



# CATÓLICA

## INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

---

LISBOA · PORTO

### O EFEITO MODERADOR DA RESERVA COGNITIVA NA ASSOCIAÇÃO NEGATIVA ENTRE DEPRESSÃO E COGNIÇÃO

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de Mestre  
em Neuropsicologia

Por

Inês Filipa Alves Pereira

Lisboa, 2021



CATÓLICA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

---

LISBOA · PORTO

O EFEITO MODERADOR DA RESERVA COGNITIVA NA  
ASSOCIAÇÃO NEGATIVA ENTRE DEPRESSÃO E COGNIÇÃO

THE MODERATING EFFECT OF COGNITIVE RESERVE IN THE NEGATIVE ASSOCIATION  
BETWEEN DEPRESSION AND COGNITION

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para  
obtenção do grau de Mestre em Neuropsicologia

Por

Inês Filipa Alves Pereira

Sob a orientação da Professora Doutora Maria Vânia Nunes e

da Professora Doutora Filipa Ribeiro

Lisboa, 2021

*“There is hope, even when your brain tells you there isn’t.”*

John Green

## **Lista de Siglas**

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**APA** – *American Psychiatric Association*

**PDM** – Perturbação Depressiva Major

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**CPFL** – Córtex Pré-Frontal Lateral

**CPFDL** – Córtex Pré-Frontal-Dorso-Lateral

**FE** – Funções Executivas

**MT** – Memória de Trabalho

**RC** – Reserva Cognitiva

**DA** – Doença de *Alzheimer*

**CRIq** – *Cognitive Reserve Index questionnaire*

**TMT A** – *Trail Making Test* parte A

**TMT B** – *Trail Making Test* parte B

**TMT B-A** – *Trail Making Test* parte B - parte A

**SLN** – Sequência de Letras e Números

**GD** – Grupo Clínico (com Depressão)

**GC** – Grupo de Controlo

## Resumo

**Enquadramento Teórico:** A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma patologia psiquiátrica cujas manifestações clínicas se evidenciam ao nível emocional, cognitivo e funcional, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a maior causa de incapacidade no mundo. Contudo, as manifestações cognitivas entre sujeitos com PDM, mais frequentes ao nível da atenção, das funções executivas e da memória, parecem não ser homogêneas, observando-se doentes com alterações mais severas do que outros. Uma das possíveis explicações para a heterogeneidade encontrada entre estudos, poderá ser a Reserva Cognitiva (RC), um conceito que sugere que a estimulação cognitiva ao longo de toda a vida, através de diversos tipos de atividades, resulta numa maior capacidade do cérebro para lidar com os danos decorrentes de uma patologia. Assim, este estudo pretende averiguar a influência da RC, medida pela *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq), na performance cognitiva de sujeitos com PDM, em comparação com um grupo de controlo através de testes neuropsicológicos.

**Metodologia:** Foram recrutadas, através de uma amostragem por conveniência, catorze pessoas de ambos os sexos e com idades compreendidas entre os 51 e os 67 anos e escolaridade entre os 4 e os 22 anos, com diagnóstico clínico de PDM. Doze pessoas sem história prévia de doenças psiquiátricas ou neurológicas, com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos e escolaridade entre os 4 e os 22 anos, foram também recrutadas por conveniência. Aplicou-se o MoCA, a prova de Vocabulário da WAIS-III, a Memória Lógica I e II, Pares de Palavras I e II e a Sequência de Letras e Números (SLN) da WMS-III, o Trail Making Test parte A e parte B (TMT A e B) e a prova de Fluência Verbal Fonémica, na avaliação neuropsicológica.

**Resultados:** Foram encontradas diferenças significativas no desempenho entre os grupos na Memória Lógica II e na Fluência Verbal Fonémica. No Grupo Clínico

observaram-se correlações significativas entre a RC total e o desempenho no TMT A, TMT B-A, SLN e na Fluência Verbal Fonémica. A CRI-Tempo Livre apresentou correlações significativas exatamente com as mesmas provas que a CRI-Total; a CRI-escola apresentou correlações significativas com todas as provas e a CRI-Trabalho só apresentou uma correlação significativa com a SLN. No Grupo de Controlo, apenas se observaram correlações significativas entre a CRI-Escola e a Memória Lógica II, Pares de Palavras II e a SLN; e a CRI-Tempo Livre com o TMT A.

