizaram consistiram no número de erros nas sub-provas semelhanças (i.e. máximo=3), programação motora (i.e. máximo=6 séries), instruções conflituosas (i.e. máximo=10) e na tarefa *go-no-go* (i.e. máximo=10); e o número de palavras nomeadas na tarefa de fluência verbal.

---

<sup>12</sup> Os reflexos primitivos são programas motores característicos da primeira infância, que no desenvolvimento normal desaparecem por maturação do córtex pré-frontal (Cumminges & Miller, 2007).

#### 2.3.4. Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS)

Este instrumento é constituído por uma bateria de testes desenvolvida para avaliação do défice desexecutivo (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996, p. 16), e como tal, sensível a disfunção do córtex pré-frontal dorso-lateral, com utilização crescente na detecção de défices executivos em pacientes depressivos (Yudofsky et al., 2002).

Uma das vantagens da aplicação deste teste é a sua validade ecológica superior à de outros testes (Wilson et al., 1996), na medida em que as sub-provas que o compõem têm uma maior correspondência com as actividades quotidianas do indivíduo.

As sub-provas que o constituem consistem em actividades com uma correlação com actividades quotidianas. A primeira é a Alteração da Regra que avalia a capacidade para mudar um padrão de resposta; de seguida o Programa de Acção, que incide sobre a avaliação da capacidade de resolução de problemas práticos, com recurso a um mecanismo “bottom-up”<sup>13</sup>; a Busca da Chave requer a concepção de estratégias de acção; o Mapa do Zoológico que avalia o planeamento da acção; e o Teste Simplificado dos Seis Elementos, a última prova da bateria, que avalia o *shifting* atencional e capacidade de atenção mantida, constituindo um instrumento melhor que o TMT ou o sub-teste código da WAIS também utilizados para avaliar défices atencionais (Austin 2001). No final das provas recorre-se ao preenchimento de um Questionário Desexecutivo (DEX) constituído por 20 itens e questiona o indivíduo acerca de alterações que tenha verificado a nível emocional ou da personalidade, motivação, comportamento e cognição.

Optou-se por utilizar apenas as sub-provas programa de acção, procura da chave, mapa do zoo e 6 elementos na medida em que apresentam características de validade e sensibilidade à disfunção frontal devido não apenas a lesão, mas também a quadros psicopatológicos (Burgess, Alderman, Evans, Emslie & Wilson, 1998).

---

<sup>13</sup> O mecanismo *bottom-up* reflecte um esforço voluntário para realização de uma actividade não-rotineira, em que é necessário atentar nas propriedades sensoriais dos objectos (em oposição à sua função conhecida) para os utilizar (Cummings & Miller, 2007).

Esta selecção de provas está de acordo com os autores que referem que não é necessária a utilização de todas as sub-provas em particular quando se complementam com outros testes sensíveis às FE (Perfetti, 2010).

Optou-se por não aplicar a primeira e a quarta sub-provas, e o DEX. A Alteração da regra, que constitui a primeira sub-prova, pelo facto de avaliar a capacidade de mudança do padrão de resposta, capacidade muito semelhante aquela avaliada pelo WCST (Heaton et al., 1993); e a quarta sub-prova, de Julgamento Temporal, por ser, de todas as sub-provas a que demonstrou menor correlação com outras medidas de funções executivas (Strauss et al., 2006), pelo que a sua sensibilidade a uma disfunção deste tipo é questionável.

Não se introduziu o DEX nesta avaliação visto que há indicações de que é mais sensível a disfunção moderada a grave do lobo frontal (Chan et al., 2002) e em particular quando decorre de lesão orgânica (Stauss et al., 2006; Flemming et al., 1996). De acrescentar que a sua versão de auto-administração implica uma capacidade de *insight* que se encontra comumente afectada nas perturbações depressivas (Rolls, 1994) e dificultar os objectivos do questionário (Flemming et al., 1996).

O Programa de Acção, que tem como objectivo a resolução de problemas práticos através do recurso a estratégias de planeamento e raciocínio, como tal é pedido ao sujeito que retire um objecto de um recipiente que, para ser bem sucedido, deve seguir um conjunto de regras pré-estabelecidas; a Busca da Chave que requer a concepção de uma estratégia de acção para procurar um objecto perdido num campo; o Mapa do Zoológico que avalia o planeamento da acção, na selecção de um percurso em que deve visitar 6 de 12 locais possíveis, sendo que se contém duas partes, uma menos estruturada em que o seu a acção do seu comportamento é livre, e outra em que deve seguir de acordo com uma instrução concreta que guia o seu percurso; e o Teste Simplificado dos Seis Elementos, que requer que o indivíduo realizem 3 conjuntos de tarefas e monitorize a sua execução, ao longo de 10 minutos. A execução do conjunto destas quatro sub-provas durou aproximadamente 20 minutos.

As medidas extraídas representaram o resultado bruto obtido em cada sub-prova de acordo com a metodologia qualitativa fornecida pelos autores (Wilson et al., 1996), que no Programa de Acção consistiu no número de acções completadas com sucesso e tempo total de realização da tarefa (i.e. máximo=5); da Busca da Chave foi retirado o

resultado bruto que reflectiu a qualidade e a eficácia da execução (i.e. máximo=16); e do Mapa do Zoológico a medida consistiu no resultado na soma do resultado nas duas versões ao qual se subtraiu o número de erros (i.e. máximo=16); da mesma forma, do Teste Simplificado dos Seis Elementos retirou-se o resultado bruto (i.e. máximo=6) que reflectiu o número de tarefas executadas, ao qual se subtraiu o número de tarefas em que as regras foram quebradas e 1 ponto quando o tempo limite para realização de cada sub-tarefa foi excedido (e.g. quando um indivíduo permanecer na mesma sub-tarefa mais de 271'’, de acordo com as normas dos autores (ibid.)).

### **2.3.5. Teste Stroop**

Esta tarefa, foi originalmente desenvolvida por Stroop, (1935) com o objectivo de avaliar e medir a atenção selectiva e a flexibilidade cognitiva.

O desempenho nesta prova tem-se relacionado com o funcionamento frontal (Stroop et al., 1992), sendo que tem sido verificado que a activação cerebral durante a tarefa de interferência tipo Stroop aumenta com a idade na região do córtex pré-frontal dorso-lateral (Adleman et al., 2002), com correlação com uma melhor performance comportamental (Schroeter et al., 2004). Assim, tem-se revelando útil no estudo do desenvolvimento atípico dos processos executivos, e não apenas nos casos de lesão cerebral directa, pelo que se julga ser um instrumento de interesse no estudo das perturbações afectivas (MacLeod, 1991; -- Kalska et al., 1999; Moritz et al., 2002; Nathan et al., 2001; see Crews et al., 1999, aal cit in Strauss, 2006).

A utilização do TMT de forma isolada não parece possuir a mesma força de diagnóstico mas integrado juntamente com outras provas executivas (Golden, Espe-Pfeifer & Wachsler-Felder, 2002, p.175) contribuí para o enriquecimento da análise compreensiva dos resultados, factor que justificou a sua selecção para incluir este estudo. As suas medidas têm-se correlacionado com o TMT (May & Hasher, 1998 cit in Strauss, 2006) e com o WCST (Golden et al., 2002).

O objectivo pelo qual se incluiu nesta bateria consiste no facto de se tornar sensível ao funcionamento executivo inerente à capacidade da inibição de respostas cognitivas (Schroeter et al., 2004), da resistência à interferência, da velocidade de processamento e atenção concentrada (Peña-Casanova, 2004).

O teste de Stroop clássico é uma tarefa de controlo cognitivo (Strauss et al., 2006) ao requerer que o indivíduo consiga manter o objectivo presente e suprima a resposta automática (i.e. ler a cor) em favor de uma menos habitual (i.e. nomear a cor). Assim, utilizou-se a versão de Golden (1978 e Golden & Freshwater, 2002; ambos cit in Strauss et al, 2006) que utiliza lâminas com 3 cores aleatoriamente distribuídas numa lista de 100 itens, distribuídos por 5 colunas. Aplicam-se três lâminas distintas, na primeira indivíduo deve ler palavras (i.e. nomes de cores) escritas a preto (medida P); na segunda nomeia a cor, apresentada sob a forma de pequenas cruces coloridas (e.g. **xxxxxx**) (medida C); e na terceira deve nomear a cor em que a palavra está escrita inibindo a leitura da cor (e.g. a palavra VERMELHO escrita a verde) (medida PC). O tempo de administração utilizado para cada lâmina foi de 45''. A aplicação da prova é por isso breve, necessitando em média de 5 minutos para a execução das três lâminas.

O valor de PC é uma medida paradigmática do funcionamento frontal, como tal será a medida principal a ser retirada desta prova (i.e. máximo=100). Com o objectivo de complementar a análise retirar-se-á uma outra medida, a da susceptibilidade à interferência (I), esta não constitui uma medida de disfunção cerebral pura, mas uma medida de criatividade e estilos cognitivos (Golden, 1993). De acordo com as características do seu cálculo e de acordo com os autores da versão da prova utilizada (Golden et al., 1993) o valor de I varia entre 30 e -30.

É uma medida que procura avaliar a diferença na velocidade de leitura e nomeação da cor sendo por isso considerado um efeito de interferência palavra-cor, através do cálculo que correlaciona as medidas anteriores:

$$I = PC - \frac{P + C}{P \times C}$$

É por isso uma variável clínica de utilidade ao fornecer informação acerca da adaptação ao stress cognitivo, imaginabilidade e criatividade (Golden, 1993).

### **3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

Os procedimentos deste trabalho iniciaram-se com o planeamento das actividades necessárias à sua realização e conclusão (ANEXO B). O plano não seguiu sempre como previsto devido a contingências de ordem diversa, mas serve de ilustração aos procedimentos aqui descritos.



Após o estudo e revisão de literatura acerca do tema elaborou-se um projecto e realizou-se o desenho experimental deste estudo (Fig. 2) com que se esperou responder às hipóteses colocadas.

De seguida foi apresentado um pedido por escrito à Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Alto Ave, de forma a obter a autorização para a recolha da amostra do grupo clínico (Inquérito da Comissão de Ética do CHAA no Anexo C).

Após a obtenção de um parecer positivo iniciou-se a selecção da amostra no referido departamento. No primeiro contacto com o indivíduo forneceu-se informação acerca dos objectivos do estudo, sendo que a sua participação foi realizada de forma voluntária, mediante a leitura e aceitação por escrito de um documento de Consentimento Informado<sup>14</sup> (Anexo D). Esta medida realizou-se de forma equitativa para o total da amostra.

De seguida aplicou-se o protocolo de selecção e controlo descrito anteriormente e, de forma a garantir a confidencialidade dos dados, forneceu-se um código de identificação a cada participante.

Procedeu-se à aplicação da bateria de testes neuropsicológicos a todos os participantes que preencheram os critérios de elegibilidade.

A avaliação da amostra clínica circunscreveu-se ao Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do CHAA em Guimarães, enquanto que a recolha da amostra controle foi realizada no Centro Regional de Sangue de Coimbra e nas instalações de uma clínica de Medicina Física e Reabilitação na região de Aveiro.

Os procedimentos standardizaram-se de forma equivalente para a recolha de dados dos dois grupos. Tendo em consideração o número de provas a utilizar (e.g. 5 instrumentos, com um total de 15 sub-provas) dividiu-se a recolha em dois momentos, para evitar o efeito do cansaço nos resultados.

Assim, no primeiro momento aplicou-se o WCST e o teste de Stroop, e num segundo momento o TBAF, o BADS e o TMT. O tempo médio de realização de cada um foi de 45 minutos.

---

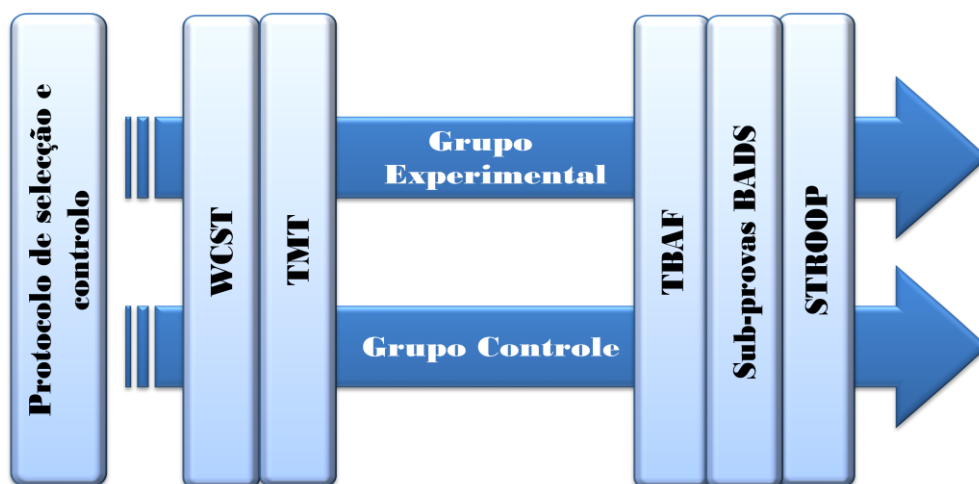
<sup>14</sup> O Consentimento Informado realizou-se de acordo com a Declaração de Helsínquia, e elaborou-se segundo as normas da APA (2001, p. 391). Com recurso a linguagem acessível, resumiu os objectivos da investigação, informou acerca do tipo de estudo e da liberdade para aceitar, ou não, participar, explicou as consequências de declinar a participação e dos factores adversos que poderiam influenciar a sua decisão. Acrescentou-se ainda uma garantia da confidencialidade dos resultados.

