



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO TIAGO GONÇALVES PEREIRA

***MEMÓRIA AUTOBIOGRÁFICA NA DEPRESSÃO MAJOR***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR CARLOS BRAZ SARAIVA

MARÇO/2018

TRABALHO FINAL DO 6º ANO

MEMÓRIA AUTOBIOGRÁFICA NA DEPRESSÃO MAJOR

**Aluno:** João Tiago Gonçalves Pereira

**Afiliação:** Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**Endereço eletrónico:** [jtg.pereira@gmail.com](mailto:jtg.pereira@gmail.com)

**Orientador:** Professor Doutor Carlos Braz Saraiva

**Afiliação:** Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

## ÍNDICE

RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	5
LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS .....	6
INTRODUÇÃO .....	7
MATERIAIS E MÉTODOS .....	9
DISTÚRBIOS DA MEMÓRIA AUTOBIOGRÁFICA SOB O PONTO DE VISTA COGNITIVO.....	10
Recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica.....	11
Modelo Car-FA-X.....	14
Recuperação enviesada de memórias negativas .....	15
Diminuição do acesso e qualidade das memórias positivas .....	16
Alterações na relação com memórias de conteúdo emocional .....	16
ALTERAÇÕES NEUROANATÓMICAS .....	18
Hipocampo.....	19
Amígdala .....	20
Lobos frontais .....	21
DESREGULAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL.....	23
DISTÚRBIOS NA NEUROTRANSMISSÃO.....	27
TERAPÊUTICAS DA MEMÓRIA AUTOBIOGRÁFICA.....	29
Psicoterapias .....	29
Psicofármacos .....	31
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	35
AGRADECIMENTOS.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39

## **RESUMO**

A memória autobiográfica (MA) relaciona-se com as experiências pessoais do próprio e está associada tanto a aspetos cognitivos como emocionais do funcionamento humano.

Várias evidências apontam para a existência de disfunções da MA na depressão *major* (DM). Procedeu-se a uma revisão da literatura acerca das disfunções da memória autobiográfica na depressão *major*, tendo sido analisados 60 artigos científicos. A recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica (RSMA) foi identificada como uma característica neuropsicológica consistente em doentes com DM e em indivíduos com alto risco de desenvolvimento de DM (AR). Têm sido demonstradas alterações estruturais em regiões cerebrais implicadas na recordação de memórias autobiográficas (MAs) nestes grupos de indivíduos. Foram encontradas associações entre a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e do sistema monoaminérgico e disfunções da MA em doentes com DM. Têm sido desenvolvidas estratégias terapêuticas emergentes direcionadas aos défices da memória autobiográfica que mostraram eficácia na redução da sintomatologia depressiva. Conclui-se que a provável existência de uma relação bidireccional entre a DM e disfunções da MA poderá ser uma fonte valiosa de informação para a compreensão, tratamento e prevenção da depressão *major*.

**Palavras-Chave:** memória autobiográfica, recuperação sobregeneralizada, depressão *major*, disfunção cognitiva, neuroimagem, tratamento.

## **ABSTRACT**

Autobiographical memory relates to personal experiences and is associated with cognitive as well as emotional aspects of human functioning. Evidence suggests the existence of autobiographical memory dysfunctions in major depressive disorder. A review of the literature about autobiographical memory dysfunctions in major depressive disorder was performed and 60 scientific articles were included.

The expression of overgeneral autobiographical memory is a consistent neuropsychological finding of major depressive disorder and it is present in individuals at high risk of developing major depressive disorder. Structural changes have been found in brain regions implicated in autobiographical memory recall in these groups. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and in the monoaminergic system has been found in individuals with autobiographical memory dysfunctions and major depressive disorder. Emerging therapeutics targeting autobiographical memory deficits have been developed and showed positive results in reducing depressive symptoms. It is concluded that the existence bidirectional link between major depressive disorder and autobiographical memory dysfunctions could act as a valuable source for a better understanding, treatment and prevention of MDD.

**Keywords:** autobiographical memory, overgeneral autobiographical memory, major depressive disorder, cognitive dysfunction, neuroimaging, treatment.

## **LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS**

5-HTTLPR – Gene transportador da serotonina

AMT – Teste da Memória Autobiográfica (“Autobiographical Memory Test”)

*ATD – acute tryptophan depletion*

AR – Alto risco de desenvolvimento de depressão *major*

DM – Depressão *major*

fRM – Ressonâncias magnéticas funcionais

HHA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

MAAs – Memórias autobiográficas

RSMA – Recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica

TRP – Triptofano

## INTRODUÇÃO

A depressão *major* (DM) é uma doença mental muito frequente, debilitante e incapacitante. Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência estimada ao longo da vida de 11,1-14,6%, uma idade média de início de 24,0-25,7 anos e um rácio mulheres:homens de aproximadamente 2:1, em todo o mundo.<sup>1</sup> Em Portugal, estima-se que cerca de 8% da população geral sofre desta patologia.<sup>2</sup>

Mesmo quando o tratamento é bem-sucedido, as taxas de recorrência são elevadas, com mais de 80% dos indivíduos a vivenciarem múltiplos episódios, sendo que o risco de recorrência aumenta sucessivamente após cada episódio.<sup>3</sup>

A DM constitui um problema de saúde com um marcado impacto social e económico, afetando todas as faixas etárias e comunidades. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DM é primeira causa de incapacidade medida por anos de vida perdidos por doença e/ou incapacidade (YLD, *Years Lived with Disability*) e em 2020 será a segunda causa de incapacidade medida por anos de vida perdidos ajustados pela incapacidade (DALYs, *Disability Adjusted Life Years*) em todo o mundo.<sup>4</sup>

As teorias cognitivas da DM conceptualizam enviesamentos e distorções em processos cognitivos como mecanismos maladaptativos que podem aumentar o risco de desenvolvimento e recorrência de episódios depressivos. Neste sentido, diversos estudos têm identificado um processamento disfuncional das memórias autobiográficas (MAs) em indivíduos com DM.<sup>5</sup>

As MAs dizem respeito às experiências vivenciadas pelo próprio no passado. Como parte integrante do sistema de memória declarativa, incluem um domínio semântico e um domínio episódico. Enquanto que as MAs semânticas envolvem o conhecimento de conceitos e factos gerais de diferentes períodos da vida, as MAs episódicas incluem eventos autobiográficos com uma riqueza de detalhes e um sentimento de re-experiência quando recordadas.<sup>6</sup>

As MAs encontram-se centradas no plano da experiência humana e das emoções, sendo essenciais na construção e estabilidade da identidade pessoal do indivíduo, na regulação do humor, no estabelecimento e manutenção de relação interpessoais, na capacidade de estruturar soluções para as adversidades enfrentadas ao longo da vida e previsão de eventos futuros pela aprendizagem de experiências passadas.<sup>7</sup>

Compreende-se, portanto, que indivíduos que apresentem disfunções da MA possam sofrer um impacto funcional significativo. De facto, as MAs não devem ser entendidas como representações exatas do acontecido, uma vez que são vulneráveis à presença de inconsistências e enviesamentos. Particularmente no que diz respeito ao processo de recuperação, o conteúdo das MAs é suscetível à ocorrência de alterações congruentes com o humor.<sup>8</sup>

Atendendo às evidências de que um processamento disfuncional das MAs está presente na DM e que pode constituir um fator de vulnerabilidade para o início e recorrência de episódios depressivos,<sup>5,9</sup> os investigadores têm procurado elucidar os fatores que contribuem para este fenómeno e desenvolver intervenções dirigidas à sua reversão.

Com este artigo pretende-se fazer uma revisão da literatura existente acerca da relação entre as disfunções da MA e a DM, explorando os mecanismos cognitivos, neuroanatômicos e neurobiológicos subjacentes, bem como as terapêuticas da memória emergentes (psicoterapias e psicofármacos) dirigidas a estas disfunções.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Efetuuou-se uma pesquisa bibliográfica, de outubro a dezembro de 2017, nas bases de dados eletrónicas *MedLine / PUBMed* (disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e *B-on* (disponível em <http://www.b-on.pt/>).

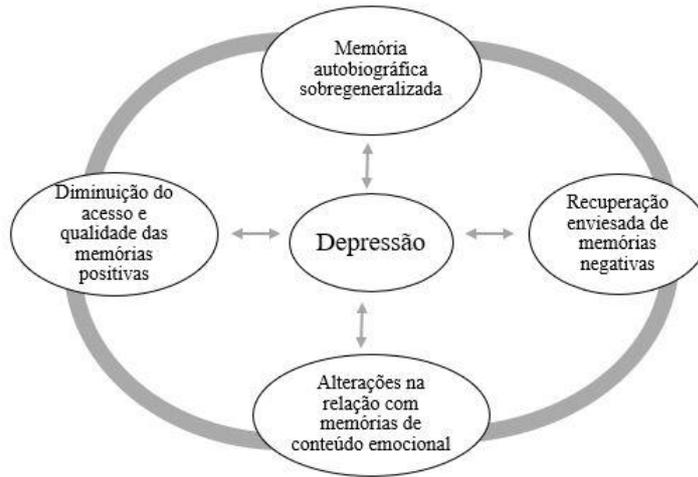
Os termos pesquisados foram: “autobiographical memory”, “episodic memory”, “depression”, “neuroimaging” e “treatment”. Os resumos foram selecionados de acordo com o ano (publicado entre o ano de 2007 e 2017), língua de publicação (português e inglês) e sua adequação para o objetivo do trabalho em questão. Esta pesquisa inicial foi complementada com pesquisas por lista de referências e autores. Para alguns temas foram realizadas novas pesquisas pela necessidade de informação complementar não abrangida pela pesquisa inicial. Foram também incluídos um capítulo de um livro e uma tese de doutoramento.

