

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA – PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MEMÓRIA E DEPRESSÃO**



**Porto Alegre**  
**2008**

**MADELEINE SCOP MEDEIROS**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MADELEINE SCOP MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MEMÓRIA E DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Iván Izquierdo  
Co-Orientadora: Dra. Lia Beviláqua

Porto Alegre

2008

MADELEINE SCOP MEDEIROS

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE MEMÓRIA E DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em 21 de julho de 2008.

**BANCA EXAMINADORA:**

Dra Janine Inez Rossato (PUCRS)

Dr. Martín Pablo Cammarota (PUCRS)

Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo (UFRGS)

Dr. Marino Muxfeldt Bianchin (UFRGS)

Dedico esta Dissertação aos meus pais, que desde o meu princípio, se dedicaram a me apoiar no crescimento profissional e pessoal.

A meu esposo, que por sua dedicação aos nossos filhos e a mim nas horas em que eu mais precisei, tornou possível a conclusão desta.

Aos meus filhos, que embora tenham sentido minhas ausências, sempre me recompensaram com uma nova aprendizagem em suas presenças.

Ao meu Tio Tuti, *in memoriam*, que se por aqui ainda estivesse, poderia fazer toda a diferença, mas, mesmo ausente, foi fundamental tê-lo em minha memória para a construção deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Iván Izquierdo, meu Orientador, grande incentivador desta pesquisa, dedico por acreditar que eu poderia ir até o final, quando eu mesma ainda não sabia. Prova maior de que a ativação emocional é a mola mestra do aprendizado.

À Professora Lia Beviláqua, por toda a sua disponibilidade que possibilitou a construção desta dissertação.

À colega e Professora Maria Paz Hidalgo, sem a qual teria sido impossível a pesquisa de campo, por ter me ensinado os caminhos da procura.

Aos meus colegas do Hospital Presidente Vargas, por terem me apoiado na trajetória desta. Por entenderem minhas ausências, por nos acompanharmos mutuamente, a vocês também sou profundamente agradecida.

A toda equipe da Cronofarmacologia, grupo de pesquisa coordenado pelos Professores Volnei Caumo e Maria Paz Hidalgo, por todo o apoio e aprendizagem obtidos no decorrer desta convivência.

À minha família: meus filhos, Marina e Leonardo, por terem sido incansáveis na adaptação a sua mãe mais atarefada do que nunca. Meu marido, Mauro, por sua dedicação de sempre, mesmo quando a demanda de cuidados era maior do que a possibilidade de oferta. Meus pais, Esther e Roberto, os quais, cada um ao seu modo, me auxiliaram em todo o processo da pós-graduação.

A todas as mulheres, sujeitas da pesquisa, que dedicaram um pouco de seu tempo para participar deste trabalho, meu profundo OBRIGADO.

## RESUMO

Muitas evidências indicam uma forte ligação entre memória e ativação emocional. Muitas das vias neurais envolvidas nestes processos estão alteradas na depressão. Quarenta e uma mulheres adultas (24 com depressão e 16 controles pareados por idade) foram submetidas a um teste de memória emocional descrito por Cahill et al. (1994) e modificado por van Stegeren et al. (1998). Este consiste em uma apresentação de 11 slides que contam uma história com forte conteúdo emocional. As pacientes deprimidas foram diagnosticadas por clínicos e posteriormente encaminhadas para compor nossa pesquisa. Confirmado o diagnóstico pela equipe de pesquisa de acordo com o DSM-IV-R, foram ainda avaliadas utilizando as escalas diagnósticas de depressão, já validadas em nosso meio, ( Inventário de Depressão de Beck, Escala de Montgomery-Asberg e Hamilton-D) para graduação dos sintomas. No geral, a memória testada esteve diminuída nos deprimidos ( $p = 0,02$ ). Em análise estatística que separava os slides, a memória de apenas um deles foi significativamente menor no grupo de deprimidas. Em outra análise que levou em conta a fase da história (neutra ou emocionante), a mesma análise utilizada no artigo original (Cahill et al., 1994), a recuperação da parte mais sensibilizante da história foi exatamente a mesma nos dois grupos. Porém, na parte neutra (os primeiros quatro e os últimos três quadros), o grupo em estudo mostrou uma diminuição estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,02$  e  $p = 0,03$ ). Com isto, vimos que os pacientes deprimidos parecem ter uma memória quase normal, em se tratando de material com ativação da emoção. Discutiremos a relação entre a ativação emocional e memória em deprimidos e sujeitos sem a doença, bem como a possibilidade de técnicas psicoterápicas que possam ser derivadas deste achado.

Palavras-chave: memória, memória declarativa, memória implícita; ativação emocional, depressão, humor depressivo; sintomas depressivos.

## ABSTRACT

Much evidence indicates a strong link between memory and emotional arousal. Many of the central nervous pathways involved in memory and emotional arousal are believed to be altered in depression. Forty-one adult women (24 with clinical depression as 16 normal age-matched controls) were submitted to the test of emotional memory described by Cahill et al. (1994) as modified by van Stegeren et al. (1998), which consists of the presentation of eleven slides that tell a story with emotional content. Twenty-four of the subjects were referred to us by clinicians and suffered from clinical depression according to DSM-IV. The diagnosis was ascertained by us using the standard diagnostic scales (Beck Depression Inventory, Montgomery-Asberg and Hamilton-D). Overall, the memory tested was diminished in depressive states ( $p = 0,02$ ). In a statistical analysis focusing the slides one by one, the recall of only one of the slides (10) was significantly lower in the depressed group. In another analysis focusing the slides by the phase of the story (neutral or emotionally arousing), as it was used by Cahill et al. (1994), the recall of the most emotional part of the story has been the same in both groups. Although, the first and the last parts of the story, both neutral, showed a significant statistically difference between the groups ( $p=0,02$  and  $p = 0,03$ ). Therefore, depressed patients seem to function with a near-normal emotional memory, especially when we evaluate them with an emotional-arousing material. We discuss the relation of emotional arousal and memory in depressed and healthy subjects, as well as possible psychotherapy techniques that can be applicable to the former.

**Key words:** memory; emotional arousal; depression; depressive humor.



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>14</b>
2.1 DEPRESSÃO MAIOR	14
2.2 MEMÓRIA	15
2.2.1 PROCESSAMENTO IMPLÍCITO	17
2.2.2 APLICAÇÃO DE TESTES DE MEMÓRIA EM DEPRIMIDOS	17
2.3 ATIVAÇÃO DA EMOÇÃO – AMÍGDALA	18
2.4 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NA DEPRESSÃO – EVIDÊNCIAS DA NEUROIMAGEM	20
2.4.1 IMPLICAÇÕES PARA A PATOGÊNESE DO CONTEÚDO DEPRESSIVO DO PENSAMENTO	20
2.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E MEMÓRIA NA LITERATURA	21
2.6 DEPENDÊNCIA DE ESTADO ENDÓGENA	21
2.7 PATOGÊNESE MOLECULAR DA DEPRESSÃO	23
2.8 ACHADOS RECENTES DO CENTRO DE MEMÓRIA (PUCRS) SOBRE ATIVAÇÃO EMOCIONAL EM MEMÓRIA DE LONGO PRAZO	25
2.9 STRESS E GLICOCORTICÓIDES MODULAM A PLASTICIDADE NEURAL	26
2.10 O PAPEL DO GLUTAMATO NOS DISTÚRBIOS DOS CIRCUITOS AFETIVOS	28
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS</b>	<b>30</b>
3.1 DELINEAMENTO GERAL	30
3.1.1 DESFECHO E FATORES EM ESTUDO	30
3.2 LOGÍSTICA	30
3.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA	30
3.3.1 POR QUE SOMENTE PACIENTES DO SEXO FEMININO FORAM SELECIONADOS?	31
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32

3.6 SEPARAÇÃO EM AMOSTRA E CONTROLES	32
3.7 INSTRUMENTOS	33
3.7.1 INSTRUMENTO PARA SCREENING DE TRANSTORNO PSIQUIÁTRICO	33
3.7.2 INSTRUMENTO PARA AFERIÇÃO DE DESFECHO PRIMÁRIO	33
3.7.2.1 DIAGNÓSTICO DE DEPRESSÃO	33
3.7.2.2 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	33
3.7.3 USO DE MEDICAÇÕES, DROGAS ILÍCITAS E DOENÇAS CRÔNICAS	34
3.7.4 INSTRUMENTO PARA AFERIÇÃO DA MEMÓRIA	34
3.7.5 NÚMERO DE EPISÓDIOS DEPRESSIVOS	35
3.7.6 CONTROLE DE QUALIDADE	35
3.8 CEGAMENTO	35
3.9 SEQÜÊNCIA DE PROCEDIMENTOS	35
3.10 COMPOSIÇÃO DA EQUIPE	36
3.11 PROCESSAMENTOS DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
<b>4 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>38</b>
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>41</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>43</b>
<b>8 ANEXOS</b>	<b>45</b>
<b>9 REFERÊNCIAS</b>	<b>56</b>

## 1- INTRODUÇÃO

A Depressão é um transtorno complexo, heterogêneo e na qual diversos neurotransmissores e vias neuro-humorais têm sido implicadas em sua pato-fisiologia. Os mecanismos subjacentes à patogênese da depressão não estão bem esclarecidos. A descoberta dos antidepressivos nos anos 50 forneceu a primeira evidência de uma anormalidade bioquímica inerente subjacente a este transtorno. Nos 30 - 40 anos que se seguiram, esforços de pesquisa concentrados em estudar os mecanismos subjacentes à ação antidepressiva tentaram ir à busca das disfunções que resultam em depressão. (Manji et. al. 2001). Estes estudos têm levado ao estabelecimento de várias teorias não só para o mecanismo de ação das drogas antidepressivas, mas também para a patofisiologia da depressão. (Kennedy et. al. 2002) Entre estes está a teoria monoaminérgica da depressão. Estudos clínicos e pré-clínicos têm claramente envolvido os sistemas serotoninérgico e norepinefrínico na ação antidepressiva. Apesar de estes estudos terem concentrado esforços neste campo e guiado o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, eles não têm sido capazes de criar um modelo claro para a patogênese da depressão. A hipótese monoaminérgica não propicia uma explicação adequada para aqueles pacientes que não respondem a agentes terapêuticos comuns e não resolve o problema do período de espera da ação terapêutica dos antidepressivos. A observação de que a depleção monoaminérgica não produz sintomas depressivos em indivíduos saudáveis e que a rápida elevação das monoaminas não é correlacionada com a rapidez de ação do antidepressivo levou os pesquisadores à necessidade de revisar a base das teorias existentes (Vaidya e Duman, 2001).

Uma hipótese emergente sugere que a patogênese e o tratamento da depressão provavelmente envolvem a plasticidade das vias neuronais. A depressão provavelmente se intensifica quando os sistemas neuronais não exibem a plasticidade adaptativa apropriada em resposta ao estímulo externo tal como o estresse. A disfunção das vias adaptativas que controlam a plasticidade neuronal pode contribuir para a patogênese da depressão. Os tratamentos antidepressivos podem exercer seus efeitos terapêuticos tanto revertendo esta disfunção como estimulando independentemente uma plasticidade neuronal adaptativa dentro do sistema. Apesar dos relativamente rápidos efeitos dos antidepressivos no sistema monoaminérgico, as suas ações terapêuticas emergem apenas após administração prolongada. Isto suporta a hipótese de que a plasticidade ou a adaptação dos sistemas neuronais se seguindo ao efeito agudo dos antidepressivos subjaz as ações terapêuticas destes tratamentos. As pesquisas inicialmente se focaram nas alterações de níveis das monoaminas e receptores ou sistemas de receptores acoplados a segundos-mensageiros. Estudos recentes demonstraram que a ativação de cascatas intracelulares e a regulação da expressão gênica são responsáveis por exercer efeitos poderosos na plasticidade estrutural e na sobrevivência

neuronal. (Graeff, 2002; Post, 1998). A falta de plasticidade adequada pode ser uma das causas do declínio cognitivo, incluindo especificamente a memória declarativa, observado na depressão. Outras causas apontam para a perda de volume hipocampal, secundária à neurotoxicidade gerada pelo excesso de glicocorticóides, este, por sua vez, resultante do prejuízo na regulação do *feedback* negativo do eixo HPA ( hipotálamo- pituitária-adrenal). (Sapolsky et al, 1983). Esta exposição excessiva aos níveis elevados de glicocorticóides presentes na depressão aumenta a vulnerabilidade neuronal a outros insultos, como por exemplo, isquemias, hipoglicemia, e maior geração de radicais livres. (Sheline et al, 1999).

Quanto aos fatores associados à etiologia da depressão, citam-se: história familiar, acontecimento de vida recente, transtorno de personalidade, experiências da infância (perda precoce, ambiente desintegrado, hostil), pós-parto e falta de relacionamentos íntimos. Estes acontecimentos de vida são evocados pela memória.

A memória declarativa (ou explícita) é aquela que se pode evocar. É consciente e diz respeito à memória para eventos, nomes de pessoas, enfim, as aprendizagens que advém de conteúdos concretos. Lembramos melhor um novo material quanto mais completamente o processamos. Mesmo quando o aprendizado parece fácil, ele não é automático (ex.: dia da formatura, cenas de um filme interessante). Determinadas cenas, imagens e momentos são lembrados porque nos interessam. Nesses casos, lembramos tão bem porque espontaneamente nos engajamos em codificações profundas e elaboradas, como no ensaio em que relembramos, isto é, recordamos o evento repetidamente em nossa mente. Para o armazenamento e posterior evocação das memórias explícitas, é necessário codificá-las. Quanto mais elaborada e profunda for esta codificação, melhor será o armazenamento e posterior evocação desta. Para a evocação, o humor e o estado da mente podem influenciar o que e o quanto somos capazes de lembrar. A tristeza faz com que sejam rememoradas emoções negativas, enquanto a felicidade favorece a evocação de experiências positivas (Izquierdo, 2002; Squire e Kandel, 2003).

As principais regiões moduladoras da formação de memórias declarativas são os núcleos amigdalianos e as grandes regiões reguladoras dos estados de ânimo, alerta, ansiedade e emoções estão localizadas na substância negra, no lócus cerúleos, nos núcleos da rafe e no núcleo basal de Meynert. Os axônios destas atingem o hipocampo, a amígdala, e os córtices entorrinal, cingulado e parietal, e liberam, respectivamente, os neurotransmissores: dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina. A amígdala basolateral recebe, no momento da formação das memórias, o impacto inicial de hormônios periféricos (corticosteróides, adrenalina) liberados no sangue pelo estresse ou pela

emoção excessiva. É o núcleo por meio do qual estas substâncias modulam as memórias; sua ativação faz com que estas se gravem, em geral, melhor do que as outras. (Izquierdo, 2002).