**Conclusões:** A RC parece desempenhar um papel relevante na manutenção do funcionamento cognitivo na PDM, embora fatores como a escolaridade, mas sobretudo as atividades de tempo livre, pareçam ter um peso maior do que fatores como a profissão. Os resultados obtidos sugerem a RC pode atuar como um mecanismo compensatório da cognição de sujeitos com PDM, particularmente ao nível do funcionamento executivo.

**Palavras-Chave:** Perturbação Depressiva Major, Reserva Cognitiva, CRIq

## Abstract

**Theoretical Background:** Major Depressive Disorder (MDD) is a psychiatric disorder whose clinical manifestations are evidenced at emotional, cognitive, and functional levels, being considered by the World Health Organization (WHO) as the leading cause of disability worldwide. However, the cognitive manifestations among subjects with MDD, most frequently in attention, executive functions, and memory, do not seem to be homogeneous, with patients with more severe alterations than others. One of the possible explanations for the heterogeneity found between studies may be the Cognitive Reserve (CR), a concept that suggests that cognitive stimulation throughout life, through different types of activities, outcomes in a greater capacity of the brain to deal with the damage resulting from a pathology. Thus, this study aims to investigate the influence of CR, measured by the Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq), on the cognitive performance of subjects with MDD, compared to a control group through neuropsychological tests.

**Method:** Fourteen subjects of both sexes, aged between 51 and 67 years and with an education between 4 and 22 years, with a clinical diagnosis of MDD, were recruited through a convenience sampling. Twelve subjects with no previous history of psychiatric or neurological illnesses, aged between 50 and 69 years, with an education between 4 and 22 years, were also recruited by convenience. We applied the MoCA, the WAIS-III Vocabulary test, the WMS-III Logical Memory I and II, Word Pairs I and II, and Letter and Number Sequence (SLN), the Trail Making Test part A and part B (TMT A and B), and the Phonemic Verbal Fluency test for neuropsychological assessment.

**Results:** Significant differences were found in performance between the groups in Logical Memory II and Phonemic Verbal Fluency. In the Clinical Group, significant correlations were observed between total CR and performance in TMT A, TMT B-A,

SLN and Phonemic Verbal Fluency. The Free-Time CRI showed significant correlations with the same tests as the Total CRI; the School CRI showed significant correlations with all tests and the Work CRI only showed a significant correlation with the SLN. In the Control Group, significant correlations were only observed between the CRI-School and Logical Memory II, Word Pairs II and the SLN; and the CRI-Free Time with the TMT A.

**Conclusions:** CR seems to play a relevant role in maintaining cognitive functioning in MDD, although factors such as schooling, but especially free-time activities seem to have a greater weight than factors such as occupation. The results suggest that CR may act as a compensatory mechanism for cognition in subjects with MDD, especially at the executive functioning.

**Keywords:** Major Depressive Disorder, Cognitive Reserve, CRIq

## **Agradecimentos**

\_Estão preparados para a lágrima no canto do olho? Eu não, tenho o coração apertado, mas aqui vai.

À Professora Filipa, que é uma professora cuja paixão pelo ensino, pelo contato com os alunos e pela passagem de conhecimentos, é sem igual. Que apesar de muito pragmática, não deixa nada por rever, nada por debater, nada por responder. Que me guiou ao longo deste mestrado e que me fez crescer como pessoa, que me alertou para pequenos aspetos que deveriam ser atentados e melhorados ao longo da vida e da minha carreira para que eu pudesse ser melhor. Que me esclareceu tantas duvidas fora de horas, quando deveria estar a descansar ao invés de trabalhar. Um agradecimento não chega.

À Professora Vânia por ser igualmente uma professora incrível, que tenta que não falte nada do que é verdadeiramente essencial aos seus alunos e que nos incute um pensamento crítico e analítico desde o primeiro ao último dia. Cujas presença quase nos intimida por sentirmos que ao parecer ser uma enciclopédia da neuropsicologia, podemos estar prestes a dizer um disparate, mesmo quando julgamos estar tão certos. Depois levanta um sobrolho, como quem está tão atento ao que tentamos transmitir e acaba por nos fazer pensar sempre melhor do que anteriormente. Obrigada por toda a orientação, pelo debate de ideias e por ter feito parte do meu caminho.

Um dia serei como vós.