Na elaboração deste trabalho foram usados no total 60 artigos científicos.

## **DISTÚRBIOS DA MEMÓRIA AUTOBIOGRÁFICA SOB O PONTO DE VISTA COGNITIVO**

Existe forte evidência de que a capacidade de recordar memórias autobiográficas (MAs) está comprometida na depressão *major* (DM) e que esta dificuldade pode contribuir para a manutenção dos sintomas depressivos.<sup>5,10</sup> Dalgleish e Werner-Seidler (2014) sugerem quatro formas distintas, mas inter-relacionadas que combinam e interagem para a manutenção dos episódios depressivos e para conferir vulnerabilidade a novos episódios em doentes que se encontram em remissão (Figura 1). Primeiro, existe uma recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica (RSMA), com uma tendência dos indivíduos com DM a recordarem as MAs de uma forma menos específica e mais categorial. Segundo, uma recuperação enviesada de memórias negativas, que agrava a visão negativa que muitas vezes o doente apresenta de si próprio, do mundo e do futuro. Terceiro, uma capacidade diminuída no acesso a memórias positivas e uma tendência para recordar esses eventos de uma forma menos detalhada. Finalmente, existem diferenças na forma como os indivíduos se relacionam com memórias de conteúdo emocional, pela adoção de mecanismos de supressão ou ruminação maladaptativos.<sup>3</sup>

Note-se que numa meta-análise relativa às características da MAs em doentes com DM publicada por Liu *et al.* em 2013, verificou-se que a RSMA em doentes com DM, em comparação com controlos saudáveis sem história de DM, é o achado mais consistentemente replicado nos vários estudos. Destaque ainda para a não confirmação de que uma recordação significativamente enviesada de mais MAs negativas e menos MAs positivas ocorra na DM comparativamente com o grupo controlo.<sup>7</sup>



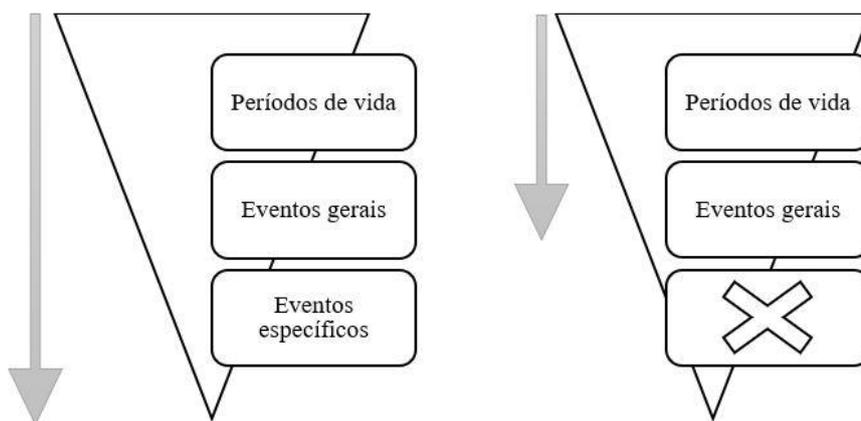
**Figura 1.** Distúrbios da memória autobiográfica encontrados na depressão. Estes quatro processos interagem e combinam para a manutenção da depressão e aumento do risco de recorrência. *Adaptado:* Dalgleish, 2014.

### **Recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica**

A recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica (RSMA) refere-se à incapacidade em recuperar uma MA específica – memória de um evento único que ocorreu num determinado tempo e espaço e que não durou mais de 24 horas (p.e., “A festa de aniversário do meu amigo Tomás”). Em vez disso, há uma tendência para recuperar memórias categoriais - memórias que pertencem a uma classe de eventos recorrentes (p.e., “Quando estou com os meus amigos”) ou memórias alargadas - memórias de eventos que duraram mais de 24 horas (p.e., “As férias de verão com os meus amigos”), sem referência a uma instância em particular.<sup>5,11</sup> A memória sobregeneralizada é tipicamente avaliada usando o Teste da Memória Autobiográfica (AMT - *Autobiographical Memory Test*). Neste teste, os participantes são solicitados a recuperar MAs específicas em resposta a 18 palavras, das quais 12 (palavras pista de valência emocional positiva e negativa) são adjetivos e 6 (palavras pista neutras de valência emocional neutra) são substantivos. Depois da apresentação de cada uma

das pistas, o participante tem 30 segundos para recordar uma memória específica relacionada com estas e verbalizá-la.<sup>8</sup>

Diversos estudos têm mostrado que doentes com DM recordam mais Mas sobregeneralizadas relativamente a controlos saudáveis.<sup>12</sup> De acordo com os modelos teóricos dominantes, o processo de recordar memórias pessoais envolve uma procura de conhecimento autobiográfico hierarquicamente organizado de informação autobiográfica ampla, geral e abstrata até aos detalhes específicos do evento.<sup>3</sup> Doentes com DM, quando solicitados a recordar MAs específicas, apesar de iniciarem o processo de recordação da mesma forma que indivíduos saudáveis, acedendo aos níveis mais altos da hierarquia - “períodos de vida” - estão mais propensos a terminarem a procura num nível intermédio - “eventos gerais”- inibindo a capacidade de alcançarem o último nível - “eventos específicos”, e, consequentemente, produzem memórias sobregeneralizadas. (Figura 2). Autores sugerem que dificuldades no controlo executivo e processos ruminativos podem explicar a tendência dos doentes com DM terminarem este processo de procura precocemente.<sup>13</sup>



**Figura 2.** Representação esquemática da procura sequencial de memórias autobiográficas em (a) indivíduos não-deprimidos e (b) indivíduos deprimidos. Em indivíduos deprimidos ocorre uma interrupção do processo a um nível intermédio. *Adaptado:* Haque, 2014.

Investigadores sugerem que a RSMA é um marcador de DM, já que esta anomalia é evidente em doentes com DM independentemente de se encontrarem a receber tratamento antidepressivo ou em remissão, isto é, persiste após os episódios depressivos e para a eutímia.<sup>5</sup> Além disso, a RSMA foi também evidenciada em indivíduos com risco familiar elevado de desenvolver DM (AR), e, assim, é tida como possível fator de vulnerabilidade para a doença.<sup>14</sup>

Num estudo conduzido por Woody *et al.* (2015), foi demonstrado que filhos de mães com história de DM, comparativamente a filhos de mães sem história de DM, recordaram memórias menos específicas em resposta a palavras pista negativas mas não a palavras pista positivas ou neutras.<sup>15</sup> De acordo com Kuyen *et al.* (2011), adolescentes com elevado grau de neuroticismo (um traço de personalidade que confere risco adicional de desenvolvimento de DM), recordaram um maior número de memórias categoriais em resposta a palavras pista negativas. Estes resultados sugerem que a RSMA para eventos negativos pode funcionar como marcador de risco em crianças e adolescentes de elevado risco sem história anterior de DM.<sup>16</sup>

Uma meta-análise conduzida por Sumner *et al.* (2010) mostrou que uma elevada RSMA prediz um maior grau de sintomas no seguimento de doentes com DM.<sup>9</sup> Liu *et al.* (2016), confirmou estes achados.<sup>17</sup> Adicionalmente, um estudo evidenciou que baixos níveis de especificidade e um maior número de memórias categoriais foram melhores preditores do curso de um episódio de DM do que outras variáveis relevantes avaliadas, tais como a severidade do episódio inicial, ruminação e convicções negativas acerca de si próprio e do mundo.<sup>18</sup>

A Figura 3 sintetiza os principais achados relativos à RSMA.

Recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica			
Doentes com DM	Doentes em remissão de DM	Indivíduos com alto risco de DM	Factor de pior prognóstico

**Figura 3.** Recuperação sobregeneralizada da memória autobiográfica na depressão major.

### Modelo Car-FA-X

Face ao papel da RSMA proposto na etiologia e no curso da DM, Williams *et al.* (2007) desenvolveram o modelo CaR-FA-X (*Capture and Rumination, Functional Avoidance and Impaired Executive Control*), delineando três mecanismos subjacentes que, isoladamente ou em conjunto, contribuem para o fenómeno da sobregeneralização: captura (Ca) e ruminação (R), evitamento funcional (FA) e diminuição do controlo executivo (X).<sup>5</sup>

No que diz respeito ao mecanismo de captura e ruminação, no caso de uma determinada memória específica estar associada a significados negativos acerca de si próprio, o indivíduo pode ser “capturado” e iniciar pensamentos ruminativos de carácter analítico e avaliativo, ocorrendo uma alocação de recursos cognitivos disponíveis e, conseqüentemente, uma interrupção na recuperação dessa memória específica.<sup>5</sup>

A RSMA pode também resultar de um evitamento funcional de memórias específicas - particularmente de experiências traumáticas precoces - que no momento da sua recuperação podem dar origem a respostas emocionais de carácter perturbador. Este mecanismo de regulação emocional torna-se maladaptativo quando é aplicado de forma inflexível a todas as memórias, resultando em processos de sobregeneralização.<sup>8</sup>

Finalmente, uma diminuição do controlo executivo pode ser responsável pela suspensão prematura do processo de busca mental. As características da deterioração das funções executivas em doentes com DM incluem os seguintes: diminuição da capacidade de inibir conteúdos desagradáveis, reduzida capacidade de memória de trabalho e deterioração da fluência verbal e elasticidade cognitiva.<sup>19</sup>

Sumner *et al.* (2014) investigaram a contribuição dos três mecanismos do modelo CaR-FA-X para a redução da especificidade das MAs, isoladamente ou em interação, em doentes com ou sem história de DM. Os resultados revelaram uma maior associação entre a RSMA e os mecanismos de captura e ruminação e de diminuição do controlo executivo. Por sua vez, as contribuições do mecanismo de evitamento funcional foram mínimas.<sup>20</sup>

### **Recuperação enviesada de memórias negativas**

Na DM, um enviesamento autobiográfico que sistematicamente favorece experiências negativas é um achado replicado.<sup>12</sup> Estudos demonstraram que quando doentes com DM são solicitados a recordar MAs ocorre uma recuperação mais rápida de MA negativas. Além disso, foi também encontrada uma recordação espontânea de memórias negativas aumentada.<sup>3</sup>

De acordo com Karen *et al.*, filhas de mães deprimidas interpretam palavras ambíguas de uma forma mais negativa e menos positiva, e histórias ambíguas de uma forma mais negativa, comparativamente a filhas de mães sem história de DM.<sup>21</sup>

Por sua vez, Gotlib *et al.* (2010) aponta uma atenção seletiva para experiências pessoais negativas em doentes com DM. Este fenómeno parece não ter origem numa orientação automática da atenção dos indivíduos para informação negativa no ambiente, mas antes a uma maior dificuldade de, uma vez captada, se libertarem de tal informação.<sup>22</sup>

Estes resultados oferecem suporte aos modelos cognitivos de vulnerabilidade da DM baseados na visão profundamente negativa sobre si, o mundo e o futuro, que indivíduos deprimidos descrevem.<sup>3</sup>

### **Diminuição do acesso e qualidade das memórias positivas**

A recuperação diária de memórias emocionalmente positivas tem sido identificada como um mecanismo emocional adaptativo central para contrariar o humor triste.<sup>12</sup>

A DM é acompanhada por um acesso diminuído (e mais lento) aos eventos autobiográficos passados de valência positiva.<sup>12</sup>

Num estudo que averiguou a capacidade de doentes com DM, indivíduos com história de DM e indivíduos sem história de DM regular o humor triste pela recordação de memórias positivas, constatou-se apenas uma melhoria do humor nos participantes sem história de DM, sendo que o humor triste nos indivíduos com história de DM permaneceu inalterado. Acresce a estes achados, um agravamento do humor triste por parte dos participantes com DM após a recordação de memórias positivas.<sup>23</sup>

Dalgleish *et al.* refere que esta incapacidade de melhorar o humor pode estar relacionada com o facto de indivíduos com uma história passada de DM recordarem MAs positivas que são menos vívidas e menos emocionalmente intensas que as recordadas por indivíduos sem história de DM.<sup>24</sup> Esta diminuição da qualidade das MAs positivas recuperadas pode condicionar a probabilidade de tais memórias oferecerem benefícios emocionais.<sup>3</sup>

### **Alterações na relação com memórias de conteúdo emocional**

Mecanismos psicológicos explícitos e implícitos para evitar ou suprimir a avaliação de memórias negativas e/ou as emoções a elas associadas têm sido mostrados mais prevalentes em doentes com DM e perturbação do *stress* pós-traumático (PTSD - *Post traumatic stress*

*disorder*). Estes indivíduos, comparando com controlos, adotam tendencialmente uma perspetiva de observador (i.e., de terceira pessoa), ao invés de uma perspetiva de campo (i.e., de primeira pessoa), quando recuperam MAs. As memórias de campo são geralmente experienciadas de uma forma mais emocional e detalhada, enquanto que a perspetiva de observador se associa a uma redução da intensidade do afeto positivo e negativo.

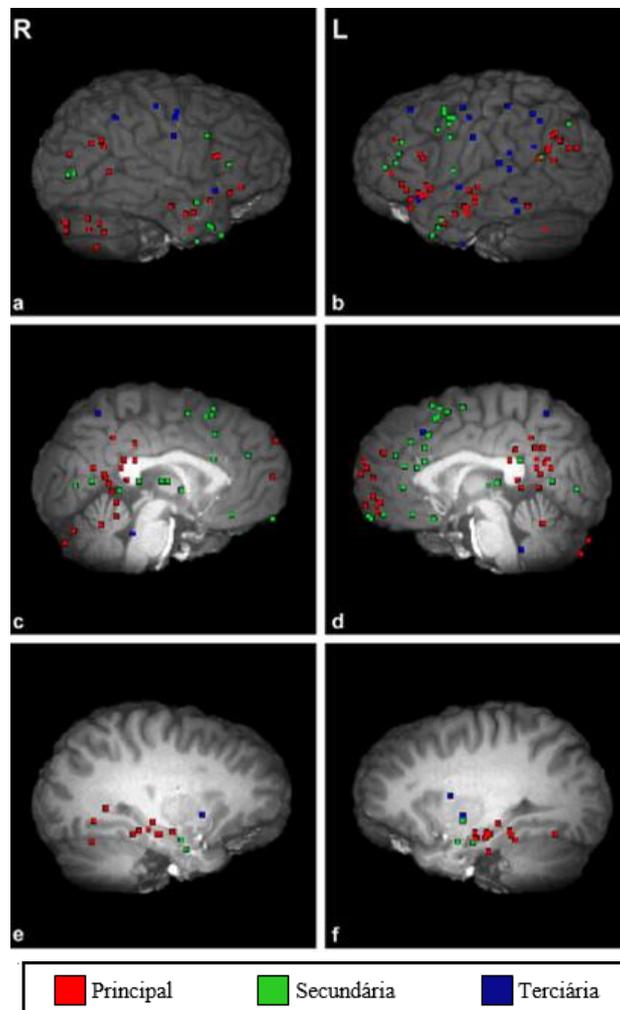
A adoção estratégica de uma perspetiva de observador, pelo menos a curto prazo, tem interesse adaptativo na regulação emocional, ao reduzir a intensidade do afeto negativo associado a memórias dolorosas intrusivas, comuns em doentes com DM e PTSD.<sup>25</sup>

Porém, estudos sugerem que a adoção espontânea de uma perspetiva de observador em doentes com DM e PTSD reflete um processo de evitamento contraprodutivo. Num estudo com indivíduos com episódios de DM recorrentes, a tendência de recuperar memórias segundo uma perspetiva de observador foi associada a uma maior auto-avaliação negativa, menor capacidade de contemplação e a um maior uso de evitamento. Além disso, nos indivíduos que adotaram uma perspetiva de campo verificou-se uma maior redução dos sintomas depressivos, antes e após o tratamento, relativamente aos que adotaram uma perspetiva de observador.<sup>26</sup>

Dalgleish *et al.* (2014) refere que em relação à recuperação de MAs negativas, a adoção de uma perspetiva de observador pode tornar-se contraprodutivo a longo prazo, dado que mitiga o processamento emocional da memória. Já no que diz respeito à recuperação de MAs positivas, adotar uma perspetiva de observador pode reduzir o impacto afetivo associado com a memória.<sup>3</sup>

## ALTERAÇÕES NEUROANATÓMICAS

Estudos imagiológicos cerebrais com ressonâncias magnéticas funcionais (fRM), nos quais os participantes foram solicitados a recordar eventos autobiográficos, identificaram uma rede de regiões cerebrais envolvidas na recuperação da MA em indivíduos saudáveis. De acordo com estes estudos, a recuperação da MA implica a ativação de uma rede cerebral extensa que engloba os lobos temporais médio (incluindo o hipocampo e o giro para hipocampal) e lateral, o córtex pré-frontal (córtex dorsolateral, dorsomedial e ventromedial), o córtex cingulado anterior e posterior, a junção temporoparietal, o pré-cuneo e o cerebelo<sup>27</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Picos de ativação nas regiões reportas principais, secundárias e terciárias durante a recuperação de MAs nos planos lateral, medial e subcortical direito (coluna da esquerda, R) e esquerdo (coluna da direita, L). *Adaptado:* Svoboda (2006).