Do ponto de vista molecular, o que ocorre para a formação de memórias declarativas é a mediação de receptores dopaminérgicos tipo D1, beta-noradrenérgicos, e serotoninérgicos (5HT) tipo 1A localizados no córtex entorrinal. Estes aumentam a atividade da adenilciclase (enzima que produz AMPc e regula indiretamente a atividade da PKA). A via noradrenérgica age sobre receptores beta, localizados na região CA1 do hipocampo, exercendo um efeito estimulante sobre a fase inicial da consolidação da memória de longa duração. Esta ação ocorre nas sinapses e não tem relação com a adenilciclase nem com a PKA. (Kandel e Pittenger, 1999).

As memórias adquiridas sob uma situação estressante sofrem uma enorme influência do estado emocional sob o qual foram adquiridas. Sabemos que as substâncias lançadas na corrente sanguínea em processos de estresse são: beta-endorfinas, noradrenalina, adrenalina, glicocorticóides, vasopressina, ACTH. Todas estas têm ação sobre a amígdala basolateral. Estas alterações neuro-humorais e hormonais se incorporam à experiência como mais um conjunto de componentes do estímulo condicionado. Ou seja, o estresse faz com que se fixe de maneira mais intensa a memória. (Izquierdo, 2002).

Larry Cahill e colaboradores, em artigo publicado em 1994 na Nature (Cahill et.al., 1994), demonstraram a ativação  $\beta$ -adrenérgica na formação da memória para eventos emocionais. Em um teste que consistia em contar dois tipos de histórias (uma com forte conteúdo emocional, e a outra neutra) para voluntários, administraram um beta-bloqueador (propranolol) para um dos grupos e verificaram os resultados. No grupo medicado, a memória para a história com forte conteúdo emocional foi significativamente menor do que a observada no grupo placebo. Na história com conteúdo neutro, não houve diferença significativa. Estes experimentos demonstraram que a memória declarativa é modulada pelo sistema beta-adrenérgico.

Em nosso trabalho, conforme demonstraremos mais adiante, aplicamos o mesmo teste, porém apenas em sua versão emocional, em mulheres deprimidas e em controles.

As hipóteses que tínhamos, ao iniciar o estudo, podem ser sumarizadas nos itens a seguir:

1. O grupo de pacientes deprimidas iria demonstrar um prejuízo significativo na memória declarativa.

2. O grupo em estudo poderia ter melhor memória que seria demonstrada principalmente na parte emocionalmente mais sensibilizante da história, devido à teoria de viés emocional humor-congruente, ou viés hedônico.
3. A dependência de estado observável claramente na depressão poderia contribuir para aumentar a memória das pacientes deprimidas, já que na parte central da história há um grande predomínio de conteúdo de tristeza.

As teorias acima (dependência de estado e viés humor-congruente) serão apresentadas no decorrer do trabalho.

Quanto aos resultados, a maioria destes confirmou apenas a primeira das hipóteses, ficando o restante para ser discutido, o que será apresentado no item respectivo.

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 - DEPRESSÃO MAIOR

Estudo sobre a prevalência de transtornos psiquiátricos, realizado em Porto Alegre, São Paulo e Brasília, demonstrou que o diagnóstico de Depressão foi mais prevalente na cidade de Porto Alegre (10%). (Almeida-Filho, 1997). Adiciona-se à alta prevalência, o fato de a Depressão situar-se entre as quatro doenças crônicas que mais determinam incapacidade (Murray & Lopez, 1997; Rost, 1998), além de estar relacionada à maior prevalência de infarto do miocárdio, diminuição da imunidade, diabetes mellito, dentre outras patologias, caracterizando-se por ser uma doença crônica com expressão em diversos sistemas. (Manji, 2001).

Conceitualmente, a palavra 'depressão' é empregada para descrever um sintoma, uma síndrome ou um transtorno mental. Há, muitas vezes, ambigüidade na definição de episódio depressivo e transtorno depressivo recorrente (CID 10) ou transtorno depressivo maior (DSM IV TR). Pode-se considerar transtorno, se os sintomas de humor não decorrem do uso de fármacos, drogas ou outra condição clínica (ex: tireoidopatia, síndrome para-neoplásica). O diagnóstico de transtorno depressivo também não pode ser firmado se os sintomas de humor estão associados à perda de ente querido (luto) ou relacionados diretamente a outro estressor importante, pois poderá ser um transtorno de ajustamento ou de estresse pós-traumático.

Apesar do avanço no conhecimento da fisiopatogenia da doença, do tratamento e da melhora na confiabilidade dos critérios diagnósticos, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) continua sendo um diagnóstico complexo, crônico, prevalente, com alto impacto social e freqüentemente vitalício. Até recentemente, a maioria da atenção clínica e científica focava a gravidade dos sintomas. No entanto, uma caracterização detalhada do curso do transtorno depressivo maior tem evidenciado ser ele muito mais variado e pleiomórfico do que se pensava. (Judd LL, 1998). Estudos evidenciam que formas subsindrômicas da doença, caracterizadas como depressão leve, intermitente ou distímica, freqüentemente progridem para episódios depressivos maiores, e que a cronicidade da doença é mais prevalente do que se julgava (Akiskal HS, 1978 e 1980; Angst & Dobler-Mikola, 1984). Além disso, os autores sugerem que os sintomas subliminares são freqüentemente associados com significantes alterações psicossociais. Os sintomas residuais ou depressivos leves previamente ao tratamento estão associados ao maior número de visitas médicas aos serviços públicos de saúde, à solicitação de benefícios por incapacidade e ao maior número de tentativas de suicídio (Judd LL, 1998). No entanto, a relevância clínica e a importância dessas condições e suas relações com o transtorno depressivo maior

ainda não foram completamente exploradas, o que motiva estudos prognósticos com o intuito de auxiliar no avanço terapêutico. É necessário também fazermos uma distinção entre sintomas depressivos e episódio depressivo. Todos nós podemos ter, em alguns dias ou em determinado momento de vida, alguns sintomas depressivos. Estes, porém, podem não chegar a caracterizar um episódio depressivo por não ocorrerem em número e/ou tempo suficiente para fechar os critérios dos manuais diagnósticos. Porém, mesmo nos sintomas depressivos passageiros, ocorrem alterações neuroquímicas também transitórias, entretanto, com capacidade de alterar muitas de nossas funções neurocognitivas, tais como: atenção, memória, percepção, juízo crítico, tomada de decisão, enfim, funções importantes que nos afetam e pelas quais somos afetados.

O conhecimento acurado sobre tipos e graus de prejuízo de memória que podem ou não ser atribuídos à depressão é um componente importante no diagnóstico diferencial entre depressão e outros transtornos clínicos, tais como demências associadas à Doença de Alzheimer (Cummings, 1989; LaRue, Dessonville, & Jarvik, 1985; Rabins, Merchant, & Nestadt, 1984; Rubin, Zorumski, & Burke, 1988). Informações confiáveis são também essenciais para pesquisadores que investigam ligações entre o funcionamento afetivo e cognitivo.

## 2.2 - MEMÓRIA

A memória declarativa, também denominada explícita, (fig. 1) foi assim denominada por conter o sentido de que se podia trazê-la à mente ou declarar o conteúdo deste tipo de memória. O termo declarativo foi derivado do trabalho com humanos. Porém, em animais experimentais a nomenclatura não fica bem aplicada. O problema não se resume apenas ao fato de que a memória declarativa esteja implicada em declarações verbais. Na verdade, a memória declarativa inclui memória de faces, espacial, e outros materiais. A dificuldade é que o termo declarativo está geralmente ligado à noção de memória consciente. (Izquierdo, 2002, Squire & Kandell, 2003).

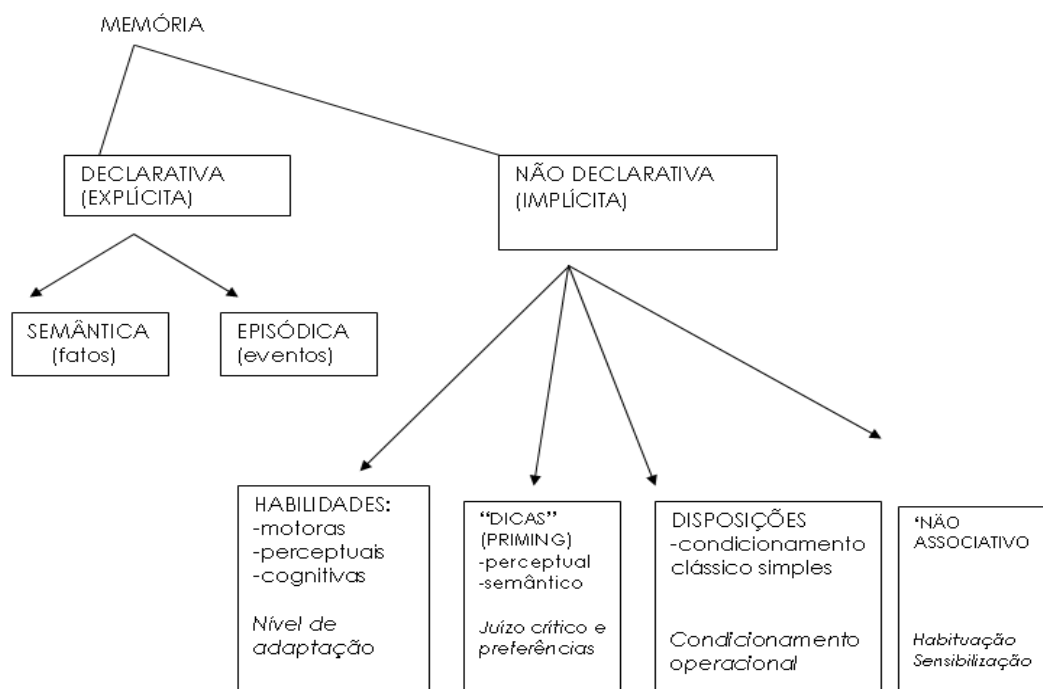
*Priming* se refere à facilitação para detectar ou identificar palavras ou outros estímulos como resultado de sua apresentação prévia. *Priming* pode envolver a aquisição de novas informações, não simplesmente a ativação de um conhecimento pré-existente. Trabalhos recentes sugerem que um tipo de *priming* (que foi chamado *priming* direto ou repetido) ocorre à medida que mudanças em estágios



precoces da percepção no córtex posterior ocorrem antes da análise conceitual ou semântica ser processada e antes do envolvimento da formação hipocampal e do desenvolvimento da memória declarativa. No *priming* de repetição, um item de estímulo deve simplesmente ser detectado ou identificado. *Priming* conceitual ou semântico depende do significado do estímulo. (Izquierdo, 2002, Squire & Kandell, 2003).

Os componentes explícitos envolvem processos de codificação intencionalmente direcionados para o estímulo em questão. A qualidade ou a força de codificação resultante da aplicação dos processos explícitos é afetada pelas estratégias de aprendizado, a presença de informação contextual, e muitas outras variáveis. (Bear et. al., 2002).

**Fig. 1** (Adaptado de Bear MF, Connors BW e Paradiso MA, 2002, pg 741)



### 2.2.1 - PROCESSAMENTO IMPLÍCITO

O componente implícito envolve a ativação automática tanto do significado como do componente fonológico associado conectado ao estímulo apresentado antes do aprendizado. Estas associações podem variar em número e força, e a sua ativação presume-se ser automática e implícita no sentido que as suas ativações são rápidas, não intencionais, sem esforço e encobertas. Porém,

apesar de a ativação das associações relacionadas serem automáticas, estas associações podem ser seletivamente inibidas. A representação criada como resultado de um componente de processamento implícito é altamente sensível à codificação do contexto, tais como odores, sons de fundo, e outros estímulos. Normalmente, o som das palavras não é enfatizado dentro do contexto de codificação, e associação com palavras de características fonéticas semelhantes são presumivelmente inibidas durante o processo perceptivo. (Roediger HL e Mc Dermott KB, 1992; Baddeley AD e Larsen JD, 2007).

### **2.2.2 – APLICAÇÃO DE TESTES DE MEMÓRIA EM DEPRIMIDOS**

Uma área específica de prejuízo cognitivo em pacientes deprimidos é nos testes de memória (Belanoff J, et. al., 2001; Rinck M, 2003). Pacientes deprimidos estão conscientes de seu prejuízo de memória em suas atividades de vida diária. Alguns estudos sugeriram que os sistemas de memória que residem nas estruturas do lobo temporal medial estão prejudicados durante a depressão. (Martinez-Arán A et al, 2004, Campbell S e Mac Queen G, 2004, Ilsley JE et al, 1995). A relação entre depressão e alguns componentes específicos do sistema de memória, porém, é ambígua. Até o momento, estudos têm demonstrado problemas com codificação e recuperação, bem como recordação e reconhecimento. Deprimidos têm dificuldades particulares com testes de memória que requerem esforço sustentado, tais como lista de palavras e recordação livre, os quais, por sua vez, são qualitativamente diferentes de tarefas realizadas automaticamente. (Martinez-Arán A et al, 2004, Campbell S e Mac Queen G, 2004, Ilsley JE et al, 1995).

Os déficits de memória de pacientes deprimidos parecem ser independentes do estado de humor corrente, mas são relacionados ao curso da doença passada; por exemplo, o número de episódios depressivos prévios. Portanto, o prejuízo de memória é no mínimo em algum grau relacionada ao tipo de depressão, em contraste com a disfunção de atenção que parece ser estado-dependente. ( Sheline YI et al, 1999).

### **2.3 - ATIVAÇÃO DA EMOÇÃO – AMÍGDALA**

Os extensos achados de experimentos animais nos dão evidências consideráveis de que os hormônios do estresse liberados por experiência emocional influenciam a consolidação de memória e

que esta influência é mediada pela ativação da amígdala. (McGaugh, 1989 e McGaugh et al, 1990). Estes achados sobre efeitos da ativação emocional, hormônios do estresse, e ativação da amígdala na memória humana são consistentes com aqueles dos estudos animais. (Ihssen, N et al, 2007, Bradley et al, 2003). A administração de beta-bloqueador (propranolol) a alguns sujeitos previamente à apresentação do teste de Cahill (vide acima) bloqueou os efeitos da ativação emocional no aumento da memória de longo prazo. (Cahill et al. 1994, Cahill, L e McGaugh, JL, 1998). Epinefrina ou estresse causado por compressas frias (que se sabe induzirem a liberação de epinefrina) administradas depois da apresentação do teste de Cahill aumentou a memória de longo prazo para este teste. (Cahill & Alkire, 2003, Cahill et al. 2003). Efeitos similares foram produzidos pela administração do antagonista alfa-2 yombina que age estimulando a liberação de norepinefrina. Os achados destes estudos indicam o papel crítico da ativação emocional e dos hormônios do estresse na consolidação da memória. Também há considerável evidência de estudos indicando que a amígdala está envolvida no aumento da memória induzida por ativação emocional. Em sujeitos com lesão bilateral da amígdala, a memória para material com ativação emocional não está aumentada, como ocorre em sujeitos normais. (Adolphs et al. 1997; Cahill et al. 1995). Lesões unilaterais, envolvendo o lobo temporal, produzem efeitos similares. (Frank & Tomaz, 2000; LaBar & Phelps, 1998).