À minha mãe, que não por ser apenas a minha mãe, é a melhor pessoa que já conheci. Que travou batalhas inimagináveis, parecendo impossíveis e que mesmo assim nunca deixou que me faltasse amor, suporte e possibilidade de estudar. Que me disse diversas vezes não se importar qualquer que fosse o meu sonho, mas para eu nunca desistir, para acreditar sempre em mim, para estudar muito e para tentar sempre ser o melhor que eu pudesse, efetivamente, ser. Que sempre falou num tom calmo e seguro quando precisei,

que me disse que o amanhã viria e que já nada seria como dantes... seria melhor. Nem que eu gastasse todas as palavras do mundo, te poderia agradecer de forma justa.

Ao meu pai, que me olha com um orgulho desmedido. Que me proporcionou ao longo destes dois anos a paz que precisei para chegar aqui, que quase todas as semanas me perguntou “*Então, como é que isso vai...?*” na esperança de sempre ouvir um “*está tudo bem pai...*” descansando-o por saber que eu estava exatamente onde tinha que estar. Obrigada por toda a ajuda, por todo o carinho.

À minha tia, que também foi uma das principais responsáveis pelo facto de aqui ter chegado, permitindo-me estudar o que gosto, onde gosto. Que me ajudou a reunir o que quer que fosse preciso para a criação deste projeto e que nunca me deixou cair. E por tanto mais...

À Carolina por ser um pilar tão forte, tão estável e tão importante na minha vida. Que me permitiu todos os dias, ao longo destes dois últimos anos, sentir-me um pouco mais confiante, que me retirou dos ombros tantas horas de ansiedade por sentir que não ia conseguir “chegar a todo o lado”, que conversou comigo quando precisei, que me abraçou e aconchegou quando achei que não ia ser capaz, que me disse as palavras mais bonitas e motivadoras nas horas difíceis. Que ficou acordada comigo durante a noite para que eu não me sentisse sozinha ou desmotivada e que releu todo este trabalho na tentativa de ver se algo faltava quando eu já não conseguia detetar o mínimo erro. Um obrigada infinito.

Ao João que se tornou das pessoas mais especiais da minha vida, que ainda que por portas travessas me validou como ninguém, que se entusiasmou com o meu percurso ao longo do tempo, que tanta companhia me fez em infinitas horas de estudo e trabalho, e que me ensinou truques no *Microsoft Word*, preciosos para poupar tempo!

Ao Joca por ficar comigo a trabalhar até tarde numa casinha algures em Alfama, por ficar comigo numa pequena mesa e me fazer sentir que ali, eu estava segura e que tudo

fazia sentido. Por me fazer esquecer um pouco as responsabilidades e sugerir inúmeros jogos de cartas pelas noites fora.

À Ritinha que me deu inumeráveis livros, cadernos e manuais para estudar e que esteve cá sempre, incondicionalmente, para o que quer que fosse preciso. Tudo foi mais fácil por estarem cá.

À Manica, por ter caminhado comigo ao mesmo compasso, pelas horas sem fim na esplanada de um café no Chiado, pela tranquilidade que me passou sempre e por ter acreditado, às vezes mais do que eu, que este dia chegaria. Apesar de ser “a mana mais velha” foste tu quem cuidou de mim mais vezes. Foi tudo melhor, foi tudo mais fácil contigo.

À Pesqueira e à Susana que fizeram destes dois anos, os melhores anos académicos da minha vida. Que fizeram os intervalos parecerem dois minutos e por se terem tornado, mais do que colegas, amigas. É para sempre, ouviram?

Aos meus amigos de sempre, à Cate, à Leo, à Su, ao Von... ainda que mais longe, são das pessoas mais bonitas da minha vida. Sempre festejaram as minhas vitórias e sempre me disseram as palavras certas nos momentos certos. Oxalá todas as pessoas tivessem alguém assim nas suas vidas. Sou melhor por vos ter. Sou mesmo.

À Catarina Martins, a minha orientadora de estágio, incansável e que nunca deixou que me faltassem meios para concretizar este projeto, sempre disponível, a qualquer hora, a qualquer dia. Um obrigada muito especial por tudo.

Quero também deixar um enorme agradecimento a todos os participantes desta dissertação porque sem vocês, este projeto, decerto, não existia.

E por fim, mas de forma alguma menos especial, às estrelas mais bonitas no céu, o meu tio e a minha avó que não podendo estar aqui para me abraçar, sei que nunca me deixaram sozinha. Espero-vos orgulhosos. Saudades vossas eternas.

Com amor,  
da vossa Inês.