Aplicaram-se os testes de forma aleatória, de acordo com o protocolo delineado para cada momento. Com este procedimento procurou-se compensar, em parte, a fraqueza do estudo, por recorrer à comparação de amostras independentes.

No tratamento de dados não foram utilizados os resultados padronizados, mas os resultados brutos obtidos em cada teste, na medida em que este é um estudo experimental com recurso a um grupo controle para comparação da performance das amostras. Esta metodologia foi utilizada em todos os testes excepto no MMSE, na medida em que os resultados foram comparados com os dados normativos para efeitos de controlo da amostra.

O desenho experimental assim explícito é sintetizado no diagrama seguinte (Figura 2) .

Fig. 2 – Procedimentos do desenho experimental.



### 3.1. METODOLOGIA ESTATÍSTICA

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao programa de Tratamento Estatístico para Ciências Sociais (IBM SPSS 19)<sup>15</sup>.

Para a comparação entre as médias da execução dos dois grupos em estudo aplicou-se o Teste t para amostras independentes<sup>16</sup>, sendo que para uma se calculou o intervalo de confiança a 95%.

<sup>15</sup> *Statistical Package for the Social Sciences*.

<sup>16</sup> Amostras independentes pressupõem o recurso a dois grupos não relacionados (i.e. GE e GC) (Harris, 2008, p. 148).

A selecção de um teste paramétrico<sup>17</sup> justifica-se na medida em que permite aumentar o poder da investigação em curso, ou seja, conferindo-lhe a força suficiente para detectar os efeitos que se pretendem medir (Harris, 2008, pp. 198-210).

Para testar o nível de significância da comparação da igualdade das variâncias, utilizou-se o teste de homogeneidade de Levene para amostras independentes.

O cálculo do nível de significância e do intervalo de confiança contribuem para que seja possível a rejeição, ou não, da hipótese nula, ou seja, perceber se as variáveis em estudo se correlacionam como se previa.

---

<sup>17</sup> Um teste paramétrico reflecte uma tendência para que os dados assumam uma distribuição normal e simétrica (Cramer & Howitt, 2004, p.119), o que permite entre outras análises, a estimativa do desvio padrão.

## **IV. RESULTADOS**

De seguida serão apresentados os resultados, sendo que serão realçadas as questões mais pertinentes para a compreensão das variáveis em estudo.

Em anexo (Anexo E) apresenta-se uma tabela resumo global dos resultados obtidos no tratamento estatístico realizado.

### **MMSE**

Com o objectivo de identificar a existência de défice cognitivo geral no GE, aplicou-se o MMSE.

Os resultados neste teste de rastreio de défice cognitivo sofreram uma variação de 10 pontos, encontrando-se entre 20 e 30<sup>18</sup>, sendo que o valor da média foi de 26,93 (d.p.=0,5; mediana = 27,50).

Inicialmente aplicou-se este teste ao GC com o objectivo de controlar a existência de défices cognitivos (e.g. processos demenciais), no entanto como nenhum participante foi excluído com base neste critério, optou-se por comparar os dois grupos e caracterizar as diferenças de execução.

Assim, observou-se que o GC apresentou resultados superiores (M=29.23; d.p.= 1.633), com uma mediana de 30 (Mínimo=22). Após uma análise comparativa, com recurso ao Teste t, esta diferença revelou-se estatisticamente significativa (t=- 3.935; g.l. 47.160; p=.000).

Apesar de apresentar valores inferiores ao GC, os resultados do GE encontram-se dentro do esperado para a escolaridade, visto que o ponto de corte para indivíduos com 11 anos de escolaridade é 22 (tendo em consideração que só 1 indivíduo de cada grupo tinha um nível de escolaridade superior a 11 anos).

### **2. WCST**

As primeiras medidas executivas analisadas encontram-se relacionadas com o número de erros no WCST, nomeadamente, o número total e os erros perseverativos.

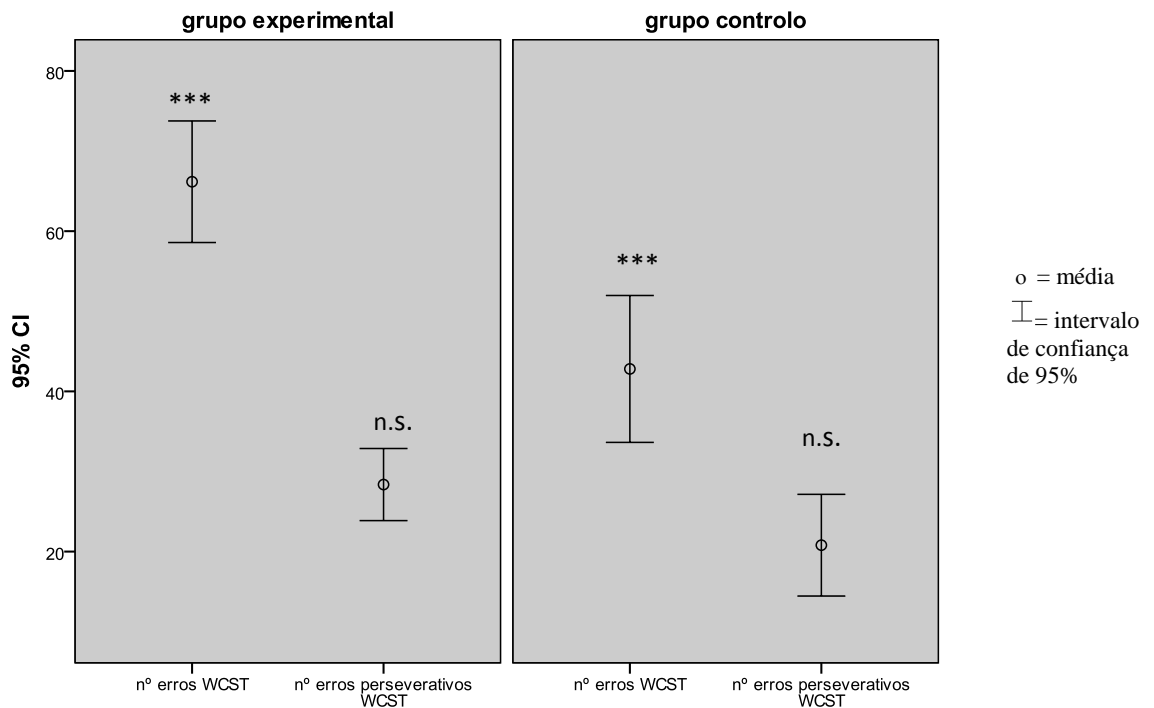
---

<sup>18</sup> Resultado máximo no teste.

A figura 3 resume a informação referente às diferenças na execução entre os grupos. Assim, o grupo com diagnóstico de depressão apresenta um maior número de erros totais (M=66.17, d.p.=2.753) em relação à amostra sem psicopatologia (M=42.80; d.p.=24.553), sendo que aqui a diferença é estatisticamente significativa (t=4,016; g.l.=56.040; p=.000).

Em oposição, do total de erros executados pelo GE (M=28.37; d.p.=12.053), o número de erros perseverativos não difere de forma significativa (t=1.989; g.l.=52.285; p=.052) do GC (M=20.80; d.p.=16.994), o que não permite a conclusão acerca da existência de um padrão perseverativo.

Fig. 3. Comparação da média do nº de erros totais e perseverativos no WCST dos dois grupos em estudo (\*\*p=.000; n.s. = diferença não significativa p>.05).

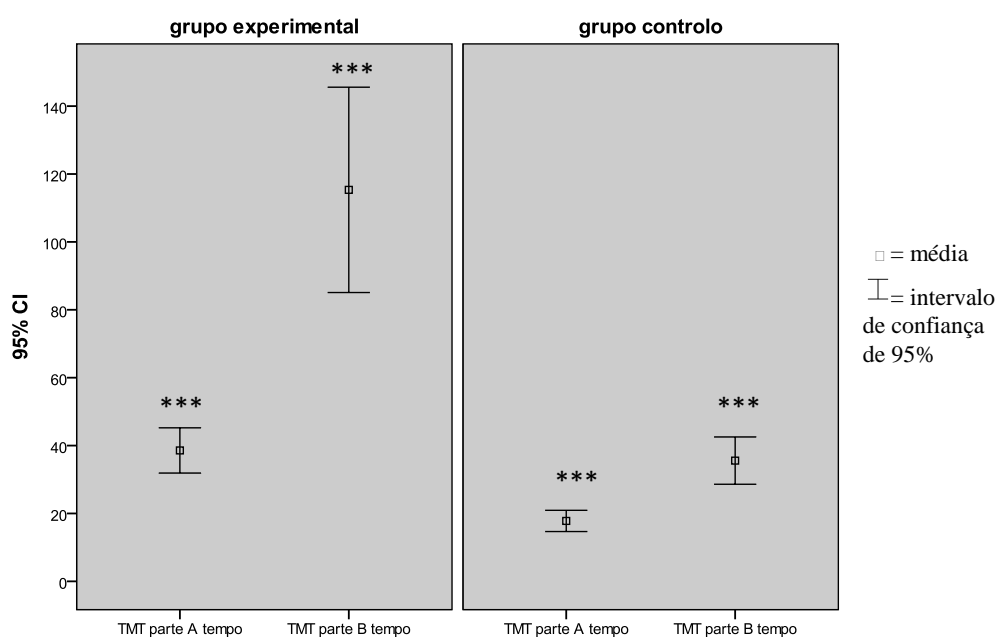


### 3. TMT

A média do tempo de execução do GE nas partes A (M=38.57; d.p.=17.820) e B (M=115.83; d.p.=81.002) da prova foi superior à do GC (parte A: M=17.80; d.p.=8.376; parte B: M=35.57; d.p.=18.639) de forma estatisticamente significativa (t=5.776; g.l.=41.219; p=.000).

No entanto a média da execução do GE na parte B apresenta um intervalo de confiança de 95% (IC) demasiado amplo o que pode revelar uma pouca representatividade destes resultados e impedir a sua generalização para a população em geral. Facto que não se verifica na execução deste grupo na parte A e no GC em ambas as partes, como verificado pelo gráfico na figura 4.

Fig. 4. Comparação da média do tempo de execução no TMT dos dois grupos em estudo (\*\*p=.000; □ = média; ┆ = intervalo de confiança de 95%).



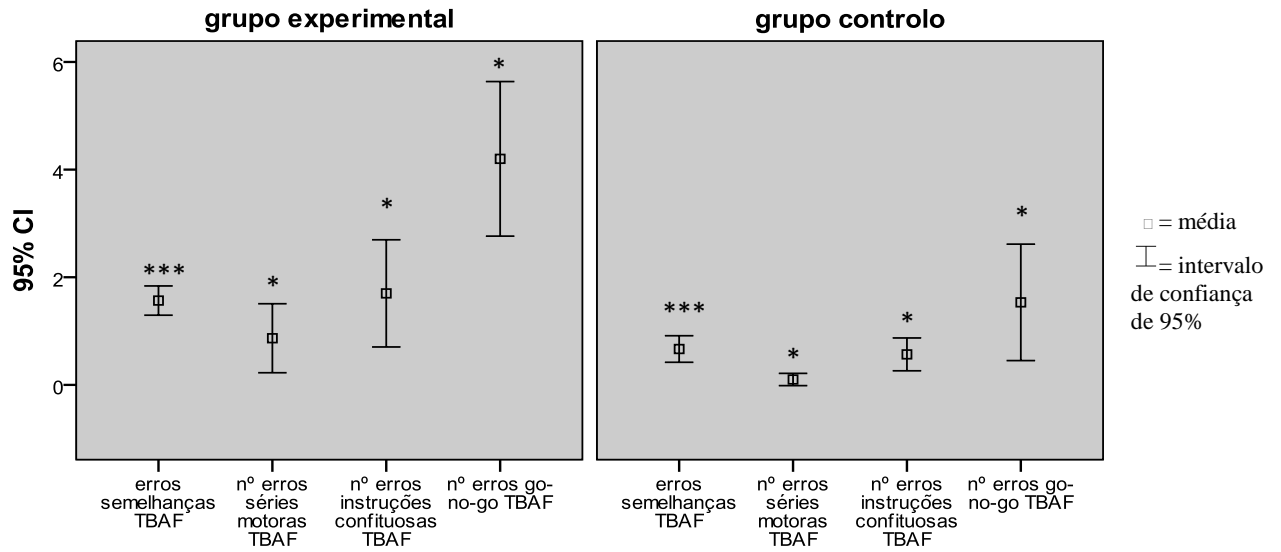
## 2.5. TBAF

A média dos erros do GC nas sub-provas do TBAF apresentou uma diferença estatisticamente significativa face ao GE, sendo que apresentou um nível de significância máximo na sub-prova Semelhanças ( $t=5.014$ ;  $g.l.=58$ ;  $p=.000$ ).