A disfunção da amígdala em transtornos de humor pode também concebivelmente alterar a avaliação inicial e a consolidação de memória relacionada ao sensorio ou estímulo social no que diz respeito às suas significâncias emocionais. A amígdala está envolvida na aquisição, consolidação, e expressão de memórias emocionais ativadoras (p.ex. condicionamento aversivo) e cumpre um papel no reconhecimento do medo e da brabeza na linguagem falada e da tristeza na expressão facial. A liberação de Norepinefrina (NE) na amígdala cumpre um papel crítico em pelo menos alguns tipos de aprendizados emocionais. A ativação de neurônios NE é facilitada pelo efeito da secreção do hormônio do estresse (glicocorticóide). Pessoas deprimidas têm secreção anormalmente elevada tanto de NE como de cortisol, o qual, em presença de ativação da amígdala, pode aumentar a possibilidade de os estímulos sensoriais ou sociais serem percebidos ou lembrados como aversivos ou ativadores de emoções (Drevets et al, 2001).

## **2.4 - ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NA DEPRESSÃO – EVIDÊNCIAS DA NEUROIMAGEM**

### **2.4.1 - Implicações para a patogênese do conteúdo depressivo do pensamento**

A neuroimagem, os estudos eletrofisiológicos e as análises de lesões em humanos e animais experimentais demonstraram que a amígdala está envolvida na recordação das memórias emocionais ou ativadoras de emoção. (Cahill, L e McGaugh, 1998). Em humanos, registros de atividade eletroencefalográfica foram relatados na amígdala durante a recordação de eventos emocionais específicos. Além disto, estimulação elétrica da amígdala humana pode evocar experiências emocionais e recordação de eventos emocionalmente carregados na memória remota. Tomados juntos com o achado de metabolismo elevado na Depressão Maior, estas observações sugerem a hipótese que a estimulação amigdaliana excessiva de estruturas corticais envolvidas na memória declarativa pode levar à tendência que os sujeitos depressivos têm de 'ruminar' memórias emocionalmente aversivas ou eventos de vida provocadores de culpa. A natureza intrusiva destes padrões de pensamento e suas respostas às drogas antidepressivas sugerem que processos cerebrais anormais subjazem estes sintomas. Em alguns casos, tal ideação adquire uma estereotipia de natureza obsessiva e o mesmo conteúdo de pensamento pode recorrer em cada novo episódio da doença (Drevets et al, 2001).

Estudos que utilizam PET-scan e RNMf mostraram evidências adicionais sobre a influência da ativação emocional na memória envolvendo a ativação da amígdala. (Sheline, et al, 1999). Cahill et al. (1996) relatou que a atividade da amígdala acessada por PET em sujeitos que estavam vendo os slides do teste que leva seu nome estava altamente correlacionada ( $r = +0,93$ ) com a lembrança dos slides três semanas depois. A valência (positiva ou negativa) da influência emocional não parece ser crítica para ativação da amígdala. Estudos que utilizaram RNMf obtiveram achados altamente similares. Outros achados baseados em análises de PET-scans estabelecem evidências consistentes com aquelas de muitos estudos em animais, indicando que a ativação da amígdala influencia o processamento de memória em outras regiões cerebrais. (Campbell, S e MacQueen,G, 2003).

## **2.5 – ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E MEMÓRIA NA LITERATURA**

Vários revisores de depressão e memória na literatura sugeriram que os achados inconsistentes em relação à associação entre depressão e memória são devidos a diferenças entre os estudos nas características dos pacientes tais como: subtipo de depressão, severidade da depressão, tipo de tratamento, e idades (Burt et al. 1995). Déficits de memória são considerados mais encontrados em bipolares do que em unipolares, em graus severos do que em pacientes ambulatoriais, em idosos mais do que em jovens. (Isley, JE et al, 1995, Martinez-Aran, A, et al, 2004, Cohen et al., 1982; Niederehe, 1986; Raskin, 1986; Sweet, Newman, & Bell, 1992; Weingartner & Silberman, 1984). Além disto, as tarefas usadas para testar o desempenho de memória tendem a diferir entre os estudos em termos da natureza do estímulo (p.ex., visual vs. verbal, valência positiva vs. negativa), a quantidade de esforço requerido durante a aquisição e recordação e a quantidade de tempo ocorrida entre a aquisição e a recordação (intervalo de retenção). Em alguns estudos, um efeito de congruência com o humor foi demonstrado, no qual sujeitos deprimidos ou sujeitos recebendo procedimentos de indução do humor negativo recordaram estímulos negativos e neutros tão bem quanto sujeitos não deprimidos, mas manifestaram diminuição da recordação para estímulos positivos (Breslow, Kocsis, & Belkin, 1981). Pacientes deprimidas também relataram maior probabilidade de demonstrar prejuízo na performance da memória na medida em que o montante de esforço cognitivo requerido para adquirir ou recordar itens de memória aumenta e o intervalo de retenção diminui (e.g., Cohen et al., 1982; Weingartner, Cohen, Murphy, Martello, & Gerdt, 1981).

## **2.6 - DEPENDÊNCIA DE ESTADO ENDÓGENO**

O conceito de dependência de estado foi formulado há mais de 20 anos (Izquierdo, 1984, 1989). A hipótese é baseada no princípio de que a prevalência de estados neurohumorais e hormonais no momento da recuperação, similar aos do período logo após o fato a ser lembrado, é um fator chave na performance do teste. (Izquierdo et al., 2004).

Antes disto, porém, Beck (Beck et.al., 1979 e Kovacs e Beck, 1978) já descrevia a tendência, observada em pacientes deprimidos, de se auto-referenciar de forma negativa. Este autor propôs que os deprimidos tem um auto-esquema negativamente enviesado, e, na época, postulou que isto seria devido a estruturas cognitivas que influenciariam o escrutínio, a codificação e a organização da informação provinda do meio. A partir desta perspectiva teórica, a rememoração negativamente enviesada já seria esperada, porque o auto-esquema- informação-congruente é melhor codificado, resultando em vantagens para o processo de memória. Tal interpretação é consistente com a teoria e

os dados de sujeitos normais, o que indica que o processo elaborativo aumenta a performance da memória. (Beck et. al., 1979).

Williams et.al. (1998) propôs que o processamento do viés que favorece o material negativo na depressão ocorre após os estágios pré-atencionais do processamento e influenciam na elaboração da informação. Estes autores também sugeriram que a recuperação da memória envolve um estágio automático de “vir à mente” e um componente estratégico que é conscientemente controlado. Os estágios pré-atencionais da codificação são suficientes para influenciar o estágio automático da recuperação, mas este último se baseia em elaboradas codificações. Este autor sugere que os testes de memória explícita envolva estratégias de recuperação, o que faria com que o viés negativo na recuperação fosse produzido em sujeitos com depressão. Denny e Hunt (1992), relataram um experimento já realizado por vários pesquisadores (Bradley e Mathews, 1983, Breslow et al., 1981, Mathews e Bradley, 1983, McDowell, 1984), no qual sujeitos deprimidos e não deprimidos foram expostos à listas de palavras com valências positivas e negativas. O resultado, mais uma vez dentro do esperado, foi que os sujeitos deprimidos lembraram mais das palavras com valências negativas, enquanto os sujeitos sem a doença recordaram-se das positivas em maior número. (Denny e Hunt, 1992).

Tal achado chama a atenção sobre o problema do armazenamento versus recuperação. A dificuldade do deprimido parece estar mais ligada à recuperação do que ao armazenamento, não fosse assim, a rememoração das palavras negativas também não ocorreria. E, podendo armazenar a mesma quantidade de memória, provavelmente os deprimidos fazem o que Williams (1988) denominou “Teoria de alocação de recursos”. Ou seja, os poucos recursos cognitivos que ficam disponíveis na depressão são colocados à disposição do estágio de elaboração com o critério de congruência com o humor. Watkins et al (1992) chama a atenção, porém, de que nem toda a valência afetiva envia a memória de sujeitos deprimidos. Novos estudos que especifiquem ainda melhor os critérios de congruência com o afeto são necessários para determinar os parâmetros desta especificidade. (Watkins et al., 1992).

## **2.7 - PATOGÊNESE MOLECULAR DA DEPRESSÃO**

A regulação das cascatas mensageiras intracelulares exerce um poderoso controle em quase todos os aspectos da função neuronal, inclusive na morfologia, expressão gênica, atividade e sobrevivência. São estas cascatas que mediam, em última análise, a habilidade dos sistemas neuronais

de se adaptar à resposta ao estímulo farmacológico e do meio. Grosseiramente, as vias de transdução de sinal intracelular podem ser classificadas em duas categorias: as que são reguladas pelo receptor de proteína G acoplado ao segundo mensageiro (p.ex.. cAMP, Ca<sup>2+</sup>, etc.) e aquelas reguladas por receptores acoplados diretamente ou em interação íntima com a proteína tirosina-quinase. A primeira categoria é primariamente regulada por neurotransmissores incluindo as monoaminas e os neuropeptídios, enquanto a última é controlada pelas citoquinas e fatores de crescimento incluindo a família das neurotrofinas. As adaptações dentro destas cascatas moleculares contribuem com o tratamento com antidepressivos na plasticidade das populações neuronais – alvo. (Roozendaal et al, 2006, Vaidya e Duman, 2001).

Estudos de modelos celulares de plasticidade atividade-dependente indicaram que adaptações em resposta ao estímulo incluem tanto uma força sináptica aumentada como mudanças morfológicas, tais como: alterações na densidade espinal, ramificação dendrítica e *sprouting*<sup>2</sup> axonal.

Estas formas de plasticidade são mediadas, em parte, por adaptações moleculares subjacentes às cascatas de transdução de sinal intracelular. Insights advindos de pesquisas neurobiológicas indicam que adaptações celulares e moleculares aumentam em resposta aos tratamentos com antidepressivos e podem ser relevantes para a patogênese da depressão.

---

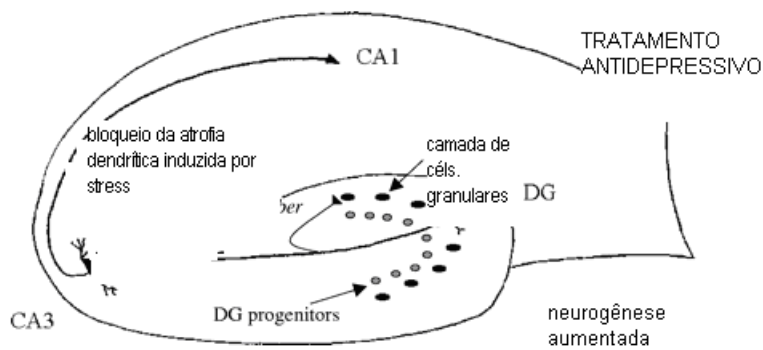
<sup>2</sup> – *sprouting* – brotação, germinação. Mecanismo de plasticidade que ocorre nos axônios em resposta a alguns estímulos.

Entre as formas de adaptações moleculares exibidas por cascatas de transdução de sinal intracelular, estão:

- (a) mudanças no estado funcional através das alterações no estado de fosforilação.
- (b) mudanças na expressão protéica ou modificação no acoplamento dos receptores. Estas formas de adaptação geralmente resultam em realimentação (*feedback*) negativa ou positiva. A

negativa é observada quando há um reforço ou atenuação na resposta de uma cascata se seguindo a um aumento ou diminuição do estímulo, respectivamente. Já a positiva se refere à sensibilização de uma via levando a uma resposta mais forte num sistema tendo-se em conta um mesmo estímulo. Os antidepressivos agindo em diversos sistemas neurotransmissores podem convergir nas suas influências em adaptações dentro dos sistemas de segundos-mensageiros. Apesar de estas adaptações serem complexas e difíceis de estudar, o reconhecimento de sua importância tem incentivado fortemente o exame de suas contribuições à ação antidepressiva e à pato-fisiologia da depressão. A figura 3 esquematiza um modelo fisiopatogênico dos efeitos das drogas antidepressivas no hipocampo.

**Fig.4- Modelo fisiopatogênico dos efeitos dos antidepressivos no hipocampo**



Adaptado de: Vidita A Vaidya\* and Ronald S Duman†  
British Medical Bulletin 57:61-79 (2001)

## 2.8 - ACHADOS RECENTES DO CENTRO DE MEMÓRIA (PUCRS) SOBRE ATIVAÇÃO EMOCIONAL EM MEMÓRIA DE LONGO PRAZO

Talvez a mais plausível razão pela qual a consolidação das memórias emocionais é geralmente melhor e mais resistente do que a de outras memórias não emocionais seja a ativação da amígdala basolateral (ABL) quando estas memórias são adquiridas. Mas a ABL não é a única reguladora da



formação e recuperação da memória emocional. Os sistemas monoamino-receptores PKA–CREB e ERK têm um papel tão importante quanto, e talvez mais direto. (Izquierdo, I et al, 2006).

A consolidação da memória é altamente sensível aos receptores de agonistas da dopamina e aos antagonistas que agem em receptores  $D_1$ ,  $\beta$ -adrenorreceptores e receptores  $5HT_{1A}$  (Barnabeau, R et al, 1997). O papel das ERKs (*extracellular-signal-regulated kinase*, ou *quinases reguladoras de sinal extracelular*) pós-treino na consolidação da memória na amígdala basolateral é certamente o maior de todas as estruturas cerebrais que vem sendo estudadas. (Rossato, JI et al, 2004).