Os componentes desta rede refletem os diferentes processos cognitivos decorrentes da recuperação da MA, tais como o controlo executivo e a monitorização da recuperação (córtex pré-frontal dorsolateral), processamento emocional (amígdala e córtex pré-frontal ventromedial), memória episódica (hipocampo), processamento do *self* (córtex dorsomedial, ventromedial e cíngulo posterior) e processamento visuoespacial (pré-cuneo e regiões parietais).<sup>28</sup>

É sugerida uma sobreposição funcional entre a MA e outras funções cognitivas, particularmente a “teoria da mente” (i.e., a capacidade intuitiva de perceber que o comportamento dos outros é motivado por pensamentos, emoções e valores pessoais), o *default mode network* (i.e., o padrão do cérebro ativado durante os pensamentos estímulo-independentes) e a prospeção (i.e., representação mental de si próprio no futuro).<sup>15</sup>

Num dos primeiros estudos de anatomia funcional que investigaram os substratos neuronais subjacentes à recuperação da MA em indivíduos com depressão, Young *et al.* mostraram uma atividade diferencial nas estruturas do lobo temporal médio e do lobo pré-frontal envolvidas na MA entre doentes com DM e controlos saudáveis.<sup>29</sup> Em estudos subsequentes, foi mostrado que estas anormalidades persistem após remissão dos sintomas depressivos e estendem-se a indivíduos com AR.<sup>14,30-33</sup>

## **Hipocampo**

O sistema límbico, incluindo principalmente o hipocampo e a amígdala, modifica as nossas reações emocionais dependendo do estímulo ambiental recebido, originando reações inconscientes. O hipocampo apresenta, portanto, um papel fundamental não só na aprendizagem e consolidação da informação recém-adquirida num traço mnésico, como também na regulação da emoção, medo, ansiedade e *stress*.<sup>34</sup>

A redução do volume do hipocampo em adultos deprimidos em comparação com adultos saudáveis é uma das anormalidades mais consistentemente encontradas em estudos de neuroimagem.<sup>35</sup>

A atividade do hipocampo durante a recordação de MAs está significativamente diminuída em doentes com sintomas de depressão comparativamente a um grupo controlo de indivíduos saudáveis.<sup>29</sup> Além disso, a quantidade de MAs específicas recordadas por doentes com DM e indivíduos com AR correlaciona-se positivamente com o volume do hipocampo esquerdo, observando-se uma relação inversamente proporcional entre a quantidade de MA sobregeneralizadas e o volume do hipocampo esquerdo.<sup>31</sup>

### **Amígdala**

A amígdala faz parte do sistema límbico e está primariamente envolvida na consolidação de memórias que despertam a emoção. A sua ação influencia a saliência dos estímulos ou eventos, sendo crucial no processamento emocional na avaliação e identificação de estímulos potencialmente ameaçadores, possibilitando a geração de uma resposta defensiva.<sup>8</sup>

As respostas da amígdala a estímulos emocionais na DM estão duplamente dissociadas relativamente às dos indivíduos não deprimidos, de tal forma que indivíduos com DM mostram respostas exageradas a estímulos negativos e respostas atenuadas a estímulos positivos.<sup>36</sup> Dado que a amígdala fornece informação acerca da saliência dos estímulos e a saliência dos estímulos positivos está diminuída na DM, doentes com DM podem não considerar as memórias positivas tão apelativas e, assim, gastam menores esforços a recordá-las, distraíndo-se facilmente por episódios de saliência negativa.<sup>32</sup>

Um estudo investigou a associação entre a atividade da amígdala, a RSMA e a severidade dos sintomas depressivos em doentes com DM e indivíduos vulneráveis (indivíduos em remissão e indivíduos saudáveis com familiares de 1º grau com história de DM). Os doentes com DM

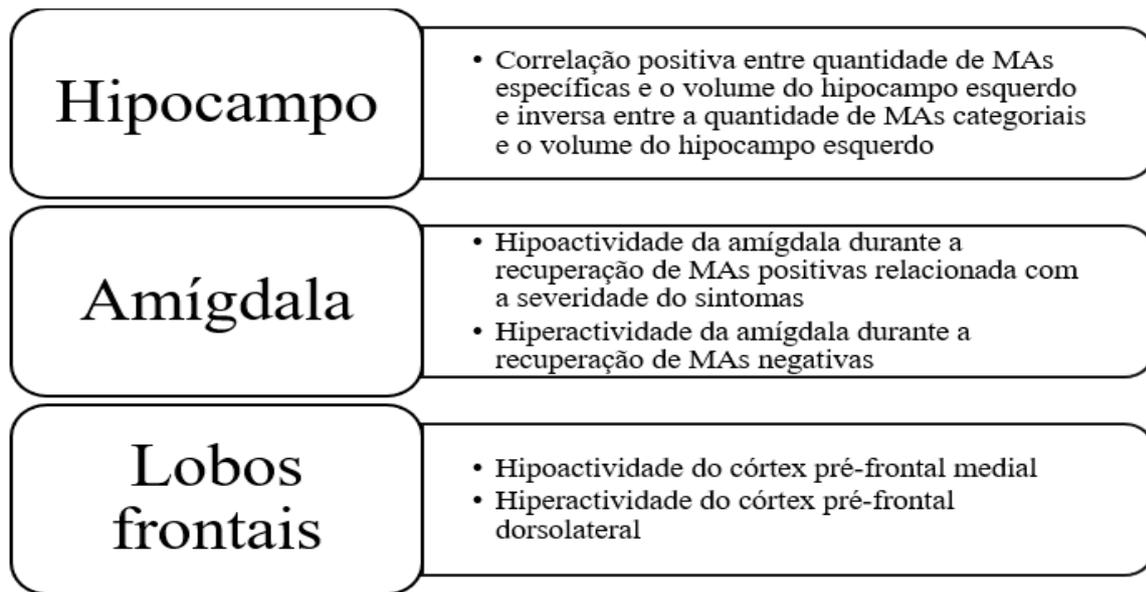
exibiram uma atividade da amígdala significativamente reduzida durante a recuperação de MA positivas relativamente aos restantes grupos, estando essa atividade correlacionada com a severidade dos sintomas. Por outro lado, tanto os doentes com DM como os indivíduos vulneráveis exibiram uma atividade da amígdala significativamente aumentada durante a recuperação de MA negativas relativamente ao grupo controlo. Os autores consideram este último achado como sendo indicativo de que a hiperatividade da amígdala a MA negativas possa constituir um marcador de DM.<sup>33</sup>

### **Lobos frontais**

O córtex pré-frontal interage com o lobo temporal medial durante a recuperação de MA, sendo responsável pelo controlo executivo sobre as emoções e sentimentos e consequente adequação comportamental desejada.<sup>36</sup>

Como vimos atrás, a deterioração de funções executivas é considerada como sendo uma causa possível de ruminções intrusivas e RSMA na DM.<sup>19</sup> Esta hipótese é apoiada por resultados obtidos em estudos de neuroimagem funcional. Num estudo conduzido por Whalley *et al.* (2011) foi demonstrada uma reduzida atividade em três regiões do córtex pré-frontal - girus frontal medial direito, girus frontal inferior direito e girus frontal inferior - no grupo de indivíduos com DM, durante a elaboração de MAs.<sup>37</sup> Num outro estudo, foi evidenciada uma atividade reduzida do córtex pré-frontal dorsomedial e uma atividade aumentada do córtex pré-frontal dorsolateral em doentes com DM após a recuperação de MA positivas e negativas. Assim, a hipoativação de regiões fortemente associadas à produção e monitorização da recuperação de MA em indivíduos com DM, pode contribuir para o fenómeno da RSMA.<sup>29</sup> Além disso, estas regiões têm sido também associadas a processos de regulação emocional, pelo que falhas na supressão de interferências emocionais podem conduzir à ocorrência de memórias intrusivas.<sup>37</sup>

Na figura 5 encontram-se representados os principais achados supracitados.