## ÍNDICE

I.	Introdução.....	1
II.	Enquadramento Teórico.....	3
1.	A DEPRESSÃO.....	3
2.	COGNIÇÃO NA DEPRESSÃO MAJOR.....	5
3.	ATENÇÃO.....	8
4.	FUNÇÕES EXECUTIVAS .....	11
5.	MEMÓRIA .....	12
6.	INTERVENÇÃO NA DEPRESSÃO .....	14
7.	RESERVA COGNITIVA .....	16
8.	A RELAÇÃO DA RESERVA COGNITIVA COM A DEPRESSÃO MAJOR.....	20
III.	Caracterização do Estudo .....	22
1.	Objetivos.....	22
2.	Hipóteses.....	23
IV.	Metodologia.....	24
1.	Participantes e processo de amostragem .....	24
2.	Instrumentos.....	25
3.	Procedimentos.....	29
4.	Análise Estatística.....	30
V.	Resultados.....	32
1.	Caracterização Sociodemográfica da Amostra .....	32
2.	Comparação do desempenho cognitivo entre GD e GC .....	33
3.	Correlação da RC com o desempenho cognitivo do GD.....	35
4.	Correlação da RC com o desempenho cognitivo do GC.....	37
5.	Comparação das correlações entre a RC e o desempenho cognitivo do GD e GC.....	38
VI.	Discussão.....	40
VII.	Limitações .....	45
VIII.	Recomendações Futuras.....	46

IX. Conclusão .....	48
X. Bibliografia .....	50
XI. Anexos .....	64
1. Pedido de Consentimento Informado para o GC.....	64
2. Pedido de Consentimento Informado para o GD .....	67
3. Questionário Sócio Demográfico do GC.....	70
4. Questionário Socio Demográfico do GD .....	71

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características Sociodemográficas.....	<b>32</b>
<b>Tabela 2.</b> Comparação do desempenho cognitivo entre GD e GC.....	<b>33</b>
<b>Tabela 3.</b> Correlação da RC com o desempenho cognitivo do GD.....	<b>35</b>
<b>Tabela 4.</b> Correlação da RC com o desempenho cognitivo do GC.....	<b>37</b>
<b>Tabela 5.</b> Comparação das correlações entre a RC e o desempenho cognitivo do GD e GC...	<b>39</b>

## **I. Introdução**

A depressão é uma perturbação psiquiátrica, cada vez mais frequente entre a população mundial (OMS, 2017), marcada por sintomas emocionais negativos, mas também por sintomas cognitivos, com gravidade variável, observando-se em todo o ciclo de vida (Thomas *et al.*, 2009). As alterações na atenção, na memória e nas funções executivas de doentes com depressão encontram-se bem documentadas, com estudos recentes a demonstrar que estas podem permanecer mesmo após remissão dos sintomas afetivos (Talarowska *et al.*, 2019; Ronold *et al.*, 2020).

Em termos fisiopatológicos, o *stress* parece desempenhar um papel preponderante na expressão clínica da depressão e neste sentido, Quevedo & Izquierdo (2020), sugerem que, perante um estado de stress crónico, comum entre sujeitos com depressão, ocorre um processo neuroinflamatório, sobretudo nas regiões do lobo frontal, resultando em alterações funcionais e estruturais no cérebro. Além do lobo frontal, foi também observada uma atrofia neuronal e disfunção sináptica no lobo temporal, mais concretamente no hipocampo de pacientes com esta patologia (Wohleb *et al.*, 2016).

No entanto, apesar dos achados, amplamente estudados, acerca da associação negativa entre cognição e depressão, os défices cognitivos em sujeitos com depressão parecem poder depender de diferenças individuais, com sujeitos a demonstrar maior severidade do que outros. A Reserva Cognitiva (RC), conceito introduzido por Stern (2002), que consiste na premissa de que um maior envolvimento em atividades cognitivamente estimulantes ao longo da vida, poderá resultar numa maior capacidade do cérebro se defender dos efeitos adversos de uma lesão cerebral, pode contribuir para explicar estas diferenças, podendo ainda ajudar a justificar algumas das inconsistências encontradas entre estudos.

Este é um conceito que sugere que o cérebro tenta, ativamente, lidar com os danos cerebrais resultantes de uma patologia neurológica ou psiquiátrica e que indivíduos com maior reserva cognitiva utilizam mecanismos de processamento de tarefas e redes neurais preexistentes mais eficientes comparativamente àqueles com baixa RC (Stern, 2002; Stern, 2009).