O GC apresentou uma média de erros superior nas sub-provas Séries Motoras ( $M=.87$ ;  $d.p.=1.717$ ;  $t=2.408$ ;  $g.l.=30.830$ ;  $p=.022$ ), instruções conflituosas ( $M=1.70$ ;  $d.p.=2.667$ ;  $t=2.225$ ;  $g.l.=34.397$ ;  $p=.033$ ) e na tarefa *go-no-go* ( $M=4.20$ ;  $d.p.=3.845$ ;  $t=3.034$ ;  $g.l.=53.903$ ;  $p=.004$ ).

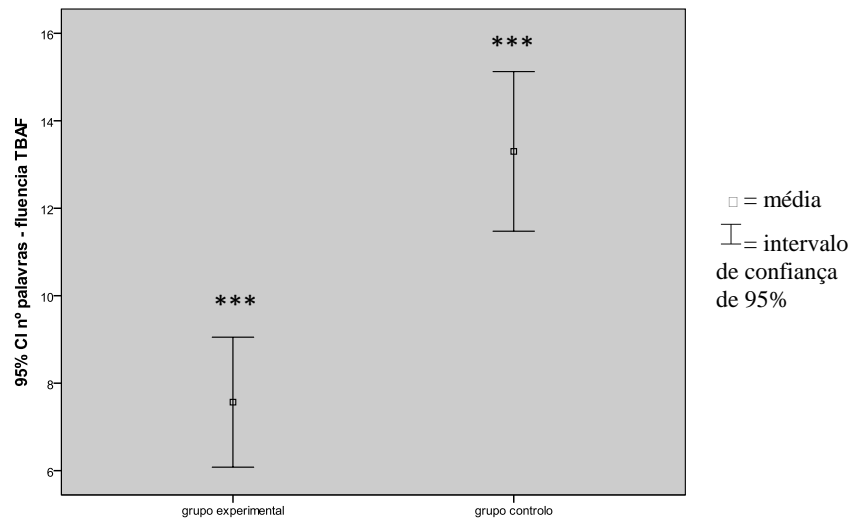
O IC mantém-se menos amplo nas sub-provas Semelhanças, Séries Motoras e Instruções Conflituosas para ambas as variáveis (ver figura 5).

Fig. 5. Comparação da média do nº de erros das sub-provas do TBAF dos dois grupos em estudo (\*\*p=.000; \* p<.05)



A análise da média do número de palavras na sub-prova de Fluência revela que o GE verbaliza significativamente menos palavras ( $M=7.57$ ;  $d.p.=3.980$ ;  $t=-4.983$ ;  $g.l.=55.721$ ;  $p=.000$ ) do que o GC ( $M=13.30$ ;  $d.p.=4.886$ ) (figura 6).

Fig. 6. Comparação da média dos dois grupos em estudo no nº de palavras na sub-prova Fluência do TBAF (\*\*p=.000).

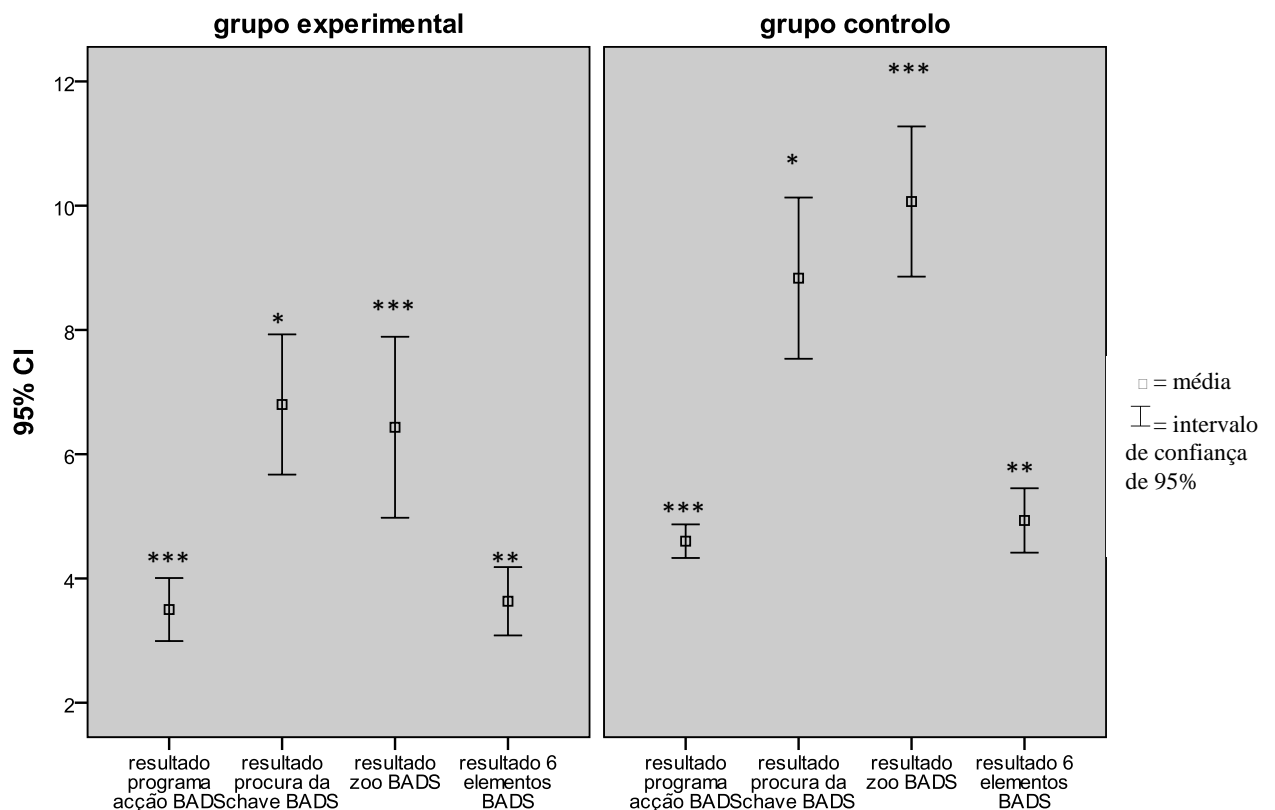


## 2.6. BADS

Os resultados do GE são indicadores de que apresentou uma média superior de erros, sendo que a diferença entre os dois grupos assumiu um nível de significância de  $p=.000$  nas sub-provas Programa de Acção ( $M=3.50$ ;  $d.p.=1.358$ ;  $t=-3.914$ ;  $g.l.=44.248$ ;  $p=.000$ ) e Mapa do Zoo ( $M=6.43$ ;  $d.p.=3.901$ ;  $t=-3.926$ ;  $g.l.=58$ ;  $p=.000$ ) e, também com diferenças estatisticamente significativas (e.g.  $p\leq.005$ ), nas sub-provas Procura da Chave ( $M=6.80$ ;  $d.p.=3.022$ ;  $t=-2.418$ ;  $g.l.=58$ ;  $p=.019$ ) e Teste dos 6 elementos ( $M=3.63$ ;  $d.p.=1.474$ ;  $t=-3.517$ ;  $g.l.=58$ ;  $p=.001$ ).

Acrescenta-se ainda que o IC nesta prova surge menos amplo nas sub-provas Programa de Acção e Teste dos 6 Elementos nos dois grupos, pelo que se pode considerar que estas medidas são melhor representativas da população.

Fig. 7. Comparação da média dos dois grupos em estudo (intervalo de confiança de 95%) nas sub-provas do BADS (\* $p<.05$ ; \*\* $p=.001$ ; \*\*\* $p=.000$ ).



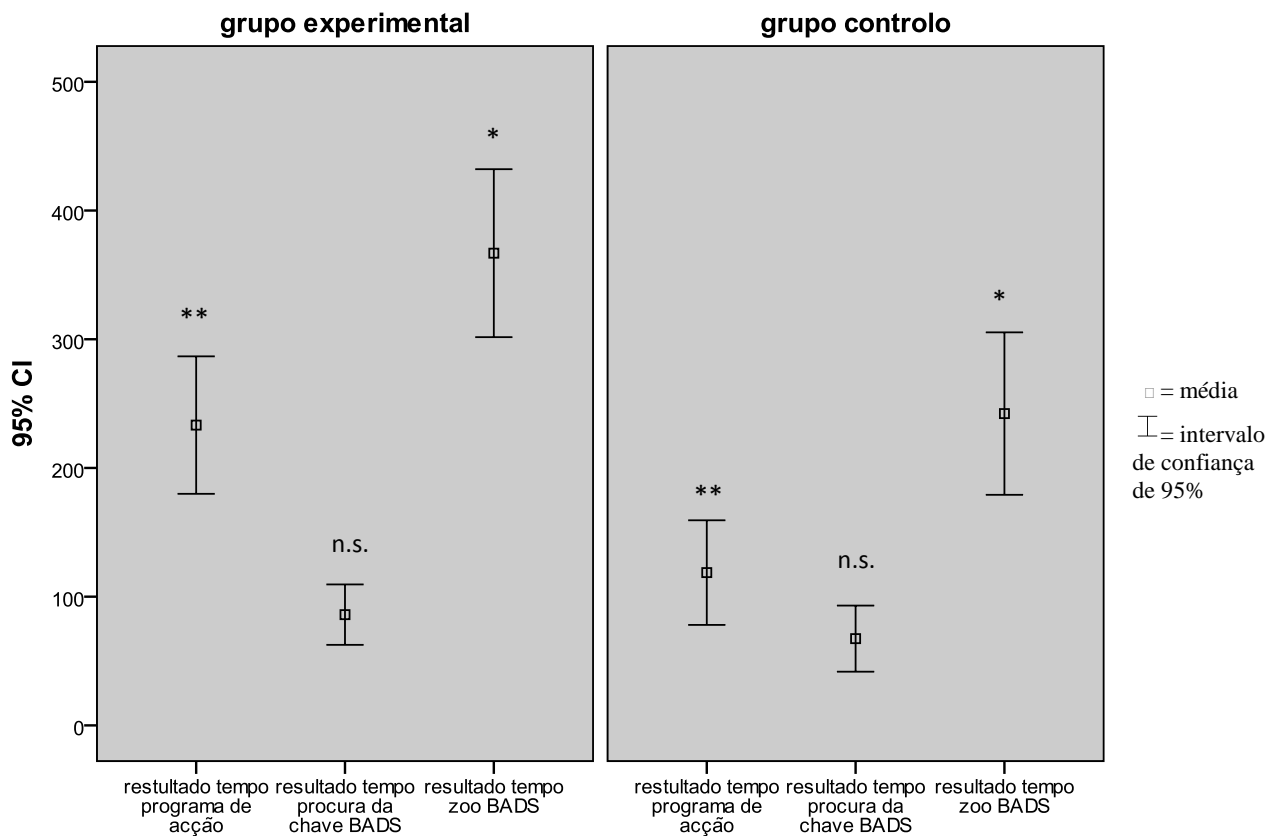
A análise do tempo de execução do GE nas sub-provas Programa de Acção ( $M=233.30$ ;  $d.p.=143.016$ ) e no Mapa do Zoo ( $M=366.87$ ;  $d.p.=174.727$ ) é indicadora de que este



mais tempo a executar as tarefas que o GC (PA: M=118.70; d.p.108.848=; Zoo: M=242.23; d.p.=169.014) e que esta diferença é estatisticamente significativa (PA: t=3.492; g.l.154.156=; p=.001; Zoo: t=2.808; g.l.=57.936; p=.007).

A única sub-prova que os dois grupos demoraram tempo semelhante a executar (t=1.095; g.l.=57.535; p=.278) foi a da Procura da Chave (GE: M=86.03; d.p.=62.846; GC: M=67.40; d.p.=68.773). Mais se acrescenta que esta sub-prova apresenta um IC pouco amplo o que pode indicar que é melhor representativa na população.

Fig. 8. Comparação da média dos dois grupos em estudo (intervalo de confiança de 95%) no tempo de execução das sub-provas do BADS (\*p<.05; \*\*p=.001; n.s.=diferença não significativa p>.05).