**Figura 5.** Alterações no hipocampo, amígdala e lobos frontais durante a recuperação de MAs em estudos de neuroimagem.

## DESREGULAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é o sistema neuroendócrino de carácter homeostático responsável pela resposta do organismo ao *stress*. Em resposta a estímulos de *stress* (físicos ou psicológicos), o eixo HHA coordena e controla a secreção de glucocorticóides (cortisol) a partir do córtex da glândula supra-renal para a corrente sanguínea.<sup>38</sup>

O aumento dos níveis de glucocorticóides circulantes origina um mecanismo de *feedback* negativo pela sua ação a diferentes níveis do eixo HHA (hipófise e hipotálamo), mas também no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal. A interação destas hormonas com processos cognitivos e afetivos, facilita a adaptação do organismo ao estímulo recebido.<sup>38</sup>

Contudo, este processo inicialmente adaptativo e benéfico pode, nos casos de *stress* crónico, tornar-se prejudicial a nível cerebral e periférico. De facto, a desregulação do eixo HHA, mais especificamente a hipercortisolinemia e a redução da sensibilidade de *feedback*, é um dos achados mais consistentes em doentes com DM. Estudos evidenciaram níveis elevados da hormona libertadora da corticotrofina (CRH - *Corticotropin-releasing hormone*) no líquido cerebrospinal e níveis basais elevados de corticotrofina (ACTH - *Adrenocorticotropic hormone*) e cortisol no plasma.<sup>39</sup> Vreeburget *al.* num estudo de coorte envolvendo 1588 participantes, demonstrou uma resposta de cortisol ao acordar (CAR - *Cortisol awakening response*) significativamente aumentada em doentes com DM e em indivíduos com DM em remissão relativamente a controlos saudáveis, o que pode indicar que a desregulação do eixo HHA possa representar uma vulnerabilidade biológica para DM.<sup>40</sup>

Admite-se que dificuldades na recuperação de MAs possam ser devidas, em parte, a efeitos dos glucocorticóides. Schlosser *et al.* (2010) demonstraram que a administração de 10mg de hidrocortisona oral 1 hora antes da realização do AMT diminuiu o número de memória específicas recordadas em controlos saudáveis, sem alterar significativamente a *performance*

dos doentes com DM. Os autores sugerem que uma possível explicação para a especificidade das memórias recordadas por doentes com DM não ter sido afetada se prenda com uma redução da sensibilidade central ao glucocorticóides circulantes nestes indivíduos.<sup>41</sup> Estes achados foram também confirmados por Young *et al.*<sup>42</sup>

A hipercortisolínemia crónica associada à DM pode não ser devidamente representada nos estudos em que se promovem aumentos agudos nos níveis de cortisol em voluntários saudáveis. Todavia, compreende-se a escassez de estudos experimentais acerca do efeito do *stress* crónico em humanos, face aos constrangimentos éticos presentes.

A interacção entre a RSMA e o *stress* crónico interpessoal foi investigada num grupo de adolescentes. O grau de *stress* crónico dos adolescentes foi avaliado através da *UCLA Life Stress Interview*, uma entrevista semi-estruturada que inquirir os participantes acerca da qualidade das suas relações sociais e afetivas, *performance* académica, situação financeira, estado de saúde do próprio e da família, entre outros. Os resultados mostraram que um menor número de memórias específicas se correlacionou positivamente com um risco aumentado de desenvolver DM em adolescentes em remissão ou com depressão *minor* ao longo de um período de seguimento de 16 meses. Este efeito foi apenas significativo nos adolescentes com altos níveis de *stress* interpessoal, e não nos de baixos níveis, o que sugere que o *stress* interpessoal interage com a RSMA para influenciar o curso da DM.<sup>43</sup>

Dillon *et al.* fez uma revisão das alterações fisiológicas induzidas pelo *stress* crónico nas redes neuronais que medeiam a codificação e recuperação das MAs. Vários estudos têm demonstrado que o *stress* crónico pode suprimir a neurogénesis hipocampal, inibir neurónios da via dopaminérgica mesolímbica e sensibilizar a resposta da amígdala a informação negativa. Os autores sugerem que estes três fenómenos podem estar envolvidos na origem de mecanismos nucleares de disrupção da MA na DM - processamento

sobregeneralizado, diminuição da codificação e consolidação de estímulos positivos e recuperação aumentada de memórias negativas, respectivamente<sup>44</sup> (Figura 6).

A formação de novos neurónios no hipocampo, mais especificamente a nível do giro dentado, está implicada no processo de separação de padrões. Este processo refere-se à capacidade de dissociar estímulos similares percebidos em representações neuronais distintas.<sup>12</sup> Desta forma, a supressão da neurogénese induzida pelo *stress* crónico na DM pode resultar numa separação de padrões diminuída, o que pode explicar o fenómeno da RSMA encontrado nestes doentes.<sup>44</sup>

O segundo fenómeno diz respeito à inibição de neurónios dopaminérgicos na via mesolímbica. O autor realça, por um lado, a associação conhecida entre a anedonia - perda de interesse, motivação e prazer - e disfunções nos circuitos de recompensa da via mesolímbica, e por outro a associação entre a anedonia e a diminuição do acesso a MAs positivas. Tendo em conta estas duas premissas, é sugerido que a inibição da via mesolímbica induzida pelo *stress* crónico possa perturbar a consolidação de experiências recompensadoras, resultando num défice de memórias positivas.<sup>44</sup>

Finalmente, tal como vimos atrás, a hiperatividade da amígdala a MAs negativas pode ser considerada como sendo um marcador de DM.<sup>33</sup> Assim, a sensibilização da amígdala induzida pelo *stress* pode explicar as respostas exageradas a estímulos negativos, contribuindo para a recuperação aumentada de MA negativas característica dos doentes com DM.<sup>44</sup>



**Figura 6.** Representação esquemática dos efeitos do *stress* crónico na memória autobiográfica. DA – dopamina; ATV – área tegmental ventral; SN – substância nigra; *Adaptado:* Dillon, 2017.

## **DISTÚRBIOS NA NEUROTRANSMISSÃO**

Os mecanismos neurobiológicos subjacentes à deterioração da MA em indivíduos afetados pela DM, especialmente as influências genéticas, permanecem incertos. Particularmente no que se refere ao fenómeno de RSMA, não existem estudos com gémeos que estimem a sua heritabilidade. Existe, porém, evidência de uma contribuição genética de 45-50% da variância na recuperação da memória verbal e não-verbal, com a restante variância a ser explicada por fatores ambientais.<sup>45</sup>

A crença de que a serotonina desempenha um papel importante na memória episódica e na DM deve-se em parte a evidências obtidas em estudos de depleção aguda de triptofano. (*ATD - acute tryptophan depletion*). O triptofano (TRP) é o aminoácido precursor da serotonina e é normalmente obtido na dieta. Na ATD o participante ingere uma mistura de aminoácidos sem TRP. Esta mistura estimula a síntese proteica, aumentando a demanda de TRP, pelo que a sua concentração no plasma e, mais tarde, no cérebro diminuem substancialmente. Daqui resulta uma redução temporária da síntese e disponibilidade de serotonina.<sup>46</sup> Em estudos que fizeram uso deste método, a ATD induziu sintomas depressivos e disfunções na memória episódica transitórios em indivíduos em remissão de DM relativamente ao grupo controlo.<sup>47</sup>

Assim, dadas as associações entre memória episódica, DM e o sistema serotoninérgico, Haddad *et al.* investigou a associação entre a serotonina e a RSMA em particular. Os resultados evidenciaram uma maior redução da especificidade das memórias nos participantes sujeitos ao ATD comparativamente ao grupo sujeito ao *placebo*. Estes resultados são consistentes a existência de um papel da serotonina na RSMA.<sup>48</sup>

Com o intuito de clarificar a relação entre influências genéticas na vulnerabilidade serotoninérgica e a RSMA, Sumner *et al.* (2014) investigou se um polimorfismo na região promotora do gene transportador da serotonina (5-HTTLPR) estava associado com a RSMA em interação com uma história de vida numa amostra de 370 jovens adultos. Verificou-se

uma correlação positiva entre a presença de antecedentes de DM e uma maior RSMA em homozigotos para o alelo S (*short*) do 5-HTTLPR, não se tendo verificado qualquer relação significativa nos portadores do alelo L (*long*) do 5-HTTLPR. Além disso, houve evidência de que um maior número de alelos S está associado a uma maior especificidade de memória em indivíduos sem antecedentes de DM. Com base em estudos que associaram o alelo S do 5-HTTLPR a uma maior suscetibilidade a estímulos ambientais, os autores sugerem que indivíduos com DM e o genótipo S/S possam ser particularmente suscetíveis a danos hipocampais induzidos por *stress* crônico, o que pode explicar, segundo o processo de separação de padrões acima descrito, a ocorrência significativa de RSMA nos mesmos.<sup>45</sup>

## TERAPÊUTICAS DA MEMÓRIA AUTOBIOGRÁFICA

### Psicoterapias

Com a compreensão na natureza das disfunções da MA na DM, têm sido direcionados esforços de pesquisa no sentido do desenvolvimento de novas estratégias psicoterapêuticas que visam e modificam especificamente estas disfunções.