Se supõe que o medo contextual esteja baseado na ABL (Schafé et al. 1999, Nader 2003) e o “assim chamado” “condicionamento” do medo depende do hipocampo. As evidências também sugerem um papel principalmente modulatório da amígdala no hipocampo e na codificação do medo incondicionado, além das regiões CA1 e/ou CA3 do hipocampo na formação do medo contextual. A questão de quando o hipocampo e a amígdala tem um papel no armazenamento de uma ou outra forma de aprendizado motivado pelo medo (contextual aqui como oposto ao condicionado) ainda segue em aberto. Calandreau et al. (2005) demonstrou que a ABL está seletivamente envolvida no aprendizado contextual, enquanto a amígdala lateral está predominante mas não exclusivamente envolvida em aprendizado “elementar” utilizando o CS como um pano de fundo. Esta dicotomia de função dentro da amígdala pode explicar ao menos algumas das maiores discrepâncias. Outros estudos apontam para um papel complementar da amígdala e do hipocampo nos aprendizados motivacional (Holahan 2005) e aversivo (Izquierdo et al. 1992). Um recente artigo de McGaugh (2005) recoloca e conecta esta questão sugerindo um papel para a atividade aumentada da amígdala durante a ativação da emoção dentro da antiga hipótese perseveração-consolidação. Este autor vem, por muitos anos, produzindo sólidas evidências para um papel da ABL na modulação das memórias com base emocional, mais do que em seu armazenamento. (McGaugh, 2004). Se a amígdala tiver realmente um papel na consolidação e no armazenamento das memórias além do papel que o hipocampo exerce, então será necessário postularmos um terceiro sistema de memória, segundo Phelps (2004). Esta questão tem uma importância bem mais do que teórica, porque se realmente a amígdala se tornar um sistema de memória em separado, cada sistema terá uma pato-fisiologia e se poderá ter síndromes clínicas de déficits de memória com características diferentes, conforme o sistema que estiver mais afetado. (Rossato, 2006)

Recentemente, no Centro da Memória da PUCRS, foram estudados os efeitos de quatro substâncias ligadas ao estresse em ratos de 3 meses de idade pré-treino de esquiva inibitória. ACTH, adrenalina, vasopressina e beta-endorfina foram administrados a estes antes do treino e facilitaram a

recuperação da memória. As doses necessárias para obtenção do mesmo efeito aumentaram progressivamente quando estas ocorreram um dia após o treino e três meses após. Entre os seis e nove meses que se seguiram, o efeito dos quatro hormônios modificou-se para negativo: diminuiu a recuperação da memória. Mais adiante, 12 e 19 meses após o treino, ainda em idade jovem, a recuperação da memória de novo se tornou gradualmente mais sensível às drogas estudadas. Por último, à idade de 22 meses, (com intervalo de 19 m. após o treino), a recuperação foi tão sensível ao efeito facilitador dos hormônios quanto na idade de três meses. Este achado sugere uma forte resposta bimodal (idade e/ou intervalos de treino-teste) aos mecanismos de recuperação de memória. O fenômeno pode estar relacionado à alta emocionalidade observada em jovens e em idosos, quando comparados a adultos de meia-idade. (Izquierdo et al., 2004)

## **2.9 - ESTRESSE E GLICOCORTICÓIDES MODULAM A PLASTICIDADE NEURAL: IMPLICAÇÕES PARA OS CIRCUITOS DO AFETO**

Apesar de os transtornos do humor terem indubitavelmente uma forte base genética, evidências consideráveis demonstraram que estressores severos estão associados com aumento substancial no risco para o início dos transtornos de humor em indivíduos suscetíveis. A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) parece cumprir um papel em mediar estes efeitos. Estas observações são dignas de nota com respeito à pato-fisiologia dos transtornos depressivos maiores e transtornos bipolares nos quais uma porcentagem significativa de pacientes com transtornos de humor manifesta alguma forma de ativação do eixo HPA, e os subtipos de depressão mais frequentemente associados com a ativação do eixo são aqueles mais propensos à associação com redução de volume hipocampal. (Sapolski, 2000 e Watson et al., 2004). Uma correlação positiva tem sido relatada entre o metabolismo da amígdala esquerda e níveis aumentados de cortisol tanto em depressão maior quanto em depressão do transtorno bipolar. (Drevets, 2002). Esta correlação poderia refletir tanto em um efeito do cortisol na função da amígdala ou numa hiperatividade amigdaliana na secreção de CRH. (Carlson et al, 2006).

Outro efeito significativo do estresse e dos glicocorticóides é reduzir a resiliência celular tornando certos neurônios mais vulneráveis a outros insultos tais como isquemia, hipoglicemia, e toxicidade aos aminoácidos excitatórios. (Manji, 2003). O mecanismo preciso pelo qual os glicocorticóides exercem estes efeitos deletérios não está claro, mas provavelmente envolvem a

facilitação à sinalização glutamatérgica e inibição do transporte de glicose. (McEwen et al., 2004 e Carlson et al, 2006).

Em relação aos efeitos dos corticosteróides na cascata de mecanismos moleculares que acompanham a formação da memória, podemos dividi-los em duas etapas: em relação à consolidação, e após, na recuperação dos conteúdos. Em relação ao primeiro, ocorre um aumento, graças à interação com os receptores beta-adrenérgicos na amígdala baso-lateral, envolvendo a ativação do sistema PKA/AMPC. (Roozendaal et al, 2002). Ao contrário, na recuperação, o hipocampo e a amígdala são acompanhados pelo fluxo sanguíneo reduzido no lobo temporal medial. (de Quervain, et al., 2003). Enquanto a influência dos glicocorticóides e de outros hormônios do stress facilita a formação da memória traumática ou de outras experiências aversivas, a mesma influência impede a rememoração de tais experiências e posteriormente protege dos possíveis desenvolvimentos dos transtornos de stress pós-traumático. O stress crônico e repetido causa a morte das células no hipocampo, esta derivada da ação dos glicocorticóides nos seus receptores; porém, se sabe que esta exacerbação da toxicidade local não é causada pela apoptose. (Roy e Sapolsky, 2002).

A experiência de estresse e a idade determinam se o efeito do primeiro será diminuição ou aumento na taxa de recuperação da memória (Yang et al., 2002).

Pesquisas em aprendizagem e memória em animais experimentais e sujeitos humanos saudáveis indicam que os glicocorticóides têm diferentes efeitos em distintos componentes da memória declarativa. (Roozendaal, et al, 2006). Uma única administração de glicocorticóides administrado minutos antes ou após um aprendizado aumenta o armazenamento de longo prazo da nova informação adquirida. Tais achados coincidem com as evidências que indicam que eventos que provocam emoções (por induzirem a liberação de glicocorticóides endógenos) são geralmente mais bem recordados e podem influenciar o desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático. Por outro lado, os glicocorticóides também podem prejudicar a rememoração de longo prazo. Quando os níveis destas substâncias estão elevados na hora do teste de retenção, a recuperação da informação previamente adquirida é prejudicada. Mesmo após administração prolongada, o prejuízo de recuperação da memória induzido por glicocorticóide se dissipa quando os níveis deste retornam ao basal. Os achados de Brunner et al. (2005) sugerem que os efeitos prejudiciais dos glicocorticóides na memória declarativa hipocampo-dependente são congruentes com evidências de um estudo com PET-scan indicando que este tipo de prejuízo é associado a uma atividade reduzida no lobo temporal medial. (Roozendaal et. al., 2005).

## **2.10 - O PAPEL DO GLUTAMATO NO DISTÚRBO DE CIRCUITOS AFETIVOS**

A ativação aumentada de receptores glutamatérgicos ionotrópicos NMDA bem como não-NMDA pode resultar em neurotoxicidade via superativação das enzimas cálcio-dependentes e na geração de radicais livres. Evidências substanciais (Carlson et al., 2006) sugerem que excessiva transmissão glutamatérgica (que pode ser precipitada por stress) tem um papel central na atrofia dos neurônios piramidais da camada CA3 do hipocampo. Ao contrário, antagonistas de NMDA evidenciaram ser bloqueadores da atrofia. Como foi colocado acima, as projeções no circuito límbico-talâmico-cortical são predominantemente glutamatérgicas. A super-atividade consistente vista neste circuito nos transtornos de humor é provavelmente associada a níveis cronicamente elevados de glutamato nestas regiões. Esta distribuição anatomicamente seletiva de neurotransmissores diminui a perda de células da glia nestas áreas (que são o mecanismo primário de captação do glutamato pela sinapse) posteriormente dando suporte ao envolvimento da toxicidade glutamatérgica no distúrbio do circuito afetivo. (Carlson et al, 2006).

William James (1890), um dos primeiros pesquisadores a estudar os efeitos da emoção na memória, bem disse: *“an impression may be so exciting emotionally as almost to leave a scar upon the cerebral tissues.”* (N.T. : *“uma impressão deve ser tão emocionalmente excitante a ponto de deixar uma escara sobre os tecidos cerebrais”*). Esta observação de que a forte emocionalidade pode gerar memórias mais duráveis foi estudado por diversos autores ao longo do último século. (Colgrove, 1899, Somer e Saadon, 1997, Christianson, 1992, Wright e Gaskell, 1995, Terr et al., 1996, Kvavilashvili et al. , 2003, van Giezen et al., 2005, Berntsen e Thomsen, 2005; Curci e Luminet, 2006, *apud* Carlson, 2006). O poder de reforçar as memórias de eventos que ocorrem em momentos de grande emocionalidade foi referido como *“hipermnésia”* por Stratton (1919, *apud* Carlson, 2006) e após, por Brown e Kulik (1977, *apud* Carlson, 2006), como memória *“flash”*.

Uma década após Colgrove (1899, *apud*), Yerkes e Dodson (1908, *apud*) estudaram os efeitos de diferentes intensidades de pequenos choques elétricos no aprendizado da tarefa de esquiva. Eles demonstraram que quando os ratos aprendiam a tarefa de evitar choques numa discriminação visual simples, isto é, branco/preto, a taxa de aprendizagem aumentava linearmente com o aumento na intensidade dos choques. Quando os ratos foram testados em uma tarefa um pouco mais complexa, de discriminação branco/cinza, a taxa de discriminação visual foi mais eficiente com uma intensidade intermediária de choque do que com uma intensidade alta. Estes achados, após replicados separadamente por cada um dos autores, foram denominados Lei de Yerkes-Dodson. Esta

essencialmente postula que um alto nível de motivação pode aumentar o aprendizado de uma tarefa fácil e prejudicar o aprendizado em uma tarefa difícil.

Atualmente, mais de cem anos após, se faz um retorno à leitura da Lei proposta por Yerkes-Dodson com as modernas técnicas de neuroimagem a que temos acesso, e talvez possamos encontrar novas conclusões que corroborem o insight *avant-première* feito por estes autores em sua época com tão poucos recursos. Por exemplo, Diamond (2007) sugere identificar se há envolvimento do córtex pré frontal na tarefa (por meio de neuroimagem) podendo, com isto, se obter uma diretriz sobre a predição da performance em tarefas que envolvam ativação da emoção.

### **3 - PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 - Delineamento Geral**

Estudo de caso controle de base populacional.

##### **3.1.1 - Desfechos e Fatores em Estudo**

São definidos como fatores em estudo: a memória declarativa, memória implícita e a ativação emocional. Os desfechos são o diagnóstico psiquiátrico e os níveis de sintomas depressivos.

#### **3.2 - Logística**

O presente trabalho foi desenvolvido como trabalho de campo do Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS. O local foi o Ambulatório de Pesquisas do HCPA, em associação com o Grupo de Pesquisa em Cronofarmacologia do Comportamento, que tem a coordenação dos Professores Maria Paz Loayza Hidalgo e Volnei Caumo.

#### **3.3 - Seleção da Amostra**

As pacientes encaminhadas dos postos de saúde foram recebidas no ambulatório do HCPA por psiquiatra. Ao ser feito o diagnóstico clínico de transtorno depressivo, baseado no DSM IV TR, as pacientes começavam a participar do estudo após devidamente informadas e concordantes tendo assinado o termo de consentimento aprovado pelos Comitês de Ética do HCPA e da PUC-RS.

Foram selecionados 24 sujeitos (mulheres deprimidas) e 16 controles (mulheres não deprimidas e sem doença clínica considerada grave). O tamanho da amostra foi calculado baseado em trabalhos anteriores.

### **3.3.1 - Por que somente sujeitos do gênero feminino foram selecionados?**

Os achados de Canli (1999, 2000, 2002) e Cahill (2004) indicam que é essencial considerar possíveis diferenças de gênero em estudos futuros. Cahill (2004) utilizou RNMF que confirmou a lateralização hemisférica (relacionada ao gênero) da função da amígdala na memória para materiais causadores de ativação emocional. A amígdala esquerda demonstrou uma correlação mais forte entre a codificação e a memória de longo prazo em mulheres, no teste de Cahill. O oposto ocorreu no sexo masculino, ou seja, a amígdala direita demonstrou esta relação mais forte. Isto deixa claro que nos seres humanos existe esta lateralização relacionada ao gênero, ao menos no tocante ao material com valência negativa. Apesar da evidência desta lateralização da função da amígdala ligada ao gênero, isto por si não nos esclarece o que esta lateralização significa e que combinação de fatores biológicos e psicológicos produziu isto. Uma das explicações é a especialização hemisférica no processamento de aspectos relativamente globais de um estímulo ou cena versus o processamento de aspectos relativamente locais. Evidências substanciais apontam para uma especialização do hemisfério direito em processar informações globais enquanto o hemisfério esquerdo processa informações locais. (Cahill, 2004). Coincidentemente ou não, seis das oito regiões cerebrais que demonstraram ativação significativa nos homens, se localizavam no hemisfério direito. Em contraste, todas as regiões com ativações significativas detectadas nas mulheres foram no hemisfério esquerdo.

Diz-nos Cahill (2004): “Concluindo, os presentes achados nos dão a mais persuasiva demonstração de dados de lateralização hemisférica da função da amígdala com respeito à memória para eventos com ativação emocional. Além disto, eles reforçam o argumento de que, para um

completo entendimento dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à memória influenciada pela emoção, seja contabilizada a influência do gênero.”

### **3.4 - Critérios de Inclusão**

Foram incluídas mulheres adultas, com idades variando de 20 a 55 anos, alfabetizadas, não usuárias de drogas, com visão e audição preservadas, residentes no município de Porto Alegre e arredores.

### **3.5 - Critérios de Exclusão**

Foram excluídas mulheres com doenças crônicas não compensadas (diabete mérito, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal), portadoras de demências de quaisquer etiologias, com história de acidentes vasculares cerebrais prévios, pacientes com distúrbios do movimento, bem como pacientes com co-morbidades psiquiátricas, ou transtornos do sono primários.