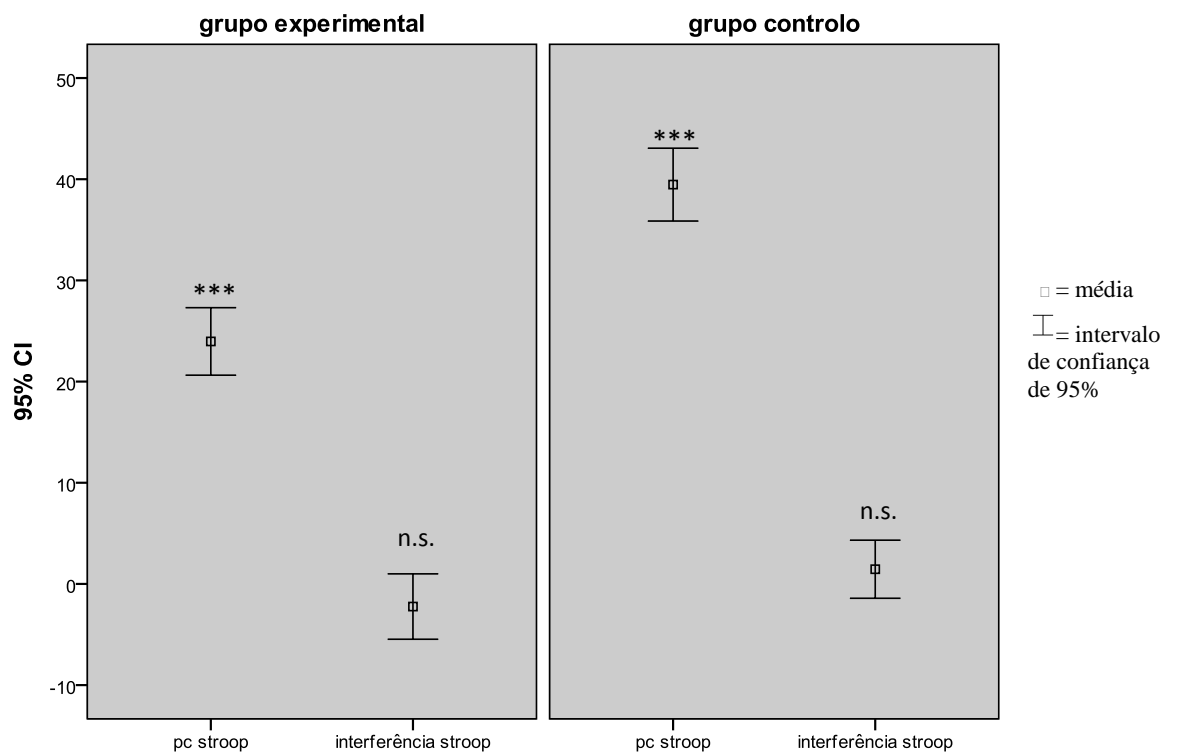
## 2.7. Teste de Stroop

O GE apresentou uma média de leitura de palavras-cor (M=23.97; d.p.=8.931) inferior à do GC (M=39.47; d.p.=9.641), sendo que esta diferença apresentou um nível de significância elevado ( $t=-6.460$ ; g.l.=58;  $p=.000$ ).

Por oposição, o GE apresenta uma resistência à interferência semelhante (M=-2.2363; d.p.=8.651) à do GC (M=1.45; d.p.=7.688) visto que apresentam um nível de significância semelhante ( $t=-1.746$ ; g.l.=57.210;  $p=.086$ ).

O IC permite assumir uma boa representatividade da amostra para todas as medidas do teste Stroop.

Fig. 9. Comparação da média dos dois grupos em estudo (intervalo e confiança de 95%) nas duas medidas do teste Stroop: palavras-cores e interferência (\*\* $p=.000$ ; n.s.=diferença não significativa  $p>.05$ ).



Os resultados encontrados revelam-se homogêneos para grande parte das medidas, embora existam algumas que surgem discrepantes, como tal, realiza-se de seguida uma discussão acerca da possibilidade dos dados permitirem, ou não, a rejeição da hipótese nula.

## V. DISCUSSÃO

A avaliação neuropsicológica da disfunção executiva envolve em si vários desafios face à complexidade do seu constructo, as FE. A disfunção executiva pode apresentar um conjunto variado de padrões clínicos que reflectem a complexidade da sua organização, sendo possível a afecção selectiva de alguns dos seus processos cognitivos em detrimento de outros.

As críticas mais comuns relacionam-se com a inespecificidade dos instrumentos em relação aos processos cognitivos que dizem medir (Burgess et al., 1998), pelo que neste trabalho se procurou utilizar testes com uma boa validade de constructo e se definiu a relação das medidas com o processo cognitivo que se pretendia medir.

Por outro lado, e de forma análoga, permanece a dificuldade em conseguir isolar a variável que contribuí para o sucesso na tarefa que se pretende medir (Gioia et al., 2008, pp. 179-202).

Como previsto na formulação das hipóteses, o paradigma experimental utilizado permitiu identificar diferenças no funcionamento executivo entre os dois grupos. Assim, o grupo de pacientes com depressão apresentou maior dificuldade em tarefas atencionais, executivas e na velocidade de processamento.

Verificou-se uma afecção da atenção tanto a nível da atenção concentrada (i.e. execução na sub-prova 6 elementos, BADS) e selectiva (i.e. número de palavras-cor, teste de Stroop), como no *shifting* atencional (i.e. TMT B e 6 elementos, BADS).

A nível das FE foi possível verificar a existência de défices em vários processos, como a flexibilidade cognitiva (i.e. fluência, TBAF, TMT B; e medida PC, Stroop), pensamento abstracto (i.e. semelhanças, TBAF), programação motora e controlo executivo da acção (i.e. séries motoras, TBAF), no controlo inibitório (i.e. *go-no-go*, TBAF); na capacidade de elaborar estratégias de acção (i.e. dificuldade na sub-prova de procura da chave, BADS e no TMT B), na resolução de problemas práticos (i.e. programa de acção, BADS) e planeamento (i.e. mapa do zoo, BADS).

Também se verificou uma lentificação da **velocidade de processamento** (i.e. TMT A e B, e medida PC, Stroop). Também se observou uma lentificação de processos executivos como na resolução de problemas práticos e planeamento da acção. No entanto, a mesma lentificação não foi observada na elaboração da estratégia da acção,

sendo que nesta tarefa (como noutras) a execução surgiu deficitária, o que sugere uma execução deficitária por incapacidade de realização ou impulsividade. Hipótese analisada à frente.

Ao contrário de outras medidas executivas em que se verificou uma clara disfunção, além dos resultados do WCST não revelarem o padrão perseverativo que se esperava observar, não se encontraram diferenças entre os dois grupos na capacidade resistência à interferência na tarefa de Stroop.

A perseveração consiste numa disfunção do sistema executivo central (Anderson, 2008, p.11) que, pela incapacidade de alternar a atenção (i.e. *shifting* atencional), permite um conjunto de respostas rígidas a situações que necessitem de flexibilidade mental.

No entanto, já foi possível concluir que a capacidade de *shift* atencional se encontra afectada, como tal é pouco provável que não exista alguma rigidez comportamental. É possível que exista um padrão perseverativo discreto, ou pelo menos não tão exuberante como o observado em quadros de lesão pré-frontal.

Um dado que pode ser útil para esta compreensão é o referente à execução nas séries motoras de Luria. O substrato anátomo-fisiológico necessário para a execução desta tarefa é semelhante, sendo comum a sua afecção simultânea perante lesão cerebral (Miller, 2007, p. 461). No entanto, uma melhor forma de confirmar esta conclusão seria com recurso à análise de um modelo lesional que permitisse uma dissociação dupla. No entanto a utilização de um modelo funcional pode ser mais facilmente esclarecedora.

Assim, os dados já referidos, parecem confirmar uma afectação da flexibilidade mental, nomeadamente em relação à disfunção a nível da fluência verbal que se relaciona com a organização de estratégias de procura (i.e. no buffer fonológico) e inibição das respostas não apropriadas (Risberg, 2006, p. 164, e que por isso parece indicador de uma diminuição da iniciativa (Miller, 2007, p. 17.).

Uma função que se encontra inerente à fluência, e a outras funções avaliadas, e que segundo Stuss (2002), não possui um instrumento ou uma medida que a avalie directamente é a memória de trabalho<sup>19</sup>. É uma função da qual dependem a execução em tarefas que requerem a manutenção da regra durante a realização de determinada

---

<sup>19</sup> Capacidade de armazenamento temporário da informação (um a dois minutos), retida o tempo suficiente para permitir a sua manipulação e tratamento (Larner, 2008, p.9).

prova (Stuss, 2002, p. 211), como tal imbuída numa multiplicidade de tarefas como de controlo inibitório, planeamento, estratégia ou atenção concentrada. Como tal, encontra-se sob a dependência do sistema atencional supervisor (SAS)

Uma disfunção deste sistema não se observaria no dia-a-dia, repleto de situações rotineiras, seria necessária uma situação nova que necessite da activação de sistemas *bottom-up* para que se pudesse evidenciar (Shallice, 1982). A prova Programa de Acção assume essa sensibilidade, na medida em que apresenta uma situação nova ao indivíduo que o obriga a atentar nas características dos objectos, tarefa que os indivíduos com depressão apresentaram dificuldade em realizar. A disfunção do SAS pode condicionar uma distractibilidade e incapacidade para atender num objecto e mover a atenção para outro (i.e. set *shifting*) (Shallice, 1982).

Como tal a memória de trabalho permite a representação cognitiva, em tempo real, necessária à tomada de decisão (Salloway, 2010, p. 114), sendo que o défice neste processo é um dos sintomas que incluem o quadro depressivo.

A memória de trabalho parece ter a capacidade de influenciar a interferência, o que revela a importância de manter presente o objectivo perante uma actividade competitiva (e.g. hábito) (Strauss, 2006, p. 492).

O facto da amostra com depressão apresentar uma resistência à interferência semelhante aos indivíduos saudáveis pode ser indicador de uma maior capacidade de resistência ao stress, no entanto o autor da prova (Golden, 1993) indica que não reflecte directamente o comportamento real do indivíduo, visto que a capacidade de resistência ao stress é uma combinação de múltiplos factores, sendo que este é apenas um deles.

#### ANÁLISE DO PADRÃO EXECUTIVO: QUAL O IMPACTO DOS DÉFICES COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS EM INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO?

O córtex pré-frontal é responsável por funções altamente especializadas como o controlo cognitivo que permite a coordenação de pensamentos e acções em direcção a objectivos (Koechlin, Ody & Kouneiher, 2003). Este conjunto de processos parece actuar de acordo com um modelo hierárquico (Cummings & Miller, 2007, pp. 12-21) que tem início com a iniciativa ou motivação; continuidade com o planeamento ou a recordação da estratégia de acção por mecanismos de *top-down* ou *bottom-up* (i.e. acção

rotineira ou não, respectivamente); programação motora; implementação; monitorização e capacidade de alterar ou adaptar o comportamento devido a contingências externas.

Assim, integrando os dados acerca do funcionamento executivo neste modelo, poder-se-ia tentar caracterizar a o funcionamento executivo na depressão.

A capacidade de iniciativa parece encontrar-se afectada com base no estudo da fluência verbal e nas tarefas de Stroop, o que pode relacionar-se com a dificuldade de *insight* (Miller, 2007, p.17) característica da patologia depressiva (Rolls, 1994).

A dificuldade na tomada de decisão, intrínseca à dificuldade na iniciativa, parece surgir agravada pela incapacidade de manter a informação presente o tempo suficiente para ser tratada (Salloway, 2010).

Os dados sugerem que a população depressiva parece apresentar um funcionamento executivo melhor caracterizado por um padrão impulsivo do que perseverativo. Este tipo de funcionamento pode revelar uma tendência para passar à acção sem a planear ou programar o que pode reduzir a sua eficácia comportamental.

Congruente com este dado, a capacidade de planeamento ou a recordação da estratégia de acção por mecanismos de *top-down* ou *bottom-up* (i.e. acção rotineira ou não, respectivamente) surgem deficitárias, o que indica um défice nesta componente executiva.

A programação motora da acção implica a selecção e implementação, e por isso uma capacidade de inibição mantida. A dificuldade no controlo inibitório inerente ao paradigma *go-no-go* é por isso um indicador de um défice executivo na programação.

A implementação de uma estratégia ou plano depende da capacidade de concentração e da velocidade de processamento (Royall et al., 2002), funções que se verificaram afectadas, pelo que concluí um défice também nesta componente.

A capacidade de abstracção é a função cognitiva superior por excelência no entanto o seu défice não é suficiente para concluir uma disfunção executiva, na medida em que é influenciada pela capacidade de inteligência e variáveis educacionais (Salloway, 2001, p. 134). A abstracção pode ser considerado uma medida da iniciativa e da flexibilidade para alterar o comportamento e monitorizar a sua execução. Como tal, os dados são congruentes em relação a um défice a este nível, sendo que é uma função que parece

capaz de reunir o conjunto dos défices pré-frontais e do quadro sintomático da depressão.