Num estudo conduzido por McBride *et al.*, a proporção de memórias categoriais diminuiu e a proporção de memórias específica aumentou em doentes com DM, após 16 sessões semanais de terapia cognitivo comportamental.<sup>49</sup>

Hargus *et al.* (2010) mostrou que a terapia cognitiva baseada no *mindfulness* (MBCT) preveniu a perda de especificidade nos relatos de experiências de suicídio prévias que foi observada no grupo de participantes deprimidos que não foram submetidos ao treino.<sup>50</sup> O termo *mindfulness* refere-se tipicamente a um estado de consciência caracterizado pela autorregulação da atenção para as experiências sensoriais presentes no momento, sem julgamento, evitando a distração por pensamentos do passado ou do futuro.<sup>12</sup>

Mais tarde, Dalgleish *et al.* (2013) desenvolveu um programa de treino em que doentes com DM construíram um repositório mental de memórias positivas e auto-afirmativas, de forma a aumentar a recordação e a vividez de MAs positivas, usando uma técnica antiga - o método de *loci* (MoL). O MoL é uma mnemónica que se baseia na incorporação de imagens visuais em localizações familiares (p.e., locais de um percurso familiar, divisões de um edifício familiar) para organizar e recordar informação previamente armazenada, facilitando o seu acesso quando necessário. Os participantes completaram uma semana de treino de recuperação até ao ponto em que conseguiram recordar todas as memórias identificadas sem erro. Num teste surpresa de recordação uma semana depois, apenas os participantes que completaram o treino MoL mantiveram as memórias, contrariamente a uma diminuição significativa na recordação das memórias observada no grupo controlo.<sup>51</sup>

Estes estudos iniciais sugeriram a possibilidade de modificação das disfunções no processamento das MAs em doentes com DM e serviram como base para ensaios subsequentes que procuraram confirmar o potencial terapêutico de intervenções dirigidas a esse propósito.

Numa revisão sistemática conduzida por Hitchcock *et al.*, foram identificados 12 estudos randomizados e controlados que avaliaram o efeito de um protocolo de treino baseado na memória autobiográfica episódica (AET - *Autobiographical episodic memory-based training*) na evolução dos sintomas depressivos em amostras com diagnóstico clínico de DM estabelecido. Os resultados demonstraram um efeito pequeno dos AET nos sintomas depressivos (*Cohen's d*=0,32;  $p<0,05$ ). Contudo, os tamanhos do efeito variaram substancialmente entre os diferentes protocolos de treino: de -0,18 na terapia de reminiscência (efeito muito pequeno a favor do grupo controlo) a 1,91 no *Imagery-based training of future autobiographical episodes* (efeito grande).<sup>52</sup>

É definido como sendo um AET qualquer protocolo de treino que visa a recuperação de MAs episódicas ou a projeção de episódios autobiográficos futuros, com o intuito de modificar as disfunções no seu processamento que têm sido identificadas. Estas intervenções emergentes opõem-se às terapias cognitivas tradicionais que se focam no conteúdo autobiográfico como fonte de material terapêutico. Os programas AET incluem o *Memory Specificity Training*, a Terapia de Reminiscência, o *Concreteness training*, o *Competitive Memory Training* e o *imagery-based training of future autobiographical episodes*<sup>52</sup> (Quadro 1).

<b>Técnica</b>	<b>Definição</b>	<b>Objetivo</b>
<i>Memory Specificity Training</i>	O doente é assistido na recuperação de MAs específicas em resposta a palavras-pista positivas, negativas e neutras	Aumentar a especificidade da recuperação de MAs
Terapia de reminiscência	O doente é solicitado a recordar experiências específicas da sua vida e é assistido na integração dessas experiências na sua história de vida	Aumentar a saliência de experiências específicas dentro da história de vida
<i>Concreteness training</i>	O doente identifica incidentes recentes angustiantes e usa imagens mentais para se focar nos estímulos sensoriais, no desenrolar do processo e nos comportamentos requeridos para seguir em frente	Aumentar a concretude de MAs de conteúdo emocional, diminuindo fenómenos de sobregeneralização e de ruminação
<i>Competitive Memory Training</i>	O doente enriquece episódios passados de valência positiva com o uso de imagens, auto-afirmações positivas e recuperações repetidas	Fortalecer MAs positivas tornando-as mais competitivas em relação a MAs negativas
<i>Imagery-based training of future autobiographical episodes</i>	O doente imagina, numa perspetiva de campo, resoluções positivas para cenários ambíguos	Produzir uma recuperação preferencial de MAs específicas positivas face a cenários ambíguos futuros

**Quadro 1.** Técnicas de treino baseado na memória autobiográfica episódica (AET).

## **Psicofármacos**

Os estudos que procuraram avaliar o efeito de intervenções farmacológicas nas disfunções da MA supracitadas são escassos.

Evidências iniciais de estudos em roedores mostraram que o tratamento crónico com diferentes classes de antidepressivos induziu neurogénese hipocampal, sugerindo tratar-se de um mecanismo através do qual o tratamento com antidepressivos combate a atrofia induzida pelo *stress* e a perda de neurónios hipocampais.<sup>44</sup>

No único estudo que avaliou diretamente o efeito do tratamento farmacológico antidepressivo na recuperação de MAs, foi demonstrado que a proporção de memórias categoriais diminuiu e a proporção de memórias específica aumentou em doentes com DM, após 16 sessões

semanais de tratamento com antidepressivos, embora o efeito sobre as memórias categoriais tivesse sido mais pronunciado nos doentes submetidos apenas a terapia cognitivo-comportamental.<sup>49</sup>

Em 2013, um estudo *post mortem* revelou um menor número de neurónios no girus dentado anterior de adultos com DM não medicados relativamente aos controlos saudáveis e adultos com DM que estivessem a realizar tratamento com antidepressivos à data da morte. Além disso, os adultos com DM a realizar inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) apresentaram maiores volumes do girus dentado anterior e médio comparativamente aos adultos com DM não medicados e aos controlos.<sup>53</sup>

As vias de neurotransmissão monoaminérgicas desempenham um papel crucial na modulação do afeto e na cognição, pelo que os efeitos dos antidepressivos nas alterações cognitivas presentes em doentes com DM se revestem de importância.

Com efeito, estudos em doentes com DM tratados com ISRS, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN) e inibidores seletivos de recaptção da dopamina e noradrenalina (IRDN) têm mostrado melhorias a nível da memória verbal e visual, memória de trabalho e rapidez de processamento. Contudo, nestes estudos não foi avaliado o efeito dos antidepressivos nas características das MAs dos participantes.<sup>54,55</sup>

Num estudo de neuroimagem funcional conduzido por Wingen *et al.* (2013), foi demonstrado que a administração de duloxetina, um IRSN, durante 14 dias, reduziu a conectividade entre o córtex pré-frontal medial e o córtex pré-frontal dorsolateral e córtex parietal lateral, sendo estas regiões associadas a processos ruminativos na DM.<sup>56</sup>

Intervenções farmacológicas que visam a redução da atividade do eixo HHA em doentes hipercortisolémicos parecem também promissoras.<sup>39</sup>

Young *et al.* (2016) avaliou os efeitos induzidos pelo bloqueio agudo dos recetores mineralocorticóides (RMs) e dos recetores glucocorticóides (RGs), separadamente, na

especificidade das MAs recordadas e na resposta hemodinâmica da amígdala a faces “tristes” e “felizes”, em 10 indivíduos saudáveis. Os antagonistas dos RMs e RGs administrados foram a espironolactona (600 mg) e a mifepristona (600 mg). No que concerne a recuperação da MA, o bloqueio dos RMs resultou numa recuperação menor de memórias específicas, enquanto que o bloqueio dos RGs resultou numa recuperação maior de memórias específicas e menor de memórias categoriais, isto é, a especificidade das MAs aumentou nas condições em que se verificou uma ocupação dos RMs reduzida. Já a resposta hemodinâmica da amígdala a faces “tristes”, durante a fRM, foi superior tanto com o antagonismo dos RMs, como com o antagonismo dos RGS relativamente ao placebo, o que sugere que qualquer desvio no rácio RMs/RGs fisiológico pode aumentar o processamento de estímulos negativos por parte da amígdala.<sup>57</sup>

De salientar que segundo Fleischer *et al.*, a administração de fludrocortisona, um agonista dos RMs, não produziu um efeito significativo na recuperação da MA.<sup>58</sup>

A eritropoetina (EPO), conhecida pelo seu papel na regulação eritrocitária, é também produzida no cérebro por neurónios e astrócitos, apresentando efeitos neuroprotectores e neurotróficos. Foi demonstrado num estudo de neuroimagem que a EPO reduziu as respostas neuronais a imagens negativas *versus* positivas num grupo de 17 doentes com DM, 3 dias após a sua administração, em áreas que incluíam o hipocampo, o córtex pré-frontal ventromedial e o córtex parietal. Estes efeitos ocorrem na ausência de alterações no humor ou nos parâmetros hematológicos, sugerindo que tiveram como origem ações neurobiológicas diretas da EPO.<sup>59</sup>

Também a ação da ocitocina (Oc), uma hormona hipotalâmica conhecida pelo seu papel na reprodução e comportamento maternal em mamíferos, foi estudada na recuperação de MAs em 17 doentes com DM. Os participantes sob efeito da Oc intranasal na dose de 24 IU registaram uma recuperação de MAs significativamente mais específicas e positivas

relativamente aos participantes que realizaram a dose de 48 IU e o placebo. Foi sugerido que a ausência de efeito na dose de 48 IU pode dever-se à uma saturação dos recetores da Oc em altas doses.<sup>60</sup>

## **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

Esta revisão procurou estabelecer o estado do conhecimento atual sobre as disfunções da MA em doentes com DM.