Não obstante, a reserva cognitiva não é uma capacidade estática, mas sim uma capacidade que se pensa evoluir ao longo do curso de vida (Valenzuela & Sachdev, 2006), ou seja, as escolhas de estilo de vida, poderão contribuir para proteger indivíduos contra o declínio cognitivo e demência, desenvolvendo a conectividade e a manutenção das redes cerebrais.

Deste modo, o presente projeto pretende avaliar a Reserva Cognitiva de sujeitos com depressão, através da escala *Cognitive Reserve Index questionnaire* (Nucci, Mapelli & Mondini, 2012), em validação para a população portuguesa e compreender o seu efeito moderador na performance cognitiva destes sujeitos. Estudos com esta temática são exíguos e uma vez que é abordada uma patologia que impacta significativamente a vida dos doentes, é de particular interesse o avanço do conhecimento científico sobre a mesma.

## **II. Enquadramento Teórico**

### **1. A DEPRESSÃO**

A depressão é uma perturbação psiquiátrica clinicamente caracterizada por sintomas emocionais negativos (perda de interesse e prazer – anedonia), sintomas cognitivos, físicos e comportamentais (APA, 2013). Trata-se de uma perturbação mental relativamente frequente que, segundo a Organização Mundial da Saúde – (OMS) (2020), atinge cerca de 322 milhões de pessoas em todo mundo, sendo que entre 2005 e 2015 verificou-se um aumento de 18% no número de pessoas que vivem com esta patologia, atualmente considerada a principal causa de incapacidade a nível mundial (OMS, 2017).

A depressão é uma doença multifatorial, que envolve fatores ambientais e genéticos, levando conseqüentemente a alterações estruturais e neuroquímicas do sistema nervoso central (SNC) com características mais ou menos estáveis (Sampaio *et al.*, 2014). A sintomatologia associada, caracteriza-se por sensação de tristeza, desânimo, angústia, falta de vontade, choro fácil e anedonia, sendo esta última muito característica. Em simultâneo, poderão ainda ocorrer, de forma relativamente frequente, alterações no apetite, no peso e no sono, diminuição da libido, agitação ou lentificação psicomotora (Kanter *et al.*, 2008).

No caso da Perturbação Depressiva Major (PDM), em particular, o diagnóstico é feito pela presença de episódios depressivos recorrentes com a duração de pelo menos 2 semanas, embora a duração seja frequentemente maior. Entre os fatores fundamentais para o diagnóstico inclui-se o impacto que esta exerce no funcionamento do indivíduo em diversas áreas da sua vida, nomeadamente, social, profissional e/ou pessoal e a presença de um marcado sofrimento subjetivo (APA, 2013).

Tal como referido anteriormente, a depressão é uma das maiores causas de incapacidade a nível mundial e a sua prevalência aumentou significativamente nos

últimos anos (GBD, 2015) dando origem a um aumento do interesse no estudo e compreensão da mesma.

Na tentativa de explicar a etiologia desta perturbação, foram sendo estudadas hipóteses psicológicas que apontam para uma incapacidade do indivíduo se desconectar da negatividade das suas emoções, sendo este um estado *continuum* que, à posteriori, resulta num humor deprimido permanente e exacerbado, contribuindo para um estado depressivo (Gotlib & Joormann, 2010).

As hipóteses biológicas, apontam para uma alteração monoaminérgica associada a um défice na produção e regulação de neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina) no SNC.

Esta hipótese foi colocada após diversas investigações descreverem uma associação entre a depleção destes neurotransmissores e a sintomatologia depressiva, e que a toma de fármacos que induziam o aumento da produção destes neurotransmissores resultava numa melhoria de quadros de depressão (Sampaio *et al.*, 2014).

Com a progressão da investigação, através de técnicas avançadas de neuroimagem, os investigadores procuraram compreender melhor a anatomia associada e os circuitos envolvidos nesta doença. Hoje, sabe-se que a fisiopatologia associada a esta doença é complexa e mutável, no entanto, alterações no volume de determinadas regiões frontais e temporais têm sido fortemente consideradas.

Reduções na substância cinzenta do córtex pré-frontal dorsolateral, associado a funções emocionais, motivacionais, atencionais e executivas, foram encontradas em indivíduos com depressão comparativamente a sujeitos saudáveis (Zhang *et al.*, 2018).