### **3.6 - SEPARAÇÃO EM AMOSTRA E CONTROLE**

#### **Grupo I – Episódio Depressivo**

As pacientes foram selecionadas a partir de encaminhamentos provenientes das Unidades Básicas de Saúde do município de Porto Alegre. Para o diagnóstico do episódio depressivo maior foram utilizados os critérios clínicos da classificação da CID 10.

## **Grupo II - Sujeitos Normais**

Os sujeitos-controle da pesquisa foram convidados a participar (pelos técnicos da equipe) entre os familiares, amigos e vizinhos das pacientes. Estes sujeitos-controle tiveram *screening* negativo para transtornos psiquiátricos menores. O rastreamento foi realizado com a aplicação do *Self-Reporting Questionnaire-20 (SRQ-20)* adaptado para a Língua Portuguesa do Brasil por Mari et al., (1986). Sujeitos com escores acima dos pontos de corte estabelecidos para a população brasileira, 7 para as mulheres, não foram incluídos nesse grupo.

### **3.7 – Instrumentos**

Todos os instrumentos utilizados para mensurar os fatores ou desfechos estão adaptados e ou validados para o Português do Brasil.

#### **3.7.1. Instrumento para *Screening* de Transtorno Psiquiátrico**

Esse instrumento foi utilizado para rastreamento dos indivíduos potencialmente saudáveis em nível de atenção primária. A versão brasileira do SRQ-20 foi utilizada como *screening* para transtornos psiquiátricos menores, tais como somatização, humor depressivo/ansioso e pensamentos depressivos (Mari et al., 1986). Consta de 20 perguntas do tipo sim ou não. Escores mais elevados indicam maior probabilidade de transtorno mental. Os pontos de corte para a população brasileira foram de 7 ou 8 para as mulheres e de 5 ou 6 para os homens. A sensibilidade encontrada foi de 83%, e a especificidade, de 80%.

#### **3.7.2. Instrumento para Aferição dos Desfechos Primários**

##### **3.7.2.1. Diagnóstico de Depressão**

O médico da unidade básica realizou o diagnóstico através da CID-10 para cuidados primários (Almeida-Filho N et al., 1997).

Posteriormente, este encaminhou para confirmação diagnóstica ao psiquiatra da equipe que utilizou os critérios da CID 10 e o *CHECK LIST* da DSM IV para transtorno depressivo maior. O instrumento foi aplicado por dois psiquiatras sêniores independentes. Em caso de dúvida, um terceiro psiquiatra participou da discussão como juiz na definição do diagnóstico.



### 3.7.2.2. Avaliação dos sintomas depressivos

A escala de Montgomery-Åsberg, adaptada para o Português do Brasil (Dractu, 1987), foi utilizada para medir sintomas depressivos e compreende 10 categorias de sintomas. O escore pode variar de 0 a 60. Escores mais elevados indicam maior nível de depressão. Os pontos de corte utilizados para classificar os níveis de sintomas depressivos foram os descritos por Muller et al. (2003): Depressão leve  $\geq 13 - 17$ ; moderada  $\geq 18 - 26$ ; marcada  $\geq 27 - 36$  e severa  $\geq 37$ .

O Inventário para Depressão de Beck (Gorenstein, 2002) é uma escala que avalia, principalmente, aspectos cognitivos relacionados à depressão. Apresenta 21 itens, cada um variando de 0 (neutro) a 3 (grau máximo de severidade). O escore varia de 0 a 63. Ausência de Transtorno depressivo=1-10; Transtorno depressivo leve=11-16; Transtorno depressivo clínico *borderline*=17-20; Transtorno depressivo moderado=21-30; Transtorno depressivo grave=31-40; Transtorno depressivo severo  $\geq 40$ .

A escala de Hamilton é composta por 21 itens que avaliam sintomas de humor e aspectos somáticos relacionados à depressão. Tem sido amplamente usada em ensaios clínicos. O escore varia de 0 a 62. Escores  $\leq 7$  = normal; depressão leve = 8 - 13; depressão moderada = 14 - 18; depressão grave = 19 - 22 e depressão muito grave  $\geq 23$ .

### 3.7.3 - Uso de Medicamentos, Drogas Ilícitas e Doenças Crônicas

Para aferir essas variáveis foi usado um instrumento já descrito em artigos anteriores (Hidalgo et al., 2002). No final da aplicação dos instrumentos é apresentada uma lista com drogas e fármacos (incluindo drogas ilícitas) que possam estar provocando sintomas depressivos. O participante do estudo deve apenas responder no fim a pergunta: você faz uso de algum desses medicamentos? ( ) sim, ( ) não.

### 3.7.4 - Instrumento para Aferição da Memória

Para aferir a memória foi utilizado um instrumento criado por Cahill e cols.(1994) e validado em nosso meio por Neufeld et al. (2008). (Neufeld, CM, Brust, PG, Stein, LM, *no prelo*). Este

instrumento consiste em uma história mostrada em *power point*, individualmente, com forte conteúdo emocional. Uma semana após, é aplicado um questionário sobre a referida história, perguntando detalhes que foram relatados e mostrados. O aplicador do instrumento faz as perguntas ao sujeito do estudo, apenas uma vez, e dá as alternativas (escolha simples). Foi realizado treinamento prévio do aplicador do instrumento (a própria autora deste).

### **3.7.5 - Número de episódios depressivos**

O número de episódios depressivos foi avaliado por meio de questionário estruturado, quantificados em valores absolutos e discriminados em episódios com necessidade de internação ou não.

### **3.7.6 - Controle de Qualidade**

Os seis avaliadores receberam treinamento de um mês (60 h) para aprender a técnica de aplicação dos instrumentos e para esclarecer possíveis dúvidas sobre as questões durante a aplicação dos questionários. Houve reuniões semanais para discutir as dúvidas surgidas durante a aplicação dos questionários e problemas referentes ao estudo. Também os avaliadores foram assistidos em 15% das avaliações pelo investigador principal.

### **3.8 - Cegamento**

Para garantir o cegamento do estudo, cada avaliação foi realizada por avaliadores distintos, que não conheçam o diagnóstico do paciente. A seqüência de aplicação foi aleatória. Os testes foram respondidos individualmente, na presença de um dos avaliadores responsáveis pelo estudo. Quando necessário, o avaliador auxiliou o paciente na leitura das questões.

### **3.9 - Seqüência de Procedimentos**

No momento da avaliação no posto de saúde, o médico notificou o pesquisador responsável. Todo paciente que apresentava humor depressivo, após consentir na sua participação no estudo, foi entrevistado no ambulatório de pesquisa do grupo de Cronofarmacologia do Comportamento, para

elucidação diagnóstica através dos critérios da CID 10 e do *check list* do DSM IV. Tendo preenchendo os critérios de inclusão, foi informado de todos os procedimentos e solicitado a reiterar sua participação através do consentimento informado. Na primeira avaliação foram aplicadas as escalas para aferição de sintomas de depressão. Todas as pacientes responderam a um questionário estruturado para avaliar características demográficas, renda *per capita*, doenças prévias e drogas em uso. No primeiro dia, foi mostrada à paciente a seqüência de diapositivos do *Teste de Cahill*, no *notebook* do aplicador (tela de 15 polegadas). A avaliação foi realizada individualmente, pela própria autora. As instruções para aplicar as escalas, bem como os sinônimos das palavras, constaram num manual de instruções. Também foi registrado o início e o tipo de tratamento para depressão, quando utilizado.

Uma semana depois, as pacientes retornaram ao ambulatório do HCPA para reavaliação do uso da medicação e foi aplicado o questionário do *Teste de Cahill*. (vide anexo).

No total, as pacientes foram vistas por duas vezes: avaliação, e, uma semana após, reavaliação.

Os sujeitos-controle foram submetidos à mesma bateria de testes nos intervalos correspondentes ao caso ao qual foram pareados.

### **3.10 - Composição da Equipe**

A equipe foi composta por:

-Quatro estudantes da área da saúde. Estes realizaram a recepção dos pacientes no ambulatório e acompanharam a contra-referência do paciente à rede. Participaram das reuniões administrativas e do clube de revista do grupo. Finalmente, acompanharam a fase de análise e redação dos resultados, apresentando os mesmos nos salões de iniciação científica.

-Três psiquiatras que realizaram o diagnóstico e planejaram o tratamento farmacológico, quando necessário, para posterior re-encaminhamento à rede.

-Uma pesquisadora que coordenou a coleta de dados.

-A própria autora aplicou o teste de *Cahill* nas pacientes e controles.

### 3.11. Processamento dos dados e Análise estatística

Os dados foram organizados em Banco de Dados, criado no programa *Office Excel*. A análise estatística foi realizada no programa *SPSS for Windows*, versão 13.0. A distribuição das variáveis foi descrita como média e desvio padrão ou frequência e proporção.

O índice de confiabilidade inter-avaliador para a escala de Montgomey-Asberg foi avaliado por meio do coeficiente de correlação intraclasse.

A análise do teste de memória foi realizada por *ANOVA*.

A análise de *MANOVA* (*multivariate analysis of variances*) com medidas repetidas foi utilizada para analisar a variável dependente: o percentual de respostas corretas nas três fases da história, através do teste de escolha simples. Esta *MANOVA* com medidas repetidas incluiu um efeito para grupo (deprimidas X controles), um efeito para sub-grupos (depressão moderada ou severa), e um efeito para fase da história (a primeira neutra, a segunda emocionalmente ativadora, e a terceira, novamente neutra). Nós também examinamos a interação fase X sub-grupo X grupo. Um *ANOVA post-hoc* foi efetuado para examinar as diferenças dentro dos grupos (deprimidas X controles) no percentual de respostas corretas seguida por um teste de *Duncan post-hoc* quando apropriado. Em um segundo momento, um teste t de uma cauda foi calculado para cada quadro comparando-se a amostra com o grupo controle.

O nível de significância estatística que foi utilizado como aceitável, em todos os testes foi de 95%, com  $p \leq 0,05\%$ .

## 4 - ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo segue as condições estabelecidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O projeto foi submetido à aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa em Saúde das instituições envolvidas (Secretaria Municipal de Saúde do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul).

O sigilo quanto às informações coletadas nos prontuários foi assegurado através de adequado treinamento da equipe envolvida com a coleta de dados, além do comprometimento ético dos pesquisadores participantes da pesquisa no manuseio e no tratamento das informações. Todas as informações coletadas foram arquivadas em local apropriado, não sendo utilizadas para qualquer outra finalidade além dos objetivos propostos.

A participação dos sujeitos na pesquisa foi voluntária e estes puderam se afastar do processo de investigação a qualquer momento. O objeto e os procedimentos da pesquisa foram informados a todos os participantes, assim como a garantia de anonimato dos sujeitos e da confidencialidade dos dados em qualquer relatório desta pesquisa ou qualquer documento que possa ser produzido a partir dela. Todas as informações foram previstas no termo do consentimento livre esclarecido que foi assinado por todos os sujeitos da pesquisa.

Os pacientes que forem diagnosticados como “Episódio Depressivo” ou “Transtorno Depressivo Maior”, foram encaminhados à Rede Municipal de saúde do município, e foi feito contato telefônico com o médico do Posto de Saúde, além de documento de referência/contra-referência (cf. política municipal de saúde) para garantir a continuidade do tratamento.

## 5 - RESULTADOS

Os resultados estão demonstrados nos gráficos de 1 a 3. A ANOVA de uma via mostrou diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ) nas respostas da primeira e da terceira parte da história, considerada neutra. (Quadros 1 a 4 e 9 a 11). O grupo controle obteve maior número de respostas corretas do que o grupo das pacientes com doença depressiva, quando aplicado o ponto de corte da escala de Beck para grave e severa (acima de 30). (gráfico 1).

As pacientes gravemente deprimidas ( $BDI > 30$ ) responderam a muito menos questões (no total) de forma correta do que as controles. Este resultado foi estatisticamente significativo ( $p = 0,02$ ). A diferença entre um grupo e outro, em relação à média de questões, foi de 7 respostas. Esta diferença absoluta nos parece importante, já que equivale a mais de 10% do total.

O segundo tipo de análise estatística, separando os quadros um a um, encontrou diferença estatisticamente significativa apenas relativa ao quadro 10, com  $p = 0,008$ .

O *slide* 10 mostra a mãe ligando para a pré-escola, parecendo desesperada. Do ponto de vista da mãe, este parece ter sido o slide mais sensibilizante de assistir.

Aqui, chama a atenção o fato de a escala de Beck medir principalmente sintomas cognitivos de depressão. Por esta razão, é a escala mais utilizada nos trabalhos que tentam relacionar depressão e alterações de memória declarativa.

É importante observar que no artigo original de Cahill (1994) a questão 10 não diferenciou amostra e controles.

Na discussão a seguir, apresentamos nossas hipóteses para que tais resultados tenham ocorrido.

## 6 – DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, os nossos achados confirmam o fato de que as histórias com forte conteúdo emocional aumentam a recuperação das memórias na população em geral. Em nosso trabalho, tanto as pacientes deprimidas como as controles obtiveram um melhor desempenho na fase mais emocionante da história (parte dos quadros 5 a 8). O total de respostas corretas foi quase igual nos controles e na amostra (14,41 / 14,55 / 13,16 respectivamente.  $p = 0,60$ ). Já nas partes mais neutras, (quadros de 1/4 e 9/11), as pacientes deprimidas obtiveram um desempenho pior, significativo estatisticamente em relação aos controles ( $p = 0,02$  na primeira fase e  $p = 0,03$  na terceira fase). Ambos os resultados confirmam os autores até aqui citados.

Apenas quando separamos a amostra das pacientes deprimidas em severa e leve, utilizando o ponto de corte de 30, nós podemos observar uma diferença estatisticamente significativa entre a parte das mulheres severamente deprimidas e o grupo controle. (gráfico 2) A análise individual da retenção mostrou diferença estatisticamente significativa apenas no slide nº 10, (gráfico 3), o que foi maior no grupo com depressão grave do que naquele com baixas pontuações na escala de Beck.

Um declínio na cognição em pacientes deprimidos tem sido repetidamente descrito (Bremner et al, 2004; Schatzberg et al, 2000; Bradley e Mathews,1988). Tal declínio não parece ser uma boa explicação para a quase puntiforme alteração que se observou em relação à retenção de memória no slide 10. Se fosse por esta causa, teríamos que observar uma diminuição da memória para todos ou para a maioria dos slides. Por razões semelhantes, um achatamento das emoções nos indivíduos deprimidos também não nos parece uma explicação adequada. Se esta fosse a razão, teríamos que ver um prejuízo nos slides de 5-8. A redução da rememoração não foi estatisticamente significante na amostra de deprimidas como um todo, e foi consideravelmente significante apenas naquelas com um BDI acima de 30. (Gráfico 1).