Por revisão bibliográfica verificou-se que o processamento maladaptativo da MA, especialmente a RSMA, é um achado neuropsicológico consistente nos doentes com DM. Diversos estudos revelaram que a MA em doentes com DM compreende primariamente informação repetitiva e factual, em detrimento de detalhes específicos no tempo e espaço característico das memórias episódicas. A RSMA, particularmente para as MAs positivas, tem sido considerada como sendo um marcador da DM, encontrando-se envolvida no início e manutenção dos episódios depressivos e persistindo na remissão, bem como presente em indivíduos com AR. A identificação de fatores de vulnerabilidade para a DM pode em último caso permitir aos investigadores antecipar o seu desenvolvimento e formular estratégias de prevenção.

Além disso, tem sido também sugerida uma perda do potencial adaptativo das MAs, fruto de uma recuperação enviesada de mais MAs negativas e menos MAs positivas. Estes resultados enquadram-se nos modelos cognitivos que conceptualizam um enviesamento pronunciado no sentido de padrões de pensamentos negativos nos doentes com DM. A recuperação de MAs positivas é fundamental para manter o humor positivo e para a regulação do bem-estar emocional, pelo que é expectável que estas dificuldades ao seu acesso possam contribuir para a manutenção do humor deprimido e para dificuldades na resolução de problemas evidentes na DM.

Os estudos de neuroimagem funcional mostram que a ativação de diversas regiões cerebrais difere nos doentes com DM comparativamente aos participantes saudáveis. Apesar de nenhum padrão de ativação específico se ter destacado ao longo das diferentes investigações, as principais alterações foram observadas a nível do lobo temporal médio (hipocampo e

amígdala) e dos lobos frontais, áreas estas envolvidas na codificação de estímulos afetivos e no controlo executivo. Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cautela à luz das suas limitações, já que resultaram de amostras pequenas, o que pode ter reduzido o poder estatístico e conduzido a falsos positivos, e que doentes com diferentes subtipos de DM podem apresentar diferentes padrões de ativação. Estudos que avaliem a saliência subjetiva ou a importância das memórias recuperadas para o próprio são necessários de forma a aprimorar a correlação entre as alterações neurofuncionais encontradas e as características da doença no doente em particular.

Alterações no eixo HHA e no sistema monoaminérgico parecem contribuir para as disfunções da MA em doentes com DM descritas. Informações sobre o *status* do eixo HHA e o sistema monoaminérgico num determinado doente podem no futuro permitir selecionar fármacos mais direcionados.

A identificação de disfunções da MA como marcadores de DM fundamenta o potencial clínico de intervenções dirigidas a estes processos maladaptativos. Assim, no âmbito das psicoterapias, têm sido estudados protocolos de treino baseados na MA, em linha com a necessidade de desenvolvimento de novas opções de tratamento custo-efetivas e de baixa-intensidade que visem vulnerabilidades cognitivas que não remitem necessariamente após o tratamento e que se associam a um maior risco de recorrência. Os resultados obtidos são promissores já que mostram que diferentes intervenções se associam a uma redução dos sintomas de DM. Todavia, o desenvolvimento destas técnicas encontra-se num estado preliminar, pelo que é mandatária a realização de estudos randomizados e controlados maiores que ofereçam evidência definitiva da utilidade clínica, viabilidade e custo-eficácia destas intervenções.

O papel dos psicofármacos nas disfunções da MA presentes na DM não tem sido alvo de investigação. Apenas um estudo se debruçou sobre este assunto, mostrando que a RSMA

diminui através de tratamento com fármacos antidepressivos, o que sugere que a RSMA pode melhorar como consequência da redução dos sintomas depressivos, em vez de melhorias na RSMA conduzirem a reduções na sintomatologia. Ensaio clínico futuro são necessários para que se criem conclusões mais firmes acerca da eficácia do tratamento farmacológico nestes doentes.

Até ao momento não foi definido um protocolo padronizado para a aplicação do AMT, verificando-se inconsistências quanto ao número e tipo de palavras pista, à existência da condição neutra, ao tempo de resposta e às diferentes formas de resposta (ora *versus* escrita). A padronização do AMT facilitaria a comparação entre estudos e a realização de futuras revisões sistemáticas e meta-análises. O processo da tradução e adaptação do AMT para a população portuguesa já foi alvo de estudo.<sup>8</sup>

A DM é uma doença complexa e heterogénea. O facto de muitos dos estudos considerados apresentarem amostras populacionais reduzidas é uma limitação especialmente relevante neste contexto. Apesar dos recentes progressos no campo, permanece incerto como diversas variáveis clínicas influenciam a recuperação da MA. Em estudos futuros que se debrucem sobre este tema, é importante assegurar que outros problemas que possam influenciar a recuperação das MAs (p.e., dificuldades cognitivas, PTSD e exposição a medicação antidepressiva) são devidamente rastreados e controlados, de forma a isolar a relação entre a DM e as disfunções da MA.

A relação entre a DM e a MA parece ser bidirecional: a DM afeta a MA e disfunções da MA parecem contribuir para o início e manutenção dos episódios depressivos. Deste modo, o papel da MA na DM deverá continuar a ser alvo de estudo. A integração das perspetivas das ciências básicas e da clínica aproximam-nos de uma melhor compreensão, tratamento e prevenção da DM.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Manuel Braz Saraiva pela disponibilidade, orientação e simpatia dedicadas.

Agradeço aos meus pais e irmãos reconhecendo a incondicionalidade do seu apoio.

Agradeço à Beatriz por estar sempre a meu lado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26; 9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90.
2. Pereira SG, Saraiva CB. Perturbações depressivas. Em: Saraiva CB, Cerejeira J, coordenadores. *Psiquiatria fundamental.* Lidel; 2014. p. 205-221.
3. Dalgleish T, Werner-Seidler A. Disruptions in autobiographical memory processing in depression and the emergence of memory therapeutics. *Trends Cogn Sci.* 2014 Nov; 18(11):596-604. doi: 10.1016/j.tics.2014.06.010.
4. Reddy MS. Depression: the disorder and the burden. *Indian J Psychol Med.* 2010 Jan; 32(1):1-2. doi: 10.4103/0253-7176.70510.
5. Williams JM, Barnhofer T, Crane C, Herman D, Raes F, Watkins E, et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull.* 2007 Jan; 133(1):122-46.
6. Vanderveren E, Bijttebier P, Hermans D. The Importance of Memory Specificity and Memory Coherence for the Self: Linking Two Characteristics of Autobiographical Memory. *Front Psychol.* 2017; 8: 2250. doi:10.3389/fpsyg.2017.02250.
7. Liu X, Li L, Xiao J, Yang J, Jiang X. Abnormalities of autobiographical memory of patients with depressive disorders: a meta-analysis. *Psychol Psychother.* 2013 Dec; 86(4):353-73. doi:10.1111/j.2044-8341.2012.02077.
8. Campos E. Estudo da memória autobiográfica na perturbação bipolar. Tese de doutoramento. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra; 2015.

9. Sumner JA, Griffith JW, Mineka S. Overgeneral autobiographical memory as a predictor of the course of depression: a meta-analysis. *Behav Res Ther.* 2010 Jul;48(7):614-25. doi:10.1016/j.brat.2010.03.013.
10. Sumner JA, Mineka S, McAdams DP. Specificity in autobiographical memory narratives correlates with performance on the autobiographical memory test and prospectively predicts depressive symptoms. *Memory.* 2013; 21(6):646-56. doi: 10.1080/09658211.2012.746372.
11. King MJ, MacDougall AG, Ferris SM, Levine B, MacQueen GM, McKinnon MC. A review of factors that moderate autobiographical memory performance in patients with major depressive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010 Dec; 32(10):1122-44. doi: 10.1080/13803391003781874.
12. Köhler CA, Carvalho AF, Alves GS, McIntyre RS, Hyphantis TN, Cammarota M. Autobiographical Memory Disturbances in Depression: A Novel Therapeutic Target? *Neural Plast.* 2015;2015:759139. doi:10.1155/2015/759139.
13. Haque S, Juliana E, Khan R, Hasking P. Autobiographical memory and hierarchical search strategies in depressed and non-depressed participants. *BMC Psychiatry.* 2014 Nov 18;14:310. doi: 10.1186/s12888-014-0310-z.
14. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Behavioral and neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in patients with depression and individuals at high risk for depression. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jul;70(7):698-708. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1189.
15. Woody ML, Burkhouse KL, Gibb BE. Overgeneral autobiographical memory in children of depressed mothers. *Cogn Emot.* 2015;29(1):130-7. doi: 10.1080/02699931.2014.891972.