Zhang *et al.* (2012), já havia relatado anteriormente que também o volume de substância cinzenta do tálamo parece encontrar-se alterado em sujeitos com depressão comparativamente a sujeitos saudáveis, sendo que o tálamo contém conexões tanto com

o córtex frontal como com o córtex temporal, além de desempenhar um papel no controlo e funcionamento da memória, emoção e excitação. A alteração no volume talâmico parece ainda ter um carácter preditivo no desenvolvimento de depressão dada a correlação significativamente positiva que os autores encontraram entre o volume talâmico direito e os *scores* obtidos no questionário utilizado de autorrelato para investigação de sintomatologia depressiva.

Há ainda fortes evidências de alterações hipocâmpicas nesta população clínica (Campbell *et al.*, 2004; Ballmaier *et al.*, 2008), embora McKinnon *et al.* (2009) apenas tenha encontrado uma redução no hipocampo de sujeitos com mais de dois anos de doença ou que sofreram mais do que um episódio depressivo. O hipocampo é uma estrutura que desempenha um papel vital na aprendizagem e na memória, no condicionamento contextual do medo e na regulação neuroendócrina (Sapolsky, 2000), podendo explicar o facto de as queixas de memória serem frequentes em pacientes com depressão.

Deste modo, tem sido sugerido que o perfil dos sujeitos com depressão apresenta um padrão “fronto-subcortical”, isto é, os défices que estes pacientes apresentam são mais pronunciados ao nível do funcionamento executivo e na velocidade de processamento, mas também com alterações na aprendizagem e na memória (Woolf *et al.*, 2021), sendo que o comprometimento neuropsicológico, sobretudo ao nível das funções executivas e da atenção, parece poder persistir mesmo após remissão da sintomatologia depressiva (Rock *et al.*, 2014).

## **2. COGNIÇÃO NA DEPRESSÃO MAJOR**

A disfunção cognitiva ligeira a moderada é um sintoma comum nas principais perturbações depressivas (Blazer, 2003; Mohn & Rund, 2016), observando-se em todo o ciclo de vida (Thomas *et al.*, 2009).

Atualmente, existe evidência científica suficiente que comprova a presença de um comprometimento cognitivo, não só na fase aguda da doença, mas também nas fases de remissão dos sintomas clínicos (Rock *et al.*, 2014; Atique-Ur-Rehman & Neill, 2019), sobretudo ao nível da disfunção executiva (Ahern & Semkovska, 2017). No entanto, vale ressaltar que nem todos os sujeitos apresentam comprometimento cognitivo (Douglas *et al.*, 2018).

A literatura refere como os domínios mais afetados na depressão, a velocidade de processamento, as funções executivas, com especial enfoque na flexibilidade cognitiva, a memória de trabalho e verbal (Lee *et al.*, 2012; Trivedi & Greer, 2014; Lanza *et al.*, 2020) e ainda a atenção (Wieland-Fiedler *et al.*, 2004; Keilp *et al.*, 2008) e a fluência verbal (Degl'Innocenti *et al.*, 1998; Ravnkilde *et al.*, 2002; Stordal *et al.*, 2004).

Alguns estudos (e.g., Biringer *et al.*, 2005; Lahr *et al.*, 2007) referem que a maioria dos sujeitos com depressão, apresentam um desempenho pouco abaixo ou até mesmo dentro da norma em testes psicométricos e que, apesar das graves queixas subjetivas que apresentam, as correlações significativas entre as queixas subjetivas e o desempenho demonstrado em testes neuropsicológicos são raras e geralmente fracas.

Contudo, Gonda *et al.* (2015) relatam que os défices evidenciados em testes de avaliação neuropsicológica, parecem ser congruentes com as queixas dos pacientes quando recorrem a auxílio médico, e ainda que estes, podem levar ao comprometimento da função diária tanto ao nível profissional como ao nível pessoal.

Ainda não está claro se o comprometimento cognitivo poderá ou não ser considerado um marcador de vulnerabilidade da depressão, potencialmente precedendo o desenvolvimento de sintomas depressivos ou se os sintomas cognitivos se desenvolvem somente após o início de um ou mais episódios depressivos *major*. Porém, no que respeita a sujeitos num primeiro episódio depressivo, estudos recentes (Ahern & Semkovska,

2017; Vicent-Gilaba *et al.*, 2018) mostram que a atenção, memória de trabalho/memória verbal e mais subtilmente o funcionamento executivo já se encontravam prejudicados numa fase inicial da doença, sugerindo que o comprometimento cognitivo poderá não ser resultado do número de episódios sofridos anteriormente.