Quando confrontados com os quadros que compõem o teste, os sujeitos do estudo poderiam associar com suas experiências, simplesmente repudiá-los, ficar pensando em estratégias para lembrá-los, estabelecer as ligações entre eles, ou ainda, não prestar muita atenção ao teste. É provável que as pacientes deprimidas tenham prestado menos atenção ao teste pelos próprios sintomas (dependência de estado endógeno), enquanto os controles possam não ter se interessado tanto, uma vez que não havia ganhos como o que havia no caso das pacientes (serem encaminhadas para tratamento numa

Rede na qual há uma espera média de 12 meses para consulta psiquiátrica, *informações da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, 2006*). Provavelmente estas e outras variáveis e as diferenças nas estratégias de aprendizado influenciam a natureza das atividades de processamento explícito usadas durante o estudo.

Uma explicação psicodinâmica plausível para o déficit visto nas respostas do slide 10 poderia envolver o fato de que as deprimidas se identificaram com a mãe do menino na história relatada e podem ter percebido a tarefa de fazer o telefonema como algo particularmente difícil de fazer. Talvez porque envolva uma tomada de decisão. Não apenas isto, mas principalmente por ter sido logo após a cirurgia do filho. Com certeza, os eventos colocados nos slides de 4 a 8 também envolviam decisões, ainda mais importantes, porém estas eram da ordem do inexorável, a mãe não podia parar e pensar sobre elas, pois eram todas urgentes e foram acontecendo sem ela ter como intervir. O sentimento de impotência pode ter tomado conta das mulheres severamente deprimidas que se identificaram com a mãe do menino e tiveram este desempenho tão pobre na tarefa. Talvez uma das difíceis tarefas para uma pessoa deprimida seja a tomada de decisão, pois envolve certo pragmatismo após um impacto emocional. As pessoas com Doença Depressiva Grave, muitas vezes deixam de realizar suas tarefas, sejam elas laborais ou domésticas, e, quando não as abandonam, fazem-nas de maneira mecânica.

Outra possibilidade é a de que a emoção poderia fazer os déficits de memória nos deprimidos diminuir, ou até desaparecerem. Discutimos este ponto tomando por base os achados do próprio autor do artigo gerador desta pesquisa, Cahill (Cahill et al., 1996). Diz-nos o autor, neste artigo citado, que o complexo amigdaliano (AC) cumpre um papel seletivo no aprendizado e nos processos de memória. Sabemos que a atividade do AC durante as experiências emocionais é relacionado á memória de longo prazo. Além disto, durante as situações não emocionais, a sua atividade não modula o armazenamento de memória.

De qualquer modo, os presentes achados podem ser interpretados como fortemente contrários ao uso do Teste de Cahill et al. (1994) e van Stegeren et al. (1998) como uma ferramenta diagnóstica na depressão, e sugerem que uma grande variedade de mecanismos compensatórios nesta condição podem fazer com que se superem os déficits que podem ocorrer.

## **7 - CONCLUSÃO**



Este trabalho procura demonstrar, inicialmente, a associação entre déficits de memória declarativa e depressão em mulheres adultas. Para tal, utiliza um teste criado originalmente para verificar a associação entre ativação de emoção e memória (Cahill et al., 1994).

Após obter resultados a princípio inesperados, de que o desempenho da amostra foi muito semelhante à dos controles, exceto em um dos quadros, que apontam para o lado mais pragmático da história, partiu-se para uma busca na literatura de explicações para tal fenômeno. Através de extensa revisão, concluiu-se que provavelmente a grande ativação emocional causada pela história e fotos do teste, impediu que a diferença de recuperação de memórias entre mulheres com e sem sintomas de moderados a graves de depressão fosse aqui demonstrada. Além disto, várias outras causas, como grande variabilidade individual e graus de depressão muito variados, podem ter influenciado para que os resultados tenham se comportado desta maneira.

A comparação dos desempenhos dos grupos por fases da história (neutra X emocionalmente ativadora) nos auxiliam a sumarizar os achados da literatura. Se por um lado, sabe-se que a ativação da amígdala pela emoção pode facilitar a recuperação de memória, e por outro, que os déficits de memória nos deprimidos são maiores do que na população geral, provavelmente estas duas razões apareceram aqui e geraram estes resultados. Ou seja, apareceu um pouco do déficit mnêmico na comparação das fases 1 e 3 entre amostra X controle. E, na fase mais ativadora de emoção, o déficit desapareceu totalmente, tendo-se um resultado quase igual ao do grupo controle. Talvez um estudo em pacientes com graus leves de demência pudesse nos esclarecer se nestas também não permaneceriam inalterados, ou quase, os testes desta fase mais ativadora de emoção.

Em termos de aplicabilidade prática dos resultados, pode-se pensar em técnicas psicoterapêuticas. Provavelmente, a ativação emocional em nível ótimo, seja uma das poucas estratégias que pode levar o paciente deprimido a armazenar, em sua memória declarativa, os conteúdos discutidos nas consultas. Pode-se pensar, portanto, no desenvolvimento de técnicas que envolvam a ativação emocional como meio de se trabalhar certos conteúdos que, de outra forma, não se faz possível.

Talvez o grande desafio no campo de pesquisa da ativação emocional / afetação da performance seja justamente se conseguir o nível ótimo de ativação emocional que afete a curva no sentido linear, ou seja, favorável à execução da tarefa.

Já no campo psicoterapêutico, onde a variabilidade individual é inerente, esta pesquisa pode auxiliar o psicoterapeuta a encontrar o nível ótimo de ativação emocional para seu paciente em cada momento. Em relação ao desenvolvimento de técnicas cognitivas para a depressão, pode-se utilizar a idéia do nível ótimo de ativação emocional na elaboração de estratégias desde as cognitivas até a própria abordagem do paciente com depressão.

Porém, sabemos serem necessárias novas pesquisas para confirmarem ou não estes achados, pois informações confiáveis considerando o funcionamento de memória em adultos deprimidos são vitais para os clínicos que necessitam fazer diagnósticos e tomar decisões sobre tratamentos em indivíduos que relatam e/ou demonstram dificuldades na memória.

**- ANEXO I- FOTOS E PERGUNTAS DO TESTE DE CAHILL**

Slide 1

**Uma mãe e seu filho estão saindo de casa pela manhã**



1) O que tinha na primeira foto que tu viste na semana passada?

- a) Uma mãe e seu filho
- b) Um pai e seu filho
- c) Uma mãe e um pai
- d) Não tinha nenhuma pessoa

2) O que a mãe e o filho estavam fazendo?

- a) Sentados à mesa, comendo
- b) Saindo de casa
- c) Caminhando
- d) Andando de carro

3) Onde estavam a mãe e o filho?

- a) na frente de uma escola
- b) na frente da casa deles
- c) numa parada de ônibus
- d) do lado do carro deles

4) O que a mãe estava fazendo?

- a) chaveando a porta da casa
- b) amarrando o sapato do seu filho
- c) entrando no carro dela
- d) fechando a janela

5) Qual era a cor da porta da casa?

- a) verde
- b) preta
- c) vermelha
- d) marrom

6) O que estava visível bem na frente da foto?

- a) grama e plantas
- b) árvores
- c) um cachorro
- d) entrada da garagem

7) O que o garoto estava carregando?

- a) uma bola de futebol
- b) seu lanche
- c) uma mochila
- d) um ursinho de pelúcia

8) Que parte do dia era?

- a) manhã
- b) tarde
- c) noite
- d) não disseram

Slide 2



**Eles estão indo visitar o local de trabalho do pai.**

1) O que tinha na segunda foto?

- a) mãe
- b) filho
- c) mãe e filho
- d) mãe e filho e outras pessoas ao fundo

2) O que eles estavam fazendo?

- a) estavam parados em pé
- b) estavam sentados
- c) estavam caminhando
- d) estavam correndo

3) Qual era a posição de um em relação ao outro?

- a) estavam caminhando de braços dados
- b) estavam caminhando de mãos dadas
- c) ele estava segurando a jaqueta dela
- d) estavam separados

4) Onde eles estavam indo?

- a) para a escola
- b) fazer compras
- c) ao local de trabalho do pai
- d) ao local de trabalho da mãe

5) Te disseram que eles...

- a) tinham planejado fazer isso há muito tempo
- b) fizeram isso sem planejar
- c) fizeram isso depois de receber um telefonema
- d) não contaram nada para vocês

6) A cara deles era de

- a) neutralidade
- b) tristeza
- c) felicidade
- d) excitação

7) Quanto do menino tu pudeste ver na foto?

- a) o corpo inteiro
- b) dos ombros para cima
- c) da cintura para cima
- d) dos joelhos para cima

8) Em que direção eles estavam andando?

- a) na direção tua direção
- b) para longe de ti
- c) para a esquerda
- d) para a direita

Slide 3



**O pai é um técnico de laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.**

1) O que tinha na terceira foto?

- a) a mãe e o filho
- b) o pai
- c) todos os três
- d) um hospital

2) Te disseram que o pai do guri era...

- a) professor
- b) cirurgião
- c) técnico de laboratório
- d) diretor de hospital

3) O que o pai estava fazendo na terceira foto?

- a) trabalhando em uma mesa
- b) olhando no microscópio
- c) varrendo o chão
- d) fazendo pose, olhando diretamente para a câmera de fotos

4) Na tua opinião, ele estava olhando...

- a) para a esquerda
- b) para a direita
- c) diretamente para ti
- d) para o lado contrário ao teu

5) O pai tinha...

- a) óculos
- b) barba
- c) ambos
- d) nenhum

Slide 4



**Eles olham para os lados  
antes de atravessar uma  
rua movimentada.**

1) O que aparecia na quarta foto?

- a) mãe
- b) mãe e filho
- c) pai
- d) pai e filho
- e) nenhum deles

2) O que a mãe e o filho estavam fazendo?

- a) entrando num carro
- b) entrando num ônibus
- c) esperando numa sinaleira
- d) olhando antes de atravessar a rua

3) O que aparecia atrás do menino e da mãe?

- a) árvores
- b) uma casa
- c) um carro estacionado
- d) uma bicicleta

5) Eles estavam parados ao lado de...

- a) uma placa de trânsito
- b) um carro estacionado
- c) uma sinaleira
- d) um poste

Slide 5



**Enquanto atravessava a rua, o garoto sofreu um terrível acidente que o deixou bastante machucado.**

1) O que aparecia na quinta foto?

- a) uma esquina
- b) uma ambulância
- c) um carro encima da calçada
- d) um guincho com o carro

2) O que aconteceu nesta parte da história?

- a) o guri viu um grave acidente
- b) o guri sofreu um grave acidente e ficou muito machucado
- c) o guri viu um carro acidentado na calçada
- d) eles passaram pelo local de um pequeno acidente

3) Te disseram que o guri...

- a) ficou inconsciente
- b) ficou muito machucado
- c) ficou preso sob o carro
- d) foi levemente ferido

4) Quem aparecia nesta quinta foto, além do carro acidentado?

- a) a mãe
- b) o guri
- c) algumas pessoas desconhecidas
- d) só o carro aparecia

5) A cor do carro que causou o acidente era...

- a) verde
- b) cinza
- c) azul
- d) preto

6) O carro estava...

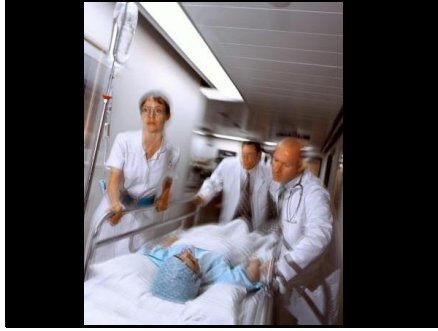
- a) com o capô de frente para ti
- b) com o porta-malas de frente para ti
- c) virado, com as rodas para cima
- d) virado, de lado

Obs.: Nesta pergunta o experimentador deve perguntar em que o aluno se baseou para dar a resposta, para avaliar se o sujeito experimental sabe diferenciar direita de esquerda.

7) Além do carro batido, nesta foto também tinha...

- a) uma ambulância
- b) um carro-guincho
- c) outros carros passando
- d) um carro estacionado atrás do carro batido

Slide 6



**No Hospital, a equipe prepara a sala de emergências para onde o garoto é imediatamente levado.**

1) O que aparecia na sexta foto?

- a) um guincho
- b) uma ambulância
- c) uma rua congestionada
- d) uma equipe médica

2) Te disseram que o pessoal do hospital...

- a) preparou a sala de emergência para o guri
- b) está atendendo as vítimas de um acidente de ônibus
- c) está se preparando para um treinamento de emergência para desastres
- d) não te contaram nada

3) Na foto, o guri estava:

- a) sentado
- b) brincando
- c) sendo levado na maca
- d) com a mãe

4) Te contaram que o guri foi levado....

- a) para o Hospital de Pronto Socorro
- b) para o Hospital da PUC
- c) para o Hospital de Clínicas
- d) para nenhum hospital



Slide 7



**Durante toda a manhã, a equipe cirúrgica lutou para salvar a vida do garoto.**

1) O que aparecia na sétima foto?

- a) mãe
- b) médicos
- c) pai
- d) enfermeiras

2) Onde estavam os médicos?

- a) numa sala de cirurgia
- b) no refeitório
- c) na farmácia
- d) na ambulância

3) Os médicos estavam...

- a) falando com os pais do guri
- b) fazendo exercícios de rotina
- c) operando o guri
- d) não disseram nada para ti

4) Que pessoas tu lembras de ter visto nesta foto?

- a) guri e cirurgiões
- b) vários médicos
- c) um médico
- d) dois médicos

5) Os médicos estavam usando...

- a) apenas avental cirúrgico
- b) avental e toca cirúrgicas
- c) óculos e avental cirúrgico
- d) tudo isso

6) Te contaram que os médicos operaram...