Em suma, a perturbação depressiva parece caracterizar-se por um padrão cognitivo de disfunção nas várias componentes executivas necessárias à motivação, eficácia comportamental, tomada de decisão e dificuldade de concentração, que reúnem os principais sintomas cognitivos considerados no diagnóstico neste quadro (Baldwin & Birtwistle, 2002).

#### SEMIOLOGIA NEUROPSICOLÓGICA

As medidas utilizadas procuraram caracterizar o funcionamento do córtex pré-frontal dorso-lateral (AB 9, 10, 46) e que muitos autores estendem à região do cíngulo anterior (AB24) (e.g. Lacerda et al., 2005).

As medidas com significado clínico retiradas deste estudo localizam-se a várias regiões que constituem o CPF-DL. A perseveração cognitiva, relacionada com o controlo inibitório, tem sido localizada à AB9, a fluência e a estratégia à AB9 e AB46. As AB 9, 10 3 46 do CPF-DL e a sua aferência AB7, localizado na região parietal, encontram-se envolvidas no planeamento da acção (Stuss & Knigh, 2002)

Verifica-se alguma lateralização da processos cognitivos ao hemisfério esquerdo em parte devido ao facto de em 98% dos casos apresentar uma dominância para os processos linguísticos (Kolb & Whishaw, 2003) dos quais dependem grande parte das funções aqui estudadas. Assim embora para a capacidade de fluência, contribuam ambos os hemisférios o esquerdo parece predominar (Miller, 2007, p. 32);

Estudos de neuroimagem indicam ser difícil a verificação de alterações funcionais em pacientes sem uma lesão pré-frontal objectiva, como é o caso da depressão unipolar. Como tal a avaliação neuropsicologia pode constituir uma ferramenta diagnóstica útil para detectar alterações subtis na área do CPF-DL.

## INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Os instrumentos utilizados demonstraram estabilidade nas variáveis género e idade, pelo que estas não parecem influenciar os resultados.

A diferença de género não parece exercer influência na execução no WCST (Strauss, 2006, p. 529), TMT (Strauss, 2006, p. 657) e teste de Stroop (Strauss, 2006, p. 481).

As medidas retiradas parecem manter-se estáveis ao longo do tempo, nomeadamente o WCST (Strauss 2006, p. 529); TBAF (Beato et al., 2007); BADS (Wilson, Alderman, Burgess, Esmlie, & Evans, 1996, p. 16).

O teste tipo Stroop apresenta-se estável na medida de funcionamento frontal, no entanto a medida de interferência apresenta uma maior variância com a idade (Strauss, 2006, p. 481). As duas partes do TMT parece surgir afectadas pela idade no tempo de execução, aparentemente relacionado com o declínio da velocidade de processamento (Backman et al.,). Este tipo de funcionamento parece relacionado com o próprio desenvolvimento do lobo frontal.

O nível de escolaridade parece exercer influência sobre o funcionamento executivo nas várias provas utilizadas, de forma moderada no TBAF (Beato et al., 2007) e no TMT (Strauss, 2006, p. 657); mas modesta no WCST (Strauss 2006, p. 529) e no Stroop (Strauss, 2006, p. 481)

O facto de vários estudos não identificarem diferenças entre a execução de indivíduos com e sem efeito de fármacos (e.g. Airaksinen et al., 2004; Egeland et al., 2005), pode indicar que a acção dos psicofármacos não tem mesmo mecanismo de acção nos sintomas emocionais e cognitivos. Apesar de não ser objectivo deste trabalho a análise dos efeitos da medicação antidepressiva, observou-se que estudos que analisaram o quadro sintomatológico da depressão e verificaram a remissão da sintomatologia emocional após a recuperação do quadro depressivo enquanto os sintomas cognitivos permaneceram (Dotson, Beason-Held, Kraut & Resnick, 2009; Drevets et al., 1997), noutros não houve efeito terapêutico como no caso da depressão resistente a tratamento (Areán et al., 2005); é ainda de considerar que o efeito placebo parece ter vindo a aumentar significativamente (Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002).



Estes dados podem ser considerados na revisão das estratégias terapêuticas, em que o défice cognitivo não seja alvo apenas do tratamento, mas que se considere uma medida válida para a avaliação da eficácia e da remissão da patologia depressiva.

## VI. CONCLUSÕES

Esta dissertação representou um estudo embrionário acerca de um possível padrão cognitivo do tipo executivo na perturbação depressiva. A análise dos dados permitiu a confirmação das hipóteses colocadas, confirmou-se a existência de um défice executivo com uma caracterização específica.

Os dados relacionados com uma menor amplitude do intervalo de confiança nas medidas relacionadas com as componentes executivas de iniciativa (i.e. semelhanças, TBAF), planeamento (i.e. leitura de palavra-cor, TBAF), programação (i.e. séries motoras, TBAF), implementação (i.e. TMT A e programa de acção, BADS) e monitorização do comportamento (i.e. 6 elementos, BADS; instruções conflituosas, TBAF e TMT A) constituem uma amostra representativa da população pelo que se pode rejeitar a hipótese nula com 95% de confiança.

No entanto, não foi possível perceber o padrão perseverativo e de resistência à interferência pelo que seria importante dar continuidade a este estudo com recurso a uma amostra mais ampla, e com a inclusão de variáveis como a idade de início da depressão, anos de evolução ou severidade da patologia (BBG).

Este estudo acarreta, pelo seu desenho experimental, limitações metodológicas e de constructo, pois o facto das teorias da neuropsicologia cognitiva se basearem em modelos lesionais constitui uma limitação à generalização para outras patologias (Miller, 2007, p. 190).

Por outro lado o facto das áreas orbito-frontais contribuírem para o funcionamento executivo (e.g. para os processos de inibição/energização) (Stuss & Benson, 1983) dificulta a dissociação entre os défices, e localizá-los ao CPF-DL. São necessários estudos para esclarecer a origem destas diferenças, por exemplo através da inclusão de um grupo de participantes com lesão frontal dorso-lateral.

Uma limitação inerente à avaliação de uma perturbação com as características psicopatológicas que lhe são inerentes é a de que muitas tarefas neurocognitivas foram

desenvolvidas para eliminar ou diminuir os efeitos da recompensa e reforço do comportamento (Austin, 2001).

Como tal, reforça-se a importância de repetir e dar continuidade a este trabalho com um controlo das variáveis individuais e sócio-económicas; e inclusão de amostras com patologia neurológica com afecção pré-frontal.

## VII. REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association [APA] (2002). *Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais - DSM IV TR* (pp. 345-428). Lisboa: Climepsi.
- Aalto, S., Näätänen, P., Wallius, E., Metsähonkala, L., Stenman, H., Niemi, P. M., et al. (2002). Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: A PET activation study using film stimuli. *NeuroReport*, *13*(1), 67-73.
- Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I., & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: Evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, *34*(01), 83-91.
- Aizenstein, H. J., Butters, M. A., Wu, M., Mazurkewicz, L. M., Stenger, V. A., Gianaros, P. J., et al. (2009). Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: Episodic and persistent phenomena. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(1), 30-42
- American Psychiatric Association [APA] (2000). *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder* (2nd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anderson, V., Jacobs, R., & Anderson, P. J. (2008). *Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective*. New York: Taylor & Francis Group.
- Areán, P. A., Gum, A., McCulloch, C. E., Bostrom, A., Gallagher-Thompson, D., & Thompson, L. (2005). Treatment of depression in low-income older adults. *Psychology and Aging*, *20*(4), 601-609.
- Bae, J. N., MacFall, J. R., Krishnan, K. R. R., Payne, M. E., Steffens, D., C. , & Taylor, W. D. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biological Psychiatry*, *60*(12), 1356-1363.

- Baldo, J. V., Shimamura, A. P., Delis, D. C., Kramer, J., & Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 586-596.
- Baldwin, D. S., & Birtwistle, J. (2002). Causes of depression (cap. 7). In D. S. Baldwin, & J. Birtwistle (Eds.). *An Atlas of depression*. New York: The Parthenon Publishing Group.
- Beato, R. G., Nitrini, R., Formigoni, A. P., & Caramelli, P. (2007). Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia*, 1, 59-65.
- Beauregard, M., Leroux, J.-M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P., et al. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: An fMRI study using an emotional activation paradigm. *NeuroReport*, 9(14), 3253-3258.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 295-307.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., et al. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 36(6), 381-388.
- Boone, K.B., Lesser, I.M., Miller, B.L., Wohl, M., Berman, N., Lee, et al. (1995). Cognitive functioning in older depressed outpatients: relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. *Neuropsychology*, 9, 390-398.
- Botteron, K. N., Raichle, M. E., Drevets, W. C., Heath, A. C., & Todd, R. D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, 51(4), 342-344

- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 115-118.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., et al. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, *51*(4), 273-279.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(06), 547-558.
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., et al. (2004). The Nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, *61*(6), 587-595.
- Castaneda, A. E., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perälä, J., Saarni, S. I., Aalto-Setälä, T., et al. (2008). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, *110*(1), 36-45.
- Cataldo, M. G., Nobile, M., Lorusso, M. L., Battaglia, M., & Molteni, M. (2005). Impulsivity in depressed children and adolescents: A comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Research*, *136*(2), 123-133.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*(2), 201-216.
- Channon, S., & Green, P. S. S. (1999). Executive function in depression: The role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 162-171.
- Coppin, A. K., Shumway-Cook, A., Saczynski, J. S., Patel, K. V., Ble, A., Ferrucci, L., et al. (2006). Association of executive function and performance of dual-task

physical tests among older adults: Analyses from the InChianti study. *Age Ageing*, 35(6), 619-624.

Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., & Everall, I. P. (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cerebral Cortex*, 12(4), 386-394.

Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608-611.

Cramer, D., & Howitt, D. (2004). *The SAGE dictionary of statistics: A practical resource for students in the social sciences*. London: SAGE Publications Inc.

Cui, X., Lyness, J. M., Tu, X., King, D. A., & Caine, E. D. (2007). Does depression precede or follow executive dysfunction? Outcomes in older primary care patients. *The American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1221-1228.

Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 50(8), 873-880.

Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2007). Conceptual and Clinical Aspects of the Frontal Lobes. In B. L. Miller, & J. L. Cummings. *The human frontal lobes: Functions and disorders* (2nd ed.; pp.12-21). New York: The Guilford Press.

Cunha, P. J., Nicastrì, S., de Andrade, A. G., & Bolla, K. I. (2010). The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addictive Behaviors*, 35(10), 875-881.

Degl'Innocenti, A., & Bäckman, L. (1999). Source memory in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 54(1), 205-209.

- Degl'Innocenti, A., & Bäckman, L. (1999). Source memory in major depression. *Journal of Affective Disorders, 54*(1), 205-209.
- Dehaene, S., & Changeux, J.-P. (1991). The Wisconsin Card Sorting Test: Theoretical analysis and modeling in a neuronal network. *Cerebral Cortex, 1*(1), 62-79.
- Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg, & J. Grafman (Eds.). *The frontal lobes: Development, function, and pathology* (pp.128-162). New York: Cambridge University Press.
- Derogatis, L. R., & Melisaratos, N. (1983). The brief symptom inventory: An introductory report. *Psychological Medicine, 13*, 595-605.
- Dotson, V. M., Beason-Held, L., Kraut, M. A., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal study of chronic depressive symptoms and regional cerebral blood flow in older men and women. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*(8), 809-819.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., et al. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature, 386*, 824-827.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., et al. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature, 386*, 824-827.
- Drevets, W., Videen, T., Price, J., Preskorn, S., Carmichael, S., & Raichle, M. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience, 12*(9), 3628-3641.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology, 55*(11), 1621-1626.
- Duman, R. S., Malberg, J., Nakagawa, S., & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry, 48*(8), 732-739.

- Egeland, J., Lund, A., Landrø, N. I., Rund, B. R., Sundet, K., Asbjørnsen, A., et al. (2005). Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(6), 434-441.
- Egeland, J., Rund, B. R., Sundet, K., Landrø, N. I., Asbjørnsen, A., Lund, A., et al. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *108*(4), 276-284.
- Elderkin-Thompson, V., Helleman, G., Pham, D., & Kumar, A. (2009). Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(5), 459-468.
- Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2007). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*, 261-270.
- Ellwart, T., Rinck, M., & Becker, E. S. (2003). Selective memory and memory deficits in depressed inpatients. *Depression and Anxiety*, *17*(4), 197-206.
- Farrin, L., Hull, L., Unwin, C., Wykes, T., & David, A. (2003). Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *15*(1), 98-104.
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain*, *126*(8), 1830-1837.
- Germain, A., Nofzinger, E. A., Kupfer, D. J., & Buysse, D. J. (2004). Neurobiology of Non-REM sleep in depression: Further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. *American Journal of Psychiatry*, *161*(10), 1856-1863.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., & Kenealy, L. E. (2008). Assessment of behavioral aspects of executive function. In V. Anderson, R. Jacobs, & P. J. Anderson (Eds.).



*Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective* (pp. 179-202).  
New York: Taylor & Francis Group.