Além do comprometimento cognitivo na fase aguda da doença, tem-se vindo a demonstrar que os défices também podem persistir mesmo após a fase de remissão. Exemplo disso é um estudo longitudinal de Ronold *et al.* (2020), no qual foram seguidos desde o início dos sintomas e ao longo de cinco anos, pacientes com diagnóstico de depressão *major*. Foram realizadas avaliações neuropsicológicas em 3 momentos distintos: no início da fase aguda, após um ano e após 5 anos. Apesar da amostra ser de reduzida dimensão e de o índice de gravidade da depressão ter variado entre sujeitos ao longo do estudo, os autores concluíram que os défices, sobretudo no funcionamento executivo e na velocidade de processamento, se mantiveram ao fim dos 5 anos de acompanhamento, no entanto, sem um significativo declínio cognitivo desde o primeiro momento.

Outro estudo recente de natureza longitudinal e que contribui para uma melhor compreensão acerca da tenacidade dos sintomas cognitivos é a revisão de Semkovska *et al.* (2019), evidenciando uma correlação negativa entre o número de episódios depressivos e o declínio cognitivo em quase todos os domínios avaliados (cognição global, velocidade de processamento, capacidade de atenção auditiva, precisão da atenção visual, memória verbal e visual, fluência verbal e capacidade de “*set-shifting*”), sugerindo que este pode ser um efeito moderador da cognição na depressão, ao contrário de fatores, também estudados, como o nível de educação ou o género que tiveram um baixo efeito moderador e outros como a severidade dos sintomas que não demonstraram qualquer

efeito moderador sobre o desempenho cognitivo observado. Estes resultados são congruentes com outras investigações (Airaksinen *et al.*, 2006; Monzon *et al.*, 2010).

Neste sentido, a investigação e avaliação neuropsicológica poderão ajudar a esclarecer a natureza da disfunção, assim como potenciar a produção de informações uteis que vão além da fenomenologia clínica da depressão, auxiliando posteriormente num processo terapêutico mais adequado (Goodwin & Jamison, 2010, pp. 319-320).

Esta contribuição torna-se ainda mais relevante considerando a heterogeneidade de achados na vasta literatura e investigação acerca da depressão, que levantam questões relativas à reversibilidade das disfunções perante uma estabilização de humor ou relacionadas com os fatores preditivos e moderadores do desenvolvimento e prognóstico da doença, que permanecem pouco consensuais na comunidade científica.

Exemplo disso são as inconsistências observadas entre estudos que demonstram uma influência do número de episódios agudos prévios (Semkovska *et al.*, 2019) e/ou do estado clínico na cognição dos doentes (Bora *et al.*, 2013; Mohn & Rund, 2016) e outros que não encontram diferenças quer num aspeto, quer noutro (Lampe *et al.*, 2004).

Apesar disto, encontram-se bem documentadas as alterações na atenção, na memória e nas funções executivas da grande maioria dos doentes com depressão, com estudos recentes a demonstrar que estas permanecem mesmo após remissão dos sintomas afetivos (Talarowska *et al.*, 2019; Ronold *et al.*, 2020).

### **3. ATENÇÃO**

Sabe-se que a atenção é uma função cognitiva basilar para que as informações sensoriais sejam processadas conscientemente e é frequente que os pacientes com PDM, possuam queixas de dificuldade de concentração que impactam as suas atividades diárias e laborais (Keller *et al.*, 2019). Estas queixas parecem ser compatíveis com os correlatos

neuroanatômicos descritos à data, que indicam alterações nas áreas frontais em amostras distintas de pacientes deprimidos, assim como uma diminuição do fluxo sanguíneo e do metabolismo no córtex pré-frontal (Rozenhal *et al.*, 2004). E no que respeita aos sistemas neurais da atenção *per se*, é o córtex pré-frontal lateral (CPFL), incluindo a circunvolução frontal inferior direita, que de uma forma geral se encontra envolvido no controlo mental, sobretudo quando as respostas irrelevantes deverão ser inibidas ou quando novas informações devem ser atentadas (Helfinstein *et al.*, 2014).

Assim, embora sujeitos com depressão apresentem, com frequência, alterações heterogéneas entre si (Fried & Nesse