- a) durante toda manhã
- b) durante todo dia
- c) durante toda tarde
- d) não te contaram nada

Slide 8



**No final, a equipe cirúrgica consegue reimplantar os pés do garoto, que haviam sido arrancados no momento do acidente.**

- 1) O que aparecia na oitava foto?
  - a) médicos conversando com enfermeiras
  - b) pai e mãe
  - c) o garoto depois da cirurgia
  - d) o pai e o garoto
- 2) O que foi feito no guri?
  - a) foram colocados enxertos de pele nas suas pernas
  - b) seus pés foram re-implantados
  - c) suas pernas foram engessadas
  - d) não te disseram nada
- 3) Que parte do guri foi mostrada na foto?
  - a) apenas a cabeça
  - b) o corpo todo
  - c) apenas as pernas
  - d) apenas o tronco
- 4) Onde eram visíveis cicatrizes?
  - a) nos pés
  - b) perto dos tornozelos
  - c) nos joelhos
  - d) não tinha nenhuma cicatriz
- 5) O que mais estava nesta foto, além do guri?
  - a) uma ferramenta cirúrgica
  - b) soro.
  - c) travesseiro
  - d) nada
- 6) Qual era a posição do guri?
  - a) deitado de barriga para baixo
  - b) deitado de barriga para cima
  - c) deitado de lado
  - d) sentado

Slide 9



**Enquanto o pai ficava com o garoto, a mãe sai para telefonar para a escola do seu outro filho.**

- 1) Quem estava indo embora do hospital?
  - a) o pai do guri
  - b) a mãe do guri
  - c) a mãe e o guri
  - d) a mãe e o pai
- 2) Porque a mãe estava indo embora?
  - a) para chamar os avós do guri
  - b) porque estava atrasada para o seu trabalho
  - c) para telefonar para a escola de seu outro filho
  - d) porque tinha dentista
- 3) O que ela estava segurando na sua mão?
  - a) sua bolsa
  - b) suas chaves
  - c) uma bola de futebol
  - d) nada
- 4) Perto do que ela estava passando?
  - a) perto de um posto policial
  - b) perto de um metrô
  - c) perto de uma praça
  - d) perto de um shopping
- 5) Em que direção ela estava andando?
  - a) na direção de um ponto de táxi
  - b) na direção de uma sinaleira
  - c) na direção de um camelô
  - d) na direção de um orelhão
- 6) Onde estava a bolsa da mãe?
  - a) na sua mão
  - b) no seu ombro
  - c) ela não estava carregando nenhuma bolsa

Slide 10



**Sentindo-se nervosa e arrasada, a mãe telefona para a escola para avisar que logo passaria lá para buscar seu outro filho.**

- 1) Onde estava a mãe?
  - a) na calçada
  - b) em uma viatura da polícia
  - c) em um orelhão, falando no telefone
  - d) entrando num taxi
- 2) Para quem a mãe estava telefonando?
  - a) para os avós do guri
  - b) para o seu chefe
  - c) para a escola do seu outro filho
  - d) para o ponto de táxi
- 3) Em que ela estava apoiada?
  - a) numa bola de futebol
  - b) na sua bolsa
  - c) em um guia telefônico
  - d) na porta da cabine telefônica
- 4) Onde estava o telefone?
  - a) do lado direito da mãe
  - b) do lado esquerdo da mãe
  - c) atrás da mãe
  - d) não dava para ver
- 5) Te contaram que a mãe estava...?
  - a) cansada
  - b) estressada
  - c) atrasada
  - d) ansiosa

Slide 11



**Para buscar seu outro filho, a mãe foi até a parada de ônibus e chamou um táxi.**

- 1) Onde estava a mãe na última foto?
  - a) numa parada de ônibus
  - b) num ponto de taxi
  - c) em casa
  - d) do lado de fora do prédio do seu trabalho
- 2) O que ela estava fazendo na parada de ônibus?
  - a) esperando um ônibus
  - b) tentando chamar um taxi
  - c) atravessando a rua
  - d) procurando suas chaves
- 3) Onde ela estava indo?
  - a) falar com os professores do seu filho
  - b) buscar seu outro filho
  - c) na casa dos avós do guri
  - d) não te disseram nada
- 4) O que tinha na frente da foto?
  - a) uma lata de lixo
  - b) um banco
  - c) uma placa indicando a parada de ônibus
  - d) um caminhão aproximando-se
- 5) De que cor era a placa?
  - a) verde
  - b) azul
  - c) amarela
  - d) preta

## ANEXO II - TABELAS MÉDIAS RESPOSTAS

### 1. TOTAL RESPOSTAS

GRUPO	Média	D.p.	p*	F
Controle	39,25	6,22		4,207
até 29	40,33	4,66		
≥30	31,83	2,66	0,02	

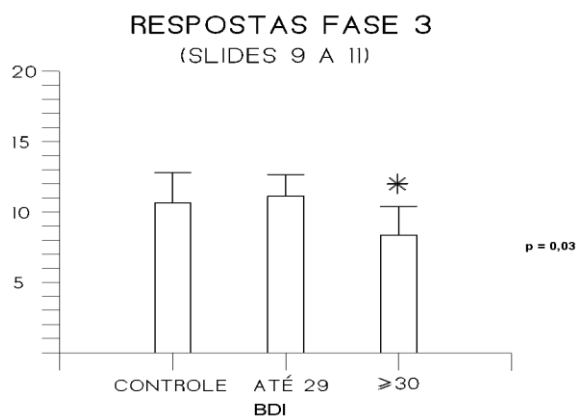
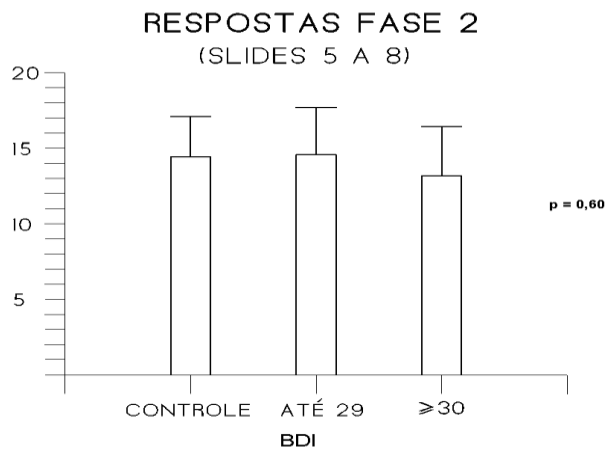
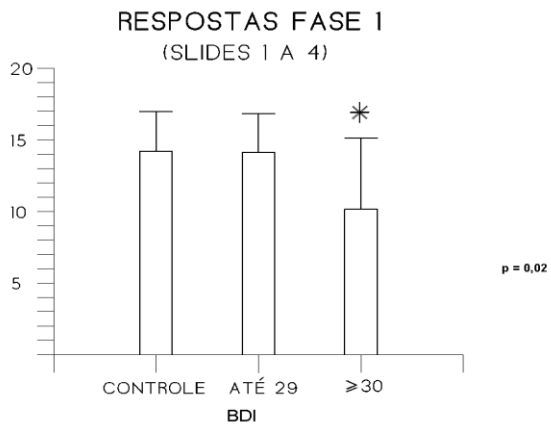
### 2. SLIDE 10

GRUPO	Média	D.p.	p*	F
Controle	3,33	0,70		6,774
até 29	2,89	1,17		
≥30	2,00	1,10	0,008	

## 3. RESPOSTAS / FASES

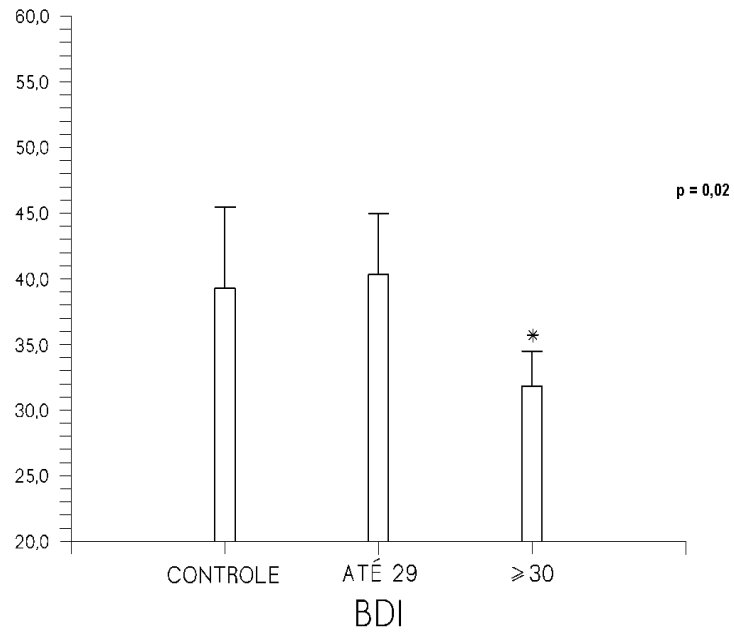
GRUPO	FASE 1			FASE2			FASE3			F		
	$\mu$	dp	p	$\mu$	dp	p	$\mu$	dp	p	1	2	3
<b>Controle</b>	14,20	2,76		14,41	2,67		10,62	2,16				
<b>até 29</b>	14,11	2,71		14,55	3,13		11,11	1,53				
<b>≥30</b>	10,16	4,95	0,02*	13,16	3,25	0,60	8,33	2,06	0,031*	4,943	0,821	3,743

GRÁFICOS RESPOSTAS / FASES

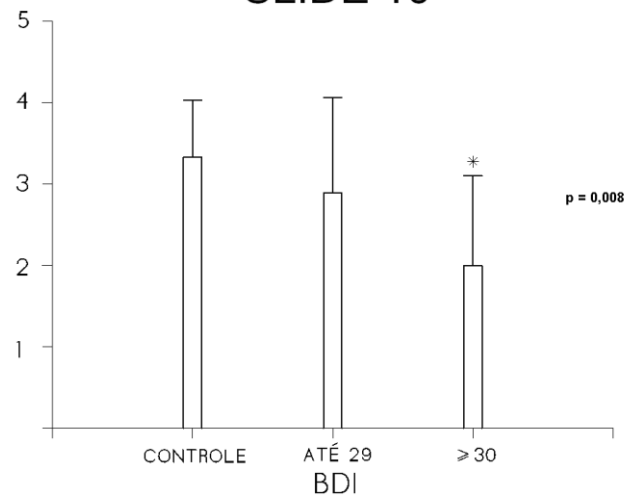




## RESPOSTAS CORRETAS - TOTAL



## SLIDE 10



REFERÊNCIAS:

Adolphs, R., L. Cahill, *et al.* Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. Learn Mem, v.4, n.3, Sep-Oct, p.291-300. 1997.

Akiskal, H., A. Bitar, *et al.* The nosological status of neurotic depression: a prospective three- to four-year follow-up examination in light of the primary-secondary and unipolar-bipolar dichotomies. Arch Gen Psychiatry, v.35, n.6, 1978 Jun, p.756-66. 1978.

Akiskal, H., T. Rosenthal, *et al.* Characterological depressions. Clinical and sleep EEG findings separating 'subaffective dysthymias' from 'character spectrum disorders'. Arch Gen Psychiatry, v.37, n.7, 1980 Jul, p.777-83. 1980.

Almeida-Filho, N., J. J. Mari, *et al.* Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. Br J Psychiatry, v.171, 1997 Dec, p.524-9. 1997.

Angst J, Dobler-Mikola A. The Zurich Study II. The continuum from normal to pathological depressive mod swings. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 1984;143:21-29.

Asberg M, K.-S. P., Mindham Rh, Tuck Jr. International reliability and communicability of a rating scale for depression. Psychol Med, v.3, n.4, Nov, p.458-65. 1973

Baddeley Alan D, L. J. D. The phonological loop unmasked? A comment on the evidence for a "perceptual-gestural" alternative. The Quarterly Journal of Experimental Psychology, v.60, n.4, p.497-504. 2007.

Bear MF, C. B., Paradiso Ma. Neuroscience: exploring the brain. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.

Beck at, R. W., Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. Psychol Rep, v.34, n.3, Jun, p.1184-6. 1974.

Beck, A. T., M. Kovacs, *et al.* Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. J Consult Clin Psychol, v.47, n.2, Apr, p.343-52. 1979.

Belanoff J, Kalehzan M, Sund B, et al: Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. Am J Psychiatry 2001; 158:1612–1616

Bernabeu, R. E. A. Involvement of hippocampal D1/D5 receptor-cAMP signaling pathways in late memory consolidation, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, v.94 p.7041–7046. . 1997.

Bradley, B. e A. Mathews. Negative self-schemata in clinical depression. Br J Clin Psychol, v.22 (Pt 3), Sep, p.173-81. 1983.

Bradley, B. M., A. Memory bias in recovered clinical depressives. Cogn Emotion, v.2, n.3, p.235-245. 1988.

Bradley, M., Sabatinelli D, Lang Pj, Fitzsimmons, Jr, King, W, Desai, P. Activation of the visual cortex in motivated attention. Behavioral Neuroscience, v.117, p.369-380. 2003.

Brand An, Jolles J, Gispen-De Wied C: Recall and recognition memory deficits in depression. *J Affect Disord* 1992; 25:77–86

Bremner, J. D., M. Vythilingam, *et al.* Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry*, v.161, n.4, Apr, p.637-45. 2004.

Breslow, R., J. Kocsis, *et al.* Contribution of the depressive perspective to memory function in depression. *Am J Psychiatry*, v.138, n.2, Feb, p.227-30. 1981.

Brunner, R. S., D, Hess, K, Parzer, P, Resch, F and Schwab, S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*, v.64, p.335-337. 2005.

Burt, Diana *et al.* Depression and Memory Impairment Meta-Analysis of the Association, Its Pattern, and Specificity, *Psychological Bulletin* 1995

Cahill, L., *et al.* Beta-adrenergic activation and memory for emotional events,. *Nature*, v.371, p.702-704. 1994.

Cahill, L. e M. T. Alkire. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem*, v.79, n.2, Mar, p.194-8. 2003.

Cahill, L., L. Gorski, *et al.* Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn Mem*, v.10, n.4, Jul-Aug, p.270-4. 2003.

Cahill, L., R. Babinsky, *et al.* The amygdala and emotional memory. *Nature*, v.377, n.6547, Sep 28, p.295-6. 1995.

Cahill L McGaugh J . Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trend in Neuroscience*, 1998, 21:7.

Cahill L Et Al. . Amygdala activity at encoding correlated with long term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.vol 93, july,, p. pp 8016-8021. 1996,.

Cahill L, U. M., Kilpatrick L, Alkire Mt, Turner J. . Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an FMRI investigation. *Learn Mem.*, v.11, n.3, May-Jun;, p.261-6. 2004.

Cahill, L. M., , . Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *J.L. Trends Neurosci.*, v.21, p.294-299; 1998.

Calandreau, L., A. Desmedt, *et al.* A different recruitment of the lateral and basolateral amygdala promotes contextual or elemental conditioned association in Pavlovian fear conditioning. *Learn Mem*, v.12, n.4, Jul-Aug, p.383-8. 2005.

Cammarota, M., Bevilacqua, L., Rossato, J., Lima, Rm, Medina, Jh, Izquierdo, I. Parallel Memory Processing By the CA1 Region of the Dorsal Hippocampus and the Basolateral Amygdala. PNAS, v.105, n.in press. 2008.