Golden, C. J. (1993). *Stroop: Test de colores y palabras*. Madrid: TEA Ediciones.

Golden, C. J., Espe-Pfeifer, P., & Wachsler-Felder, J. (2002). *Neuropsychological interpretation of objective psychological tests*. London: Kluwer Academic Publishers.

Goldman-Rakic, P. S., & Leung, H.-C. (2002). Functional architecture of the dorsolateral prefrontal cortex in monkeys and humans. In D. T. Stuss, & R. T. Knight (Eds.). *Principles of frontal lobe function* (51-84). New York: Oxford University Press.

Goldstein, G. (2004). Abstract reasoning and problem solving in adults. In G. Goldstein & Beers, S. R. (Eds.). *Intellectual and neuropsychological assessment* (Vol. I; pp. 193-308). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Goldstein, G., & Beers, S. R. (2004). *Intellectual and neuropsychological assessment* (Vol. I). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50(1), 35-43.

Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50(1), 35-43.

Gualtieri, C. T., Johnson, L. G., & Benedict, K. B. (2006). Neurocognition in depression: Patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(2), 217-225.

- Guerreiro, M. (1998). Contributo da neuropsicologia para o estudo das demências. Dissertação de Doutoramento não publicada, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal.
- Harris, P. (2008). *Designing and reporting experiments in psychology* (3rd ed.). New York: Open University Press.
- Harris, P. (2008). *Designing and reporting experiments in psychology* (3rd ed.; pp. 30-47). New York: Open University Press.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin: Manual* (M. V. d. I. C. López, Trans.). Madrid: TEA Ediciones.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A Meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 18(2), 284-295.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A.-C., & Fallgatter, A. J. (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(2), 170-175.
- Hill, S. K., Keshavan, M. S., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2004). Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. *The American Journal of Psychiatry*, 161(6), 996-1003.
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., et al. (2009). Cognitive impairment in major depression: Association with salivary cortisol. *Biological Psychiatry*, 66(9), 879-885.
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N. I., et al. (2003). Attentional and executive dysfunctions in schizophrenia and depression: evidence from dichotic listening performance. *Biological Psychiatry*, 53(7), 609-616.

- Ilsley, J. E., Moffoot, A. P. R., & O'Carroll, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35(1-2), 1-9.
- Ilsley, J. E., Moffoot, A. P. R., & O'Carroll, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35(1-2), 1-9.
- Kennedy, S. H., Evans, K. R., Kruger, S., Mayberg, H. S., Meyer, J. H., McCann, S., et al. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 899-905.
- Koechlin, E., Ody, C. I., & Kouneiher, F. d. r. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302(5648), 1181-1185.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2003). Organization of the nervous system. In B. Kolb & I. Q. Wishaw (Eds.). *Fundamentals of human neuropsychology* (5th ed., pp. 46-73). New York: W. H. Freeman.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2003). The frontal lobes. In B. Kolb & I. Q. Wishaw (Eds.). *Fundamentals of human neuropsychology* (5th ed., pp. 391-425). New York: W. H. Freeman.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2003). The frontal lobes. In B. Kolb, & I. Q. Wishaw (Eds.). *Fundamentals of human neuropsychology* (5th ed., pp. ). New York: W. H. Freeman.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2003). Variations in cerebral asymetry. In B. Kolb & I. Q. Wishaw (Eds.). *Fundamentals of human neuropsychology* (5th ed., pp. 282-317). New York: W. H. Freeman.
- Lacerda, A. L. T., Brambilla, P., Sassi, R. B., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., et al. (2005). Anatomical MRI study of corpus callosum in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 39(4), 347-354.

- Lemogne, C., Piolino, P., Friszer, S., Claret, A., Girault, N., Jouvent, R., et al. (2006). Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, auto-noetic consciousness, and self-perspective. *Consciousness and Cognition*, *15*(2), 258-268.
- Liotti, M., Mayberg, H. S., McGinnis, S., Brannan, S. L., & Jerabek, P. (2002). Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, *159*(11), 1830-1840.
- MacFall, J. R., Payne, M. E., Provenzale, J. E., & Krishnan, K. R. R. (2001). Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biological Psychiatry*, *49*(9), 803-806.
- Marek, G., & Duman, R. S. (2002). Neural circuitry and signaling in depression. In G. B. Kaplan, & R. P. Hammer. *Brain circuitry and signaling in psychiatry: Basic science and clinical implications* (Vol. 61; pp. 153-178). Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Margolin, D. I. (1992). Clinical cognitive neuropsychology: An emerging speciality. In D. I. Margolin (Ed.). *Cognitive neuropsychology in clinical practice* (pp.9-17). New York: Oxford University Press.
- Marquand, A. F., Mourão-Miranda, J., Brammer, M. J., Cleare, A. J., & Fu, C. (2008). Neuroanatomy of verbal working memory as a diagnostic biomarker for depression. *Neuroreport*, *19*(15), 1507-1511.
- Matsui, H., Udaka, F., Miyoshi, T., Hara, N., Tamura, A., Oda, M., et al. (2006). Frontal Assessment Battery and brain perfusion image in Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *19*(1), 41-45.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(5), 675-682.

- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9-34.
- Merriam, E. P., Thase, M. E., Haas, G. L., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *The American Journal of Psychiatry*, 156(5), 780-782.
- Meyer-Lindenberg, A., & Berman, K. F. (2001). The frontal lobes and schizophrenia. In S. P. Salloway, P.F. Malloy, & J.D. Duffy (Eds). *The Frontal lobes and neuropsychiatric illness* (pp. 187-198). Washington D. C.: American Psychiatric Publishing.
- Miguel, F. K. (2005). Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. *Avaliação Psicológica*, 4(2), 203-204.
- Morgan, A. B., & Lilienfeld, S. O. (2000). A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clinical Psychology Review*, 20(1), 113-156.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), 851-858.
- Muñoz-Céspedes, J. M., & Tirapu-Ustárroz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38(07), 656-663.
- Murthy, R. S., Bertolote, J. M., Epping-Jordann, J., Funk, M., Prentice, T., Saraceno, B., et al. (2002). *Relatório Mundial da Saúde: Saúde mental - nova concepção, nova esperança*. Lisboa: Climepsi.
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Nabatame, H., & Matsuda, M. (2005). The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(2), 169-175.

- Potenza, M. N., Leung, H.-C., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., et al. (2003). An fMRI stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1990-1994.
- Reitan, R.M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Roiser, J. P., Rubinsztein, J. S., & Sahakian, B. J. (2009). Neuropsychology of affective disorders. *Psychiatry*, *8*(3), 91-96.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 284-294.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., et al. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(4), 377-405.
- Sair, H. I., Welsh-Bohmer, K. A., Wagner, H. R., & Steffens, D. C. (2006). Ascending digits task as a measure of executive function in geriatric depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *18*(1), 117-120.
- Schroeter, M. L., Zysset, S., Wahl, M., & von Cramon, D. Y. (2004). Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development--an event-related fNIRS study. *NeuroImage*, *23*(4), 1317-1325.
- Sheline, Y. I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*, *54*(3), 338-352.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., et al. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*, *60*, 58–65.

- Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal Assessment Battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61(7), 1104-1107.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63(3), 289-298.
- Stuss, D. T., & Knight, R. T. (2002). *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press.
- Tavares, J. V. T., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, 62(8), 917-924.
- Taylor, W. D., Steffens, D. C., McQuoid, D. R., Payne, M. E., Lee, S.-H., Lai, T.-J., et al. (2003). Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biological Psychiatry*, 53(2), 144-149.
- Teasdale, J. D., Howard, R. J., Cox, S. G., Ha, Y., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., et al. (1999). Functional MRI Study of the cognitive generation of affect. *The American Journal of Psychiatry*, 156(2), 209-215.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647– 654.
- Tsourtos, G., Thompson, J. C., & Stough, C. K. (2002). Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 32, 259-265.

- Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., & Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression. *Journal of the American Medical Association*, 287(14), 1840-1847.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Esmie, H., & Evans, J.J. (1996). *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome*. Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Wilson, R. S., Mendes de Leon, C. F., Bennett, D. A., Bienias, J. L., & Evans, D. A. (2004). Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(1), 126-129.
- Wu, J., Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Tang, C., Cadwell, S., Wiegand, M., et al. (1999). Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 156(8), 1149-1158.
- Yudofsky, S. C., & Kim, H. F. (2002). *Neuropsychiatric assessment* (1st ed. Vol. 23, n°2). Arlington: American Psychiatric Publishing.



## ANEXOS

### ANEXO A: PROTOCOLO DE RECOLHA DE INFORMAÇÃO PARA SELECÇÃO E CONTROLO

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: M  F

Profissão: \_\_\_\_\_

Nível de Escolaridade: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA PSIQUIÁTRICA

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Idade de Início da Perturbação Afectiva: \_\_\_\_\_

Fase da perturbação: \_\_\_\_\_

Medicação:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Comorbilidades psiquiátricas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA NEUROLÓGICA

##### Lesões Neurológicas:

Epilepsia  Infecção SNC  AVC

TCE  Tumor SNC  Outra

Qual? \_\_\_\_\_

Outras condições médicas de relevo (hospitalizações, cirurgias, medicação, abuso de substâncias):

\_\_\_\_\_



## ANEXO C: INQUÉRITO COMISSÃO ÉTICA

### Formulário para Ensaios Clínicos / Investigação Científica

#### IDENTIFICAÇÃO DO PROJECTO

**Nome do Investigador Principal:** Susana Duarte Oliveira

**Título do projecto (de estudo, investigação, etc):** Funcionamento cognitivo nas perturbações depressivas: Estudo neuropsicológico da disfunção pré-frontal

**Existem outros centros, nacionais ou não, onde a mesma investigação será feita?** Sim

Não

**Em caso afirmativo indique-os**

---

**Descreva sucintamente os objectivos da investigação:** O objectivo principal deste estudo é caracterizar os défices cognitivos associados a uma região cerebral específica, o córtex pré-frontal, nas perturbações depressivas, e verificar em que medida são influenciados pelas variáveis demográficas dos indivíduos.

**A investigação proposta envolve:**

**Exames complementares – indique o tipo, frequência e quantidade de amostra.**

**Especifique se estes exames são feitos especialmente para esta investigação ou se seriam executados no âmbito dos cuidados médicos habituais a prestar aos doentes:**

A amostra deste estudo será de um total de 70 indivíduos. O Grupo Experimental será constituído por 35 utentes diagnosticados com perturbação depressiva da Unidade de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospital Alto Ave, e o Grupo de Controle por 35 indivíduos sem história de psicopatologia ou lesão neurológica.

O estudo será realizado em dois momentos, um primeiro momento em que se realizará uma entrevista semi-estruturada para caracterização da amostra e para aplicação de critérios de inclusão/ exclusão. Para este efeito será aplicado um teste de avaliação do estado cognitivo geral, o *Mini Mental State Examination*. Caso os indivíduos preencham os critérios de inclusão será realizada a aplicação de uma bateria de testes neuropsicológicos seleccionada para o efeito. Esta avaliação será incluída no processo de acompanhamento psicológico habitual do doente.

**Questionários:**

**A quem são feitos?** O questionário será aplicado ao utente da Unidade de Psiquiatria e Saúde Mental.

**Como será feita a confidencialidade?** No primeiro momento da avaliação será dado um código de identificação a cada utente pelo que o seu nome, ou qualquer dado que o identifique, não constará em nenhum documento do estudo.

## ENSAIOS CLÍNICOS DE NOVOS FÁRMACOS

Tipo de ensaio:

Fase III  Fase IV  Marketing

Tipo de fármaco:

Nome(s) genérico(s)

---

Grupo farmacológico ou terapêutico

---

Aprovação pela Comissão Técnica de Novos Medicamentos (D.G.A.F.)

Fármaco: Aprovado  Não aprovado

Forma Medicamentosa: Aprovada  Não aprovada

Indicação terapêutica contemplada na investigação: Aprovada  Não aprovada

Posologia contemplada na investigação: Aprovada  Não aprovada

Via de administração contemplada na investigação: Aprovada  Não aprovada

Tipo de Ensaio:

Comparação com placebo

Comparação com fármaco padrão

Ensaio com dupla ocultação

Ensaio aberto

Outro tipo  
(especifique) \_\_\_\_\_

---

(NOTAS: 1. No caso de medicamentos já aprovados pela CTNM junte a bula oficial do produto comercializado.

2. No caso de medicamentos ainda não aprovados pela CTNM, junte documento do fabricante certificando a segurança do produto onde conste a posologia e vias de administração recomendadas, bem como as indicações terapêuticas.