16. Kuyken W, Dalgleish T. Overgeneral autobiographical memory in adolescents at risk for depression. *Memory*. 2011 Apr;19(3):241-50. doi: 10.1080/09658211.2011.554421.
17. Liu Y, Zhang F, Wang Z, Cao L, Wang J, Na A, et al. Overgeneral autobiographical memory at baseline predicts depressive symptoms at follow-up in patients with first-episode depression. *Psychiatry Res*. 2016 Sep 30;243:123-7. doi: 10.1016/j.psychres.2016.06.029.
18. Hermans D, Vandromme H, Debeer E, Raes F, Demyttenaere K, Brunfaut E, et al. Overgeneral autobiographical memory predicts diagnostic status in depression. *Behav Res Ther*. 2008 May;46(5):668-77. doi: 10.1016/j.brat.2008.01.018.
19. Sumner JA. The mechanisms underlying overgeneral autobiographical memory: an evaluative review of evidence for the CaR-FA-X model. *Clin Psychol Rev*. 2012 Feb;32(1):34-48. doi: 10.1016/j.cpr.2011.10.003.
20. Sumner JA, Mineka S, Adam EK, Craske MG, Vrshek-Schalhorn S, Wolitzky-Taylor K, et al. Testing the CaR-FA-X model: investigating the mechanisms underlying reduced autobiographical memory specificity in individuals with and without a history of depression. *J Abnorm Psychol*. 2014 Aug;123(3):471-86. doi: 10.1037/a0037271.
21. Dearing KF, Gotlib IH. Interpretation of ambiguous information in girls at risk for depression. *J Abnorm Child Psychol*. 2009 Jan;37(1):79-91. doi: 10.1007/s10802-008-9259-z.
22. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:285-312. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305.

23. Joormann J, Siemer M, Gotlib IH. Mood regulation in depression: Differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. *J Abnorm Psychol.* 2007 Aug;116(3):484-90.
24. Werner-Seidler A, Moulds ML. Characteristics of self-defining memory in depression vulnerability. *Memory.* 2012;20(8):935-48. doi: 10.1080/09658211.2012.712702.
25. Wallace-Hadrill SM, Kamboj SK. The Impact of Perspective Change As a cognitive Reappraisal Strategy on Affect: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2016;Nov 4;7:1715.
26. Kuyken W, Moulds ML. Remembering as an observer: how is autobiographical memory retrieval vantage perspective linked to depression? *Memory.* 2009 Aug;17(6):624-34. doi: 10.1080/09658210902984526.
27. Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia.* 2006;44(12):2189-2208. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023.
28. Fossati P. Imaging autobiographical memory. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Dec;15(4):487-90.
29. Young KD, Erickson K, Nugent AC, Fromm SJ, Mallinger AG, Furey ML, et al. Functional anatomy of autobiographical memory recall deficits in depression. *Psychol Med.* 2012 Feb;42(2):345-57. doi: 10.1017/S0033291711001371.
30. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Functional neuroimaging correlates of autobiographical memory deficits in subjects at risk for depression. *BrainSci.* 2015 Apr 24;5(2):144-64. doi: 10.3390/brainsci5020144.
31. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Autobiographical deficits correlate with gray matter volume in depressed and high risk participants. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2015 Nov;10(11):1588-95. doi: 10.1093/scan/nsv047.22.

32. Young KD, Drevets WC, Bodurka J, Preskorn SS. Amygdala activity during autobiographical memory recall as a biomarker for residual symptoms in patients remitted from depression. *Psychiatry Res.* 2016 Feb28;248:159-61. doi: 10.1016/j.psychresns.2016.01.017.
33. Young KD, Siegle GJ, Bodurka J, Drevets WC. Amygdala Activity During Autobiographical Memory Recall in Depressed and Vulnerable Individuals: Association With Symptom Severity and Autobiographical Overgenerality. *Am J Psychiatry.* 2016 Jan;173(1):78-89. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15010119.
34. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience.* 2015 Nov19;309:1-16. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.084.
35. Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience.* 2015 Nov19;309:200-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.047.
36. Murray EA, Wise SP, Drevets WC. Localization of dysfunction in major depressive disorder: pre frontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry.* 2011 Jun15;69(12):e43-54. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.041.
37. Whalley MG, Rugg MD, Brewin CR. Autobiographical memory in depression: an fMRI study. *Psychiatry Res.* 2012 Feb28;201(2):98-106. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.08.008.
38. Talarowska M, Berk M, Maes M, Gałeczki P. Autobiographical memory dysfunctions in depressive disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Feb;70(2):100-8. doi: 10.1111/pcn.12370.
39. Wolf OT. The influence of stress hormones on emotional memory: relevance for psychopathology. *Acta Psychol (Amst).* 2008 Mar;127(3):513-31.

40. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):617-26. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.50.
41. Schlosser N, Wolf OT, Fernando SC, Riedesel K, Otte C, Muhtz C, et al. Effects of acute cortisol administration on autobiographical memory in patients with major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Feb;35(2):316-20. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.015.
42. Young K, Drevets WC, Schulkin J, Erickson K. Dose-dependent effects of hydrocortisone infusion on autobiographical memory recall. *Behav Neurosci*. 2011 Oct;125(5):735-41. doi: 10.1037/a0024764.
43. Sumner JA, Griffith JW, Mineka S, Rekart KN, Zinbarg RE, Craske MG. Overgeneral autobiographical memory and chronic interpersonal stress as predictors of the course of depression in adolescents. *Cogn Emot*. 2011 Jan;25(1):183-92. doi: 10.1080/02699931003741566.
44. Dillon DG, Pizzagalli DA. Mechanisms of Memory Disruption in Depression. *Trends Neurosci*. 2017 Mar;41(3):137-149. doi: 10.1016/j.tins.2017.12.006.
45. Sumner JA, Vrshek-Schallhorn S, Mineka S, Zinbarg RE, Craske MG, Redei EE, et al. Effects of the serotonin transporter polymorphism and history of major depression on overgeneral autobiographical memory. *Cogn Emot*. 2014;28(5):947-58. doi: 10.1080/02699931.2013.865596.
46. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007 Apr;12(4):331-59.

47. Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 Jun;33(6):926-52. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.03.006.
48. Haddad AD, Williams JM, McTavish SF, Harmer CJ. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed women induces impairments in autobiographical memory specificity. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Dec;207(3):499-508. doi: 10.1007/s00213-009-1693-2.
49. McBride C, Segal Z, Kennedy S, Gemar M. Changes in autobiographical memory specificity following cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for major depression. *Psychopathology.* 2007;40(3):147-52.
50. Hargus E, Crane C, Barnhofer T, Williams JM. Effects of mindfulness on meta-awareness and specificity of describing prodromal symptoms in suicidal depression. *Emotion.* 2010 Feb;10(1):34-42. doi: 10.1037/a0016825.
51. Dalglish T, Navrady L, Bird E, Hill E, Dunn BD, Golden AM. Method-of-Loci as a Mnemonic Device to Facilitate Access to Self-Affirming Personal Memories for Individuals With Depression. *Clinical Psychological Science.* 2013 Feb;2:156-162. doi:10.1177/216770261246811.
52. Hitchcock C, Werner-Seidler A, Blackwell SE, Dalglish T. Autobiographical episodic memory-based training for the treatment of mood, anxiety and stress-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2017 Mar;52:92-107. doi: 10.1016/j.cpr.2016.12.003.
53. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2013 May;38(6):1068-77. doi: 10.1038/npp.2013.5.

54. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2009 Jun;43(9):855-63. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.10.015.
55. Soczynska JK, Ravindran LN, Styra R, McIntyre RS, Cyriac A, Manierka MS, et al. The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: results from a randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2014 Dec 15;220(1-2):245-50. doi: 10.1016/j.psychres.2014.06.053.
56. van Wingen GA, Tendolkar I, Uner M, van Marle HJ, Denys D, Verkes RJ, et al. Short-term antidepressant administration reduces default mode and task-positive network connectivity in healthy individuals during rest. *Neuroimage.* 2014 Mar;88:47-53. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.022.
57. Young KD, Preskorn SH, Victor T, Misaki M, Bodurka J, Drevets WC. The Effect of Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor Antagonism on Autobiographical Memory Recall and Amygdala Response to Implicit Emotional Stimuli. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Sep 21;19(9). pii: pyw036. doi: 10.1093/ijnp/pyw036.
58. Fleischer J, Wingenfeld K, Kuehl LK, Hinkelmann K, Roepke S, Otte C. Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval? A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Stress.* 2015;18(6):718-22. doi: 10.3109/10253890.2015.1087504.
59. Miskowiak KW1, Favaron E, Hafizi S, Inkster B, Goodwin GM, Cowen PJ, et al. Effects of erythropoietin on emotional processing biases in patients with major depression: an exploratory fMRI study. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Nov;207(1):133-42. doi: 10.1007/s00213-009-1641-1.

60. Cardoso C, Orlando MA, Brown CA, Ellenbogen MA. Oxytocin and enhancement of the positive valence of social affiliation memories: an autobiographical memory study. *SocNeurosci*. 2014;9(2):186-95. doi: 10.1080/17470919.2013.873079.