Campbell, S., Mac Queen, Glenda. The role of hippocampus in the pathophysiology of major depression. Journal Psychiatry Neuroscience, v.29, n.6, p.417-426. 2004.

Carlson, P. J., Singh, Jaskaran B., Zarate Jr, Carlos A., Drevets, Wayne C. And Manji, Husseini K. Neural Circuitry and Neuroplasticity in Mood Disorders: Insights for Novel Therapeutic Targets NeuroRX, v.3, n.1, p.22-41. 2006.

Canli, T. Zhao, Z. Brewer, J Gabrieli J.D. and L. Cahill, Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. J Neurosci 20 (2000), p. RC99.

Cohen, R. M., H. Weingartner, *et al.* Effort and cognition in depression. Arch Gen Psychiatry, v.39, n.5, May, p.593-7. 1982.

Colpaert, F., Koek W, Bruins Slot La. . Evidence that mnemonic states govern normal and disordered memory. Behav Pharmacol, v.12, p.575-589. 2001.

Cummings, J. L. Dementia and depression: an evolving enigma. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, v.1, n.3, Summer, p.236-42. 1989.

Denny, E. B. E. H., R Reed. Affective Valence and Memory in Depression: Dissociation of Recall and Fragment Completion. Journal of Abnormal Psychology, v.101, n.3, p.575-580. 1992.

Diamond, DM et al, The Temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashback and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson Law, Neural Plast. 2007

Drevets, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive emotional features of mood disorders. Cognitive Neuroscience, v.11, p.240-249. 2001.

Drevets, W. C. P. J. L., Bardgett, M.E. Reich, T. . Todd R.D and Raichle, M.E. . Glucose metabolism in the amygdala in depression relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels,. Pharmacol Biochem Behav, v.71, p. 431-447. . 2002.

E.A. Phelps and A.K. Anderson, Emotional memory: what does the amygdala do?. Curr Biol 7 (1997), pp. R311-R314.

Frank, J. E. e C. Tomaz. Enhancement of declarative memory associated with emotional content in a Brazilian sample. Braz J Med Biol Res, v.33, n.12, Dec, p.1483-9. 2000.

Gorenstein, C., R. A. Moreno, *et al.* Validation of the Portuguese version of the Social Adjustment Scale on Brazilian samples. J Affect Disord, v.69, n.1-3, May, p.167-75. 2002.

Graeff, F. On serotonin and experimental anxiety. . Psychopharmacology (Berl), v.163, n.3-4, Oct, p.467-76. 2002.

Hamilton, M. Rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.23, p.56-62. 1960.

Hidalgo, M. P., A. Camozzato, *et al.* Evaluation of behavioral states among morning and evening active healthy individuals. Braz J Med Biol Res, v.35, n.7, Jul, p.837-42. 2002.

Ihssen, N., Heim, Sabine and Keil, Andreas. The Costs of Emotional Attention: Affective Processing Inhibits Subsequent Lexico-semantic Analysis. Journal of Cognitive Neuroscience, v.19, n.12, p.1-18. 2007.

Illesley, J. *et al.* An analysis of memory dysfunction in major depression. Journal of Affective Disorders, v.35, p.1-9. 1995.

Izquierdo, I. e R. D. Dias. Involvement of alpha-adrenergic receptors in the amnestic and anti-amnestic action of ACTH, beta-endorphin and epinephrine. Psychoneuroendocrinology, v.9, n.1, p.77-81. 1984.

Izquierdo, I., D. O. Souza, *et al.* Effect of various behavioral training and testing procedures on brain beta-endorphin-like immunoreactivity and the possible role of beta-endorphin in behavioral regulation. Psychoneuroendocrinology, v.9, n.4, p.381-9. 1984.

Izquierdo, I. Different forms of post-training memory processing. Behav Neural Biol, v.51, n.2, Mar, p.171-202. 1989.

Izquierdo, I., (2002) *Memória*; Artes Médicas, Porto alegre

Izquierdo, I., Cammarota, Martín, Medina, Jorge H. And Bevilaqua, Lia R. M. Pharmacological Findings on the Biochemical Bases of Memory Processes: A General View Neural Plasticity v.11, n.3-4, p.159-189. 2004.

Izquierdo, I., Bevilaqua, L.R.M., Rossato, J.I., Bonini, J.S., Medina, J.H., Cammarota, M.. . Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. Trends in Neurosciences, v. 29, p.496-505. 2006.

Izquierdo, I. Neural transmisión. 2008.

J.E. LeDoux. *The Emotional Brain*, Simon and Schuster, New York (1996).

Judd, L., H. Akiskal, *et al.* Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. J Affect Disord, v.50, n.2-3, 1998 Sep, p.97-108. 1998.

Kandel, E. R. e C. Pittenger. The past, the future and the biology of memory storage. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, v.354, n.1392, Dec 29, p.2027-52. 1999.

Kandel, E. A. P., Christopher. The past, the future and the biology of memory storage. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, v.354, p.2027-2052. 1999.

Kauer-Sant'anna M, Y. L., Tramontina J, Weyne F, Cereser Km, Gazalle Fk, Andreazza Ac, Santin a, Quevedo J, Izquierdo I, Kapczinski F. Emotional memory in bipolar disorder. Br J Psychiatry, v.192, n.6, Jun, p.458-63. . 2008.

Kennedy, J., H. Gwirtsman, *et al.* Serial cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxy indoleacetic acid concentrations in healthy human subjects. Life Sci, v.71, n.14, 2002 Aug, p.1703-15. 2002.

Kovacs, M. e A. T. Beck. Maladaptive cognitive structures in depression. Am J Psychiatry, v.135, n.5, May, p.525-33. 1978.

Labar, K. S., J. C. Gatenby, *et al.* Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. Neuron, v.20, n.5, May, p.937-45. 1998.

Larue, A. e L. F. D'elia. Anxiety and problem solving in middle-aged and elderly adults. Exp Aging Res, v.11, n.3-4, Autumn-Winter, p.215-20. 1985.

Ledoux, J. Emotional networks and motor control: a fearful view. Prog Brain Res, v.107, p.437-46. 1996.

Ledoux, J. E., C. R. Farb, *et al.* Ultrastructure and synaptic associations of auditory thalamo-amygdala projections in the rat. Exp Brain Res, v.85, n.3, p.577-86. 1991.

Ledoux, M. S., R. H. Whitworth, Jr., *et al.* Interhemispheric connections of the somatosensory cortex in the rabbit. J Comp Neurol, v.258, n.1, Apr 1, p.145-57. 1987.

Manji, H., G. Moore, *et al.* Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. Br J Psychiatry, v.178, n.Suppl 41, 2001 Jun, p.S107-19. 2001.

Manji, H. K. Q., J.A. Sporn, J.. Payne, J.L Denicoff,K.D. Gray,N. Zarate, C.A. And Charney, D.S. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult to treat depression, . Biol Psychiatry, v. 53, p.707–742. . 2003.

Mathews, A. e B. Bradley. Mood and the self-reference bias in recall. Behav Res Ther, v.21, n.3, p.233-9. 1983.

Muller, M. J., H. Himmerich, *et al.* Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). J Affect Disord, v.77, n.3, Dec, p.255-60. 2003.

Murphy, M. D., R. E. Sanders, *et al.* Metamemory in the aged. J Gerontol, v.36, n.2, Mar, p.185-93. 1981.

Murray, C. E A. Lopez. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet, v.349, n.9061, 1997 May, p.1269-76. 1997.

Mari, J. J. e P. Williams. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. Br J Psychiatry, v.148, Jan, p.23-6. 1986.

Martinez-Arán, A., Vieta, Eduard , Reinares, María , Colom, Frances , Torrent, Carla , Sanchez-Moreno, Jose , Benabarre, Antonio , Goikolea, José Manuel , Comes, Mercè , Salamero, Manel Cognitive function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. American Journal of Psychiatry, v.161, p.262-270. 2004.

MacQueen G, Galway T, Hay J, et al: Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. Psychol Med 2002; 32:251–258

Mcdowell, J. R. e H. J. Leblanc. Computed tomographic findings in Wernicke-Korsakoff syndrome. Arch Neurol, v.41, n.4, Apr, p.453-4. 1984.

Mcewen, B. S. A. R., L.P. Glucose transporter expression in the central nervous system relationship to synaptic function,. Eur J Pharmacol, v. 490, p.13–24. . 2004.

McGaugh, J. L. Dissociating learning and performance: drug and hormone enhancement of memory storage. Brain Res Bull, v.23, n.4-5, Oct-Nov, p.339-45. 1989.

McGaugh, J. L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. Annu. Rev. Neurosci., v.27, p.1-28; . 2004.

McGaugh, J. L. Emotional arousal and enhanced amygdala activity: new evidence for the old perseveration-consolidation hypothesis. Learn Mem, v.12, n.2, Mar-Apr, p.77-9. 2005.

McGaugh, J. L., I. B. Introini-Collison, *et al.* Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. Neurosci Biobehav Rev, v.14, n.4, Winter, p.425-31. 1990.

Nader, K. Neuroscience: re-recording human memories. Nature, v.425, n.6958, Oct 9, p.571-2. 2003.

Neufeld, C. B., Brust, P. G., & Stein, L. M. (No Prelo). e Adaptação de um método de investigação do impacto da emoção na memória. . Psico-USF.

Phelps, E. A., M. R. Delgado, *et al.* Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. Neuron, v.43, n.6, Sep 16, p.897-905. 2004.

Post, R. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. . Am J Psychiatry, v.149, n.8, Aug, p.999-1010. 1992.

Post Rm, W. S., Li H, Smith Ma, Zhang Lx, Xing G, Osuch Ea, Mccann Ud. . Neural plasticity and emotional memory. . Dev Psychopathol., v.10, n.(4), p.829-55. 1998.

De Quervain, D. J., K. Henke, *et al.* Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. Eur J Neurosci, v.17, n.6, Mar, p.1296-302. 2003.

Rabins, P. V., A. Merchant, *et al.* Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression: validation by 2-year follow-up. Br J Psychiatry, v.144, May, p.488-92. 1984.

Raskind, M. A., E. R. Peskind, *et al.* Cerebrospinal fluid vasopressin, oxytocin, somatostatin, and beta-endorphin in Alzheimer's disease. Arch Gen Psychiatry, v.43, n.4, Apr, p.382-8. 1986.

Rinck M, Becker E: Selective memory and memory deficits in depressed inpatients. Depress Anxiety 2003; 17:197–206

Roediger HI, A. M. D. K. Depression and Implicit Memory: A Commentary. Journal of Abnormal Psychology, v.101, n.3, p.587-591. 1992.

Roosendaal, B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. Neurobiol Learn Mem, v.78, n.3, Nov, p.578-95. 2002.

Roosendaal, B., Okuda, S., De Quervain, Jf, Mcgaugh, JI. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. Neuroscience, v.138, p.901-910. 2006.

Roosendaal, Benno PhD; de Quervain, Dominique J.F. MD Glucocorticoid therapy and memory function: Lessons learned from basic research.[Editorial] Neurology. 64(2):184-185, January 25, 2005.

Rossato, J. I. E. A. Retrograde amnesia induced by drugs acting on different molecular systems depends on how long after training these drugs are infused in selected brain areas, . Behav. Neurosci., v.118 p.pp. 563–568. . 2004

Rossato, J. I. Z., Carolina G; Furini, Cristiane I; Bevilaqua, Lia R.M.; Medina, Jorge H.; Cammarota, Martín; Izquierdo, Iván. A link between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain An. Acad. Bras. Ciênc. v.78, n.3 Sept. . 2006.

Rost, K., M. Zhang, *et al.* Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry, v.20, n.1, 1998 Jan, p.12-20. 1998.

Roy, M., J. J. Hom, *et al.* HSV-mediated delivery of virally derived anti-apoptotic genes protects the rat hippocampus from damage following excitotoxicity, but not metabolic disruption. Gene Ther, v.9, n.3, Feb, p.214-9. 2002.

Rubin, E. H., C. F. Zorumski, *et al.* Overlapping symptoms of geriatric depression and Alzheimer-type dementia. Hosp Community Psychiatry, v.39, n.10, Oct, p.1074-9. 1988.

Sapolsky, R. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders,. Arch Gen Psychiatry, v.57, p. 925–935. 2000.



Sapolsky Rm, K. L., McEwen Bs. Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. Brain Research, v.289, p.235-240. 1983.

Schafe, G. E., N. V. Nadel, *et al.* Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA, and MAP kinase. Learn Mem, v.6, n.2, Mar-Apr, p.97-110. 1999.

Schatzberg, A. F., J. A. Posener, *et al.* Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. Am J Psychiatry, v.157, n.7, Jul, p.1095-100. 2000.

Sheline Yi, S. M., Mintum Ma, Gado Mh. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. The Journal of Neuroscience, v.19, n.12, p.5034-5043. 1999.

Squire, L, Kandel, E (2003) Memória: da mente às moléculas, Artes Médicas, Porto Alegre.

Sweet, R. A., B. H. Mulsant, *et al.* Dyskinesia and neuroleptic exposure in elderly psychiatric inpatients. J Geriatr Psychiatry Neurol, v.5, n.3, Jul-Sep, p.156-61. 1992.

Van Stegeren Ah, E. W., Cahill L, Mcgaugh JI, Gooren Lj. . Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. Psychopharmacology (Berl), v.138, n.3-4, Aug, p.305-10. 1998

Vaidya, V. e R. DUMAN. Depression--emerging insights from neurobiology. Br Med Bull, v.57, p.61-79. 2001.

Watkins, P. C., Mathews, Andrew, Williamson, Donald A., and Fuller, Richard D. Mood-Congruent Memory in Depression: Emotional Priming or Elaboration? Journal of Abnormal Psychology, v.101, n.3, p.581-586. 1992.

Watson, S., Gallagher, P., Ritchie, J.C., Ferrier, I.N. And A.H. Young, . Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions in patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry, v.184, p.496–502. 2004.

Wayne C. Drevets, Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders, Current Opinion in Neurobiology Volume 11, Issue 2, , 1 April 2001, Pages 240-249.

Weingartner, H., S. Burns, *et al.* Cognitive impairments in Parkinson's disease: distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. Psychiatry Res, v.11, n.3, Mar, p.223-35. 1984.

Williams, D. D. e J. Garner. People with dementia can remember. Implications for care. Br J Psychiatry, v.172, May, p.379-80. 1998.

Yang, E. V., C. M. Bane, *et al.* Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression. J Neuroimmunol, v.133, n.1-2, Dec, p.144-50. 2002.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)