## **JUSTIFICAÇÃO CIÊNTÍFICA DA INVESTIGAÇÃO**

**Descreva sucintamente os fundamentos científicos da investigação. Indique em particular:**

**Se a investigação já foi feita anteriormente com seres humanos, qual o motivo que justifica o sua repetição.**

**No caso da investigação nunca ter sido realizada em seres humanos, se o problema foi devidamente estudado a nível experimental de modo a otimizar os aspectos analíticos e técnicos e avaliar os possíveis efeitos adversos.**

A avaliação do funcionamento cognitivo pré-frontal nos doentes diagnosticados com perturbação depressiva tem sido realizada desde que se confirmou a existência de uma hipofrontalidade em estudos de PET. No entanto há várias inconsistências na caracterização dos défices cognitivos associados a esta área. Assim, seleccionou-se uma bateria que pretende avaliar as principais funções pré-frontais, nomeadamente as funções executivas, a capacidade de raciocínio, velocidade de processamento cognitivo e função psicomotora nesta população.

## **DOENTES ABRANGIDOS NA INVESTIGAÇÃO**

**Número:** 35

**As mulheres grávidas são excluídas?** Sim  Não

**Indique como se processará o recrutamento dos doentes:** A selecção dos doentes para este estudo será realizada com recurso à aplicação de uma entre semi-directiva breve, desenvolvida para este efeito.

## **CONTROLES**

**Número:** 35

**Indique como serão escolhidos:** Os indivíduos que constituíram a amostra do Grupo de Controle serão seleccionados no Instituto Português do Sangue, sendo que os critérios de exclusão no grupo exclusão consistem na (a) existência de história de psicopatologia, (b) lesões neurológicas, (c) demências, (d) história de abuso de substâncias ou (e) existência de défices cognitivos, aferidos com recurso ao *Mini Mental State Examination* (Folstein *et al.*, 1975).

**ENUMERAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS, EXAMES OU SUBSTÂNCIAS QUE IRÃO SER ADMINISTRADAS AOS DOENTES (dietas especiais, medicamentos, radiosótopos, etc.)**

Será aplicada uma bateria de testes neuropsicológicos tipo papel e lápis, com recurso à linguagem e à manipulação de materiais, não incluindo por isso procedimentos invasivos.

O objectivo da sua aplicação será aferir o funcionamento cognitivo dos doentes que inclui o *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*, subprovas do *Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS)*, *Trail Making Test*, teste Stroop e Teste Breve de Avaliação Frontal.

**RISCO/BENEFÍCIO**

**a) Que riscos ou incómodos podem ser causados aos doentes pelo estudo?**

Este estudo não implica qualquer risco para o doente. Espera-se que o incómodo não seja significativo na medida em que as provas aplicadas implicam actividades simples e motivantes, a acrescentar que o desenho experimental foi desenvolvido para provocar o mínimo de efeito de cansaço no indivíduo.

**b) Que benefícios imediatos poderão advir para os doentes pela sua anuência em participar no estudo?**

Os benefícios que o doente poderá ter com a realização deste estudo começam na fase de selecção em que é realizado um rastreio cognitivo, pelo que se poderão detectar défices cognitivos numa fase precoce do seu desenvolvimento. A avaliação principal do estudo permite caracterizar o défice cognitivo do doente, e caso se verifiquem existir dificuldades capazes de afectar o funcionamento diário do indivíduo no seu dia-a-dia, o doente será sinalizado e indicado para a terapêutica adequada, farmacológica e/ou psicológica.

**c) Considera que os meios utilizados no estudo podem violar a privacidade do doente?**

Sim  Não

Em caso afirmativo, indique que medidas serão tomadas para assegurar a confidencialidade

---

---

d) Os doentes que não aceitarem participar no estudo ficarão, por esse facto, prejudicados em termos de assistência médica, relativamente aos participantes? Sim  Não

**CONSENTIMENTO**

a) Que tipo de consentimento se irá obter dos doentes:

Expresso  Por escrito  Nota: Descreva o esclarecimento que irá ser dado ao doente (ou seu representante legal)

(Consentimento informado em anexo.)

(Se o consentimento é por escrito junte uma cópia do impresso a ser assinado pelo doente para esse fim)

**b) A investigação ou estudo envolve:**

Menores Sim  Não

Inimputáveis Sim  Não

Em caso afirmativo que medidas estão previstas para respeitar os seus direitos?

---

**RELATIVAMENTE AO ESTUDO:**

a) Data prevista do início: 8 / 03 / 2010

Data prevista da conclusão: 24 / 05 / 2010

**b) Pagamento aos doentes**

Pela participação no estudo Sim  Não

Pelas deslocações Sim  Não

Pelas faltas ao serviço Sim  Não

Por danos resultantes da sua participação no estudo Sim  Não

Em caso afirmativo especifique a entidade que assume a responsabilidade das indemnizações: \_\_\_\_\_

Outros pagamentos (especifique)

---

---

**c) Do estudo resultarão benefícios, financeiros ou outros, para o investigador e/ou instituição?**

**Especifique em caso afirmativo.**

Deste estudo não resultará qualquer benefício financeiro ou outro para o investigador ou instituição.

**d) Os dados obtidos constituirão propriedade exclusiva da companhia farmacêutica ou outra entidade?**

Sim  Não

#### **TERMO DE RESPONSABILIDADE**

**Data do pedido de aprovação:** 03 /03 / 2010

Eu abaixo assinado, Susana Duarte Oliveira,

na qualidade de investigador principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia II e da Organização Mundial de Saúde, no que se refere à experimentação que envolva seres humanos.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Psicóloga Clínica

Mestranda em Neuropsicologia Clínica



## ANEXO D: CONSENTIMENTO INFORMADO

# DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial  
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

**Designação do Estudo:** Funcionamento cognitivo nas perturbações depressivas - Estudo neuropsicológico da disfunção pré-frontal

**Por favor, leia com atenção todo o conteúdo deste documento. Não hesite em solicitar mais informações se não estiver completamente esclarecido. Se estiver de acordo com a proposta que lhe é feita, então assine este documento.**

---

Susana Oliveira, Psicóloga Clínica, está a realizar um trabalho de investigação intitulado “Funcionamento cognitivo nas perturbações depressivas: Estudo neuropsicológico da disfunção pré-frontal”, sob orientação do Prof. Doutor Luís Monteiro (Psicólogo Clínico). O referido trabalho tem por objectivo conhecer as dificuldades cognitivas associadas às perturbações depressivas

O conhecimento acerca dos sintomas cognitivos pode permitir uma intervenção mais atempada nas dificuldades sentidas pelo doente no seu dia-a-dia e uma melhor selecção das estratégias terapêuticas utilizadas. Mais se informa que a CONFIDENCIALIDADE está garantida.

---

Compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, da investigação que se tenciona realizar, para a qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação que me foi prestada versou os objectivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que se recusar não haverá qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para reflectir sobre esta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, decido livremente aceitar participar neste projecto de investigação, tal como me foi apresentado pelo investigador(a).

Localidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 20\_\_\_\_

**Assinatura do(a) participante:** \_\_\_\_\_

**ANEXO E: TABELA RESUMO GLOBAL DOS RESULTADOS DOS GE vs. GC, EM CADA UMA DAS MEDIDAS, EM QUE SE IDENTIFICA A MÉDIA, O DESVIO PADRÃO, O VALOR DE T, GRAU DE LIBERDADE E O NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA, NO TESTE T PARA AMOSTRAS INDEPENDENTES**

(WCST E = número total de erros no WCST; WCST EP = erros perseverativos no WCST; BADS PA = sub-prova Programa de Acção do BADS; BADS PA t = tempo de realização da subprova Programa de Acção do BADS; BADS PC = sub-prova Procura da Chave do BADS; BADS PC t = tempo de realização da sub-prova Procura da Chave do BADS; BADS ZOO = sub-prova Mapa do Zoológico do BADS; BADS ZOO t = tempo de realização da sub-prova Mapa do Zoológico do BADS; BADS 6EI = sub-prova 6 Elementos do BADS; Stroop PC = lâmina palavras-cores no teste Stroop; Stroop I = valor da Interferência no teste Stroop; TMT A = resultado do tempo de realização na parte A do TMT ; TMT B = resultado do tempo de realização na parte B do TMT; TBAF Sm\_e = erros na sub-prova de semelhanças do TBAF; TBAF fl= n° de palavras na sub-prova de fluência do TBAF; TBAF SM-e = erros na sub-prova de séries motoras do TBAF; TBAF Cf-e = erros na sub-prova de instruções conflituosas do TBAF; TBAF G-G-e = erros na sub-prova de Go-no-Go do TBAF.)

Medidas	Média		Desvio padrão		t	Gl	P
	GE	GC	GE	GC			
WCST e	66,17	42,80	20,320	24,553	4,016	56,040	0,000
WCST ep	28,37	20,80	12,053	16,994	1,989	52,285	0,052
BADS PA	3,50	4,60	1,358	0,724	-3,914	44,248	0,000
BADS PA t	233,30	118,70	143,016	108,848	3,492	54,156	0,001
BADS PC	6,80	8,83	3,022	3,475	-2,418	58	0,019
BADS PC t	86,03	67,40	62,846	68,773	1,095	57,535	0,278
BADS Zoo	6,43	10,07	3,901	3,237	-3,926	58	0,000
BADS Zoo t	366,87	242,23	174,727	169,014	2,808	57,936	0,007
BADS 6E	3,63	4,93	1,474	1,388	-3,517	58	0,001
Stroop PC	23,97	39,47	8,931	9,641	-6,460	58	0,000
Stroop I	-2,2363	1,4537	8,65174	7,68813	-1,746	57,210	0,086
TMT A	38,57	17,80	17,820	8,376	5,776	41,219	0,000
TMT B	115,83	35,57	81,002	18,639	5,256	32,063	0,000

---

TBAF Sm_e	1,57	0,67	0,728	0,661	5,014	58	0,000
TBAF FI	7,57	13,30	3,980	4,886	-4,983	55,721	0,000
TBAF SM_e	0,87	0,10	1,717	0,305	2,408	30,830	0,022
TBAF Cf_e	1,70	0,57	2,667	0,817	2,225	34,397	0,033
TBF G-G_e	4,20	1,53	3,845	2,897	3,034	53,903	0,004

---

**ANEXO E: FUNCIONAMENTO COGNITIVO NAS PERTURBAÇÕES DEPRESSIVAS: ESTUDO  
NEUROPSICOLÓGICO DA DISFUNÇÃO PRÉ-FRONTAL - ARTIGO**

**Funcionamento Cognitivo nas Perturbações Depressivas:  
Estudo Neuropsicológico da Disfunção Pré-frontal**

Susana Duarte Oliveira

**Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte / UnIPSa**

**Departamento de Psicologia**

## Resumo

Tendo por dados acerca das alterações neuro-funcionais no CPF-DL em quadros de depressão unipolar, este estudo procurou perceber se lhe corresponde um défice no funcionamento executivo. Para responder a esta hipótese comparou-se a execução de uma amostra indivíduos com diagnóstico de depressão (n=30) com uma amostra saudável. Utilizaram-se dois instrumentos como medida do funcionamento executivo, o *Wisconsin Card Sorting Test*, *Trail Making Test* e *Trail Making Test*. Os resultados demonstraram que a patologia depressiva apresenta um padrão de funcionamento executivo caracterizado por uma dificuldade de planeamento, implementação e monitorização do comportamento com ausência de perseveração cognitiva. Estes resultados permitem concluir a existência de uma disfunção do FE, que pode sugerir uma afecção do CPF-DL.

Palavras-Chave: depressão, funcionamento executivo, córtex pré-frontal dorso-lateral, avaliação neuropsicológica, planeamento

## Abstract

The aim of the present study was to examine the cognitive functioning specific of the clinic semiology of unipolar depression. In order to answer this hypothesis we sought to compare the executive functioning of thirty subjects with diagnosed depression to thirty matched healthy controls. We've selected standard neuropsychological tests with proved sensitivity to the ECF, naming the Wisconsin Card Sorting Test and the Trail Making Test. The findings provided neuropsychological evidence of a deficit in the main functions assessed, which may reflect a pattern of executive functioning characterized by a deficit in planning, implementing and monitorizing behavior, along with no perseveration. This data allows to conclude de existence a dysexecutive functioning which may suggest an affection of the DL-PFC.

Keywords: depression, executive control function, dorsolateral prefrontal cortex, neuropsychological testing

## Introdução

As perturbações de humor encontram-se entre as perturbações psiquiátricas mais comuns em todo o mundo, sendo que a sua prevalência estimada é relativamente consistente nos países ocidentais (Castaneda et al., 2008). Aproximadamente, 15% da população geral apresenta queixas de sintomatologia depressiva, sendo que 10% dos cuidados de saúde primários se devem a algum tipo de perturbação depressiva (Baldwin & Birtwistle, 2002).

Em 2002, a Organização Mundial de Saúde (Murthy, *et al.*, 2002) indicou que a depressão constituiu 4,5% do total de doenças que afectam e incapacitam os indivíduos. Moussavi e colegas (2007), concluíram que esta perturbação se encontra mais associada a um declínio da saúde geral do que a doenças como a asma, angina, artrite ou diabetes, como tal defendem que estudar e intervir neste quadro é “uma prioridade de saúde pública”.

A perturbação tem como sintomas-chave, além do humor deprimido, a diminuição da energia e a anedonia (Baldwin & Birtwistle, 2002), as perturbações do sono e da alimentação, dificuldade de pensamento, de concentração e da tomada de decisões (APA, 2000). Desta forma, Roiser (2009) chama a atenção para a importância dos aspectos cognitivos na patologia depressiva, em particular para o papel das funções executivas na dinâmica cerebral da depressão, nomeadamente do CPF-DL.

A hipoactivação e hipometabolismo inerentes a esta região (e.g. Aalto et al., 2002; Biver et al., 1994; Courtney et al., 1997; Cummings, 1993; Germain, Nofzinger, Kupfer & Buysse, 2004) há muito que têm sido identificadas nos quadros depressivos no entanto a caracterização funcional que reflecte esta activação não é consensual



(Paelecke-Habermann et al., 2005; Schillerstrom, 2002; para uma revisão ver McClintock, Husain, Greer & Cullum, 2010).

As alterações frontais têm sido identificadas em indivíduos jovens (Hill et al., 2004), como tal, espera-se que a depressão tenha um maior impacto social e laboral quando surge em idades jovens (Kim-Cohen et al., 2003), como o facto de pode duplicar o risco de futuro abuso ou dependência de substâncias (Chilcoat and Breslau, 1998) e, se concomitante com o início da parentalidade triplica-se o risco de desenvolvimento de uma perturbação de ansiedade, depressão major ou dependência de substâncias (Weissman et al., 2006), factos que atribuem a importância de uma intervenção precoce.

Os sintomas comuns de alterações no funcionamento do circuito dorso-lateral relacionam-se primordialmente com as funções executivas, que vários estudos têm correlacionado com a depressão (e.g. Airaksinen et al., 2004; Merriam et al., 1999). A disfunção executiva parece surgir a nível do planeamento da acção (Tavares et al., 2007) e no delinear de estratégias de acção e flexibilidade cognitiva (Airaksinen et al., 2004), na formação de conceitos e iniciativa, atenção e memória de trabalho (Tavares et al., 2007). Tekin et al., (2002), identificam outros sintomas associados à disfunção dorso-lateral, como a dificuldade de raciocínio e do pensamento concreto e perseverativo.

Assim, apesar da maioria dos estudos, tanto imagiológicos como neuropsicológicos, confirmarem a existência de um défice localizado ao lobo frontal têm surgido inconsistências na caracterização da disfunção cognitiva daí decorrente, o que deixa espaço para a dúvida acerca da expressão dos mesmos no funcionamento das perturbações depressivas.

Este trabalho pretende assim contribuir para o aprofundar do conhecimento acerca da sintomatologia cognitiva partindo da hipótese da existência de uma disfunção pré-frontal inerente às perturbações afectivas. Pretende avaliar-se um vasto conjunto de funções pré-frontais com ênfase nas funções executivas, capacidade de raciocínio, fluência verbal, velocidade de processamento da informação e funcionamento psicomotor.

## Método

### *Participantes*

A amostra utilizada consistiu em 30 indivíduos com diagnóstico de depressão unipolar, sem história de patologia neurológica com idade entre os 22 e os 54 anos (média=36), medicados com moduladores da acção serotoninérgica. Seleccionou-se um grupo controle sem história de psicopatologia, de sintomas neurológicos ou patologias com acção conhecida sobre o sistema nervoso. Conseguiu-se a homogeneidade das amostras com base nas seguintes variáveis demográficas: género, idade e nível de escolaridade. Utilizou-se o MMSE e o Inventário de Sintomas psicopatológicos como medidas de selecção e controlo, sendo que se excluíram do GC os participantes com evidência de disfunção cognitiva geral ou presença de psicopatologia.

### *Materiais*

Utilizaram-se provas de avaliação neuropsicológica sensíveis ao funcionamento executivo das quais se retiraram medidas que se usaram para caracterizar o funcionamento executivo.

O WCST concebido para avaliação da disfunção pré-frontal e comumente utilizado em estudos cognitivos da depressão (e.g. Degl'Innocent et al., 1998; Hugdahl et al., 2003; Merriam et al., 1999) demonstrou-se sensível perante disfunções específicas do córtex pré-frontal dorso-lateral (Channon, 1999; Lezak et al., 2004; Stuss et al., 2000). Deste instrumento retirou-se o número de erros total como medida da capacidade de monitorização e o número de erros perseverativos como medida da perseveração cognitiva.

O TMT, um dos instrumentos mais comumente utilizados para aferição do funcionamento frontal, tem sido descrito como sensível a disfunção executiva em pacientes com depressão (Airaksinen et al., 2004). Divide-se em duas partes, a parte A pretende avaliar a capacidade de atenção visuo-espacial e velocidade de processamento; e a Parte B que avalia a flexibilidade mental, *shift* atencional e estratégia (Airaksinen et al., 2004; Coppin et al., 2006; McClintock et al., 2010; Rowe et al., 2001). As medidas daqui retiradas consistiram no tempo de execução que procurou reflectir o funcionamento cognitivo do indivíduo em cada uma das partes.

## Resultados

Na execução do WCST o grupo com diagnóstico de depressão apresentou um maior número de erros totais ( $M=66.17$ ,  $d.p.=2.753$ ) em relação à amostra sem psicopatologia ( $M=42.80$ ;  $d.p.=24.553$ ), com uma diferença estatisticamente significativa ( $t(4,016)=$ ;  $g.l.=56.040$ ;  $p=.000$ ). O número de erros perseverativos não difere de forma significativa ( $t=1.989$ ;  $g.l.=52.285$ ;  $p=.052$ ) do GC ( $M=20.80$ ;  $d.p.=16.994$ ), o que não permite a conclusão acerca da existência de um padrão perseverativo.

No TMT a média do tempo de execução do GE nas partes A (M=38.57; d.p.17.820) e B (M=115.83; d.p.=81.002) da prova foi superior à do GC (parte A: M=17.80; d.p.=8.376; parte B: M=35.57;d.p.=18.639) de forma estatisticamente significativa ( $t=5.776$ ; g.l.=41.219;  $p=.000$ ). No entanto a média da execução do GE na parte B apresenta um intervalo de confiança de 95% (IC) demasiado amplo o que pode revelar uma pouca representatividade destes resultados e impedir a sua generalização para a população em geral. Facto que não se verifica na execução deste grupo na parte A e no GC em ambas as partes, como verificado pelo gráfico na figura 4.

### Discussão

O paradigma experimental utilizado permitiu identificar diferenças no funcionamento executivo entre os dois grupos. Assim, o grupo de pacientes com depressão apresentou maior dificuldade em tarefas atencionais, executivas e na velocidade de processamento.

As medidas retiradas permitiram uma caracterização do FE que apresentou défices a nível da flexibilidade cognitiva e na capacidade de elaborar estratégias de acção (i.e. TMT B). Verificou-se uma afecção tanto da atenção concentrada, como no *shifting* atencional (i.e. TMT). A execução no TMT reflectiu ainda uma lentificação da velocidade de processamento cognitivo.

Ao contrário destas medidas executivas em que se verificou uma clara disfunção, além dos resultados do WCST não revelarem o padrão perseverativo que se esperava observar.

A perseveração consiste numa disfunção do sistema executivo central (Anderson, 2008, p.11) que, pela incapacidade de alternar a atenção (i.e. *shifting* atencional), permite um conjunto de respostas rígidas a situações que necessitem de flexibilidade mental. No

entanto, dado que a capacidade de *shift* atencional se encontra afectada, é pouco provável que não exista alguma rigidez comportamental. Assim, é possível considerar a existência de um padrão perseverativo discreto, ou pelo menos não tão exuberante como o observado em quadros de lesão pré-frontal.

O córtex pré-frontal é responsável por funções altamente especializadas como o controlo cognitivo que permite a coordenação de pensamentos e acções em direcção a objectivos (Koechlin, Ody & Kouneiher, 2003). Este conjunto de processos parece actuar de acordo com um modelo hierárquico (Cummings & Miller, 2007, pp. 12-21) que tem início com a iniciativa ou motivação; continuidade com o planeamento ou a recordação da estratégia de acção por mecanismos de *top-down* ou *bottom-up* (i.e. acção rotineira ou não, respectivamente); programação motora; implementação; monitorização e capacidade de alterar ou adaptar o comportamento devido a contingências externas.

Assim, é possível concluir, com base nas características do funcionamento executivo retiradas da análise dos instrumentos utilizados, que a patologia depressiva afecta o planeamento, implementação e monitorização da acção.

Este estudo possui algumas limitações metodológicas e de constructo, pois o facto das teorias da neuropsicologia cognitiva se basearem em modelos lesionais constitui uma limitação à generalização para outras patologias (Miller, 2007, p. 190).

No entanto, estas limitações podem ser colmatadas pela realização de estudos que dêem continuidade a este trabalho com um controlo das variáveis individuais e sócio-económicas; e inclusão de amostras com patologia neurológica com afecção pré-frontal.

- A.P.A. (2000). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (2nd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Aalto, S., Näätänen, P., Wallius, E., Metsähonkala, L., Stenman, H., Niemi, P. M., et al. (2002). Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: A PET activation study using film stimuli. *NeuroReport*, 13(1), 67-73.
- Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I., & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, 34, 83–91.
- Anderson, V., Jacobs, R., & Anderson, P. J. (2008). Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective. New York: Taylor & Francis Group.
- Baldwin, D. S., & Birtwistle, J. (2002). *An Atlas of Depression*. London: The Parthenon Publishing Group.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., et al. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological psychiatry*, 36(6), 381-388.
- Castaneda, A., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106, 1–27.
- Channon, S. (1996). Executive dysfunction in depression: The Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Affective Disorders*, 39, 107-114.
- Chilcoat, H. D., & Breslau, N. (1998). Posttraumatic stress disorder and drug disorders: Testing causal pathways. *Archives of General Psychiatry*, 55(10), 913-917.
- Coppin, A.K., Shumway-Cook, A., Saczynski, J.S., Patel, K.V., Ble, A., Ferrucci, L., & Guralnik, J.M. (2006). Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study. *Age and Ageing*, 35(6), 619-24.

- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608-611.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880
- Degl'Innocenti, A., Agren, H., & Backman, L. (1998). Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 97, 182-188.
- Germain, A., Nofzinger, E. A., Kupfer, D. J., & Buysse, D. J. (2004). Neurobiology of Non-REM sleep in depression: Further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1856-1863.
- Hill, S.K., Keshavan, M.S., Thase, M.E., & Sweeney, J.A. (2004). Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 996-1003.
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N. I., Roness, A., Stordal, K. I., & Sundet, K. (2003). Attentional and Executive Dysfunctions in Schizophrenia and Depression: Evidence from Dichotic Listening Performance. *Biological Psychiatry*, 53, 609-616.
- Husseini, K. M., Wayne, C. D., & Dennis, S. C. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Publishing Group*, 7(5), 541-547.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Milne, B.J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, 60, 709-717.
- Koechlin, E., Ody, C. I., & Kouneiher, F. d. r. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302(5648), 1181-1185.

- Lezak, M.D., Howieson, D. B., Loring, Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4.ed). New York: Oxford University Press.
- McClintock, S. M., Husain, M. M, Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association Between Depression Severity and Neurocognitive Function in Major Depressive Disorder: A Review and Synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9–34.
- McClintock, S. M., Husain, M. M, Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association Between Depression Severity and Neurocognitive Function in Major Depressive Disorder: A Review and Synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9–34.
- Merriam, E.P., Thase, M.E., Haas, G.L., Keshavan, M.S., & Sweeney, J.A. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *American Journal of Psychiatry*, 156, 780–782.
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (2007). *The human frontal lobes: Functions and disorders* (2nd ed.). New York: The Guilford Press.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), 851-858.
- Murthy, R. S., Bertolote, J. M., Epping-Jordann, J., Funk, M., Prentice, T., Saraceno, B., & Saxena, S. (2002). *Relatório Mundial da Saúde: Saúde mental - nova concepção, nova esperança*. Lisboa: Climepsi.
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., & Lepow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, 89(1-3), 125-135.
- Roiser, J. P., Rubinsztein, J. S., & Sahakian, B. J. (2009). Neuropsychology of affective disorders. *Psychiatry*, 8(3), 91-96.



- Rowe, A.D., Bullock, P.R., Polkey, C.E., & Morris, R.G. (2001). "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*, *124*, 600-616.
- Schillerstrom, J. E. (2002). Executive control function in psychiatric and medical illness. *Journal of Psychiatric Practice*, *8*(3), 160-169.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L. Murphy, K. J., & Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, *38*, 388-402.
- Tavares, J., Clark, L., Cannon, D., Erickson, K., Drevets, W., & Sahakian, B. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Society of Biological Psychiatry*, *62*, 917–924.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 647– 654.
- Weissman, M.M., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Warner, V., Pilowsky, D., & Verdeli, H. (2006). Offspring of depressed parents: 20 years later. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1001–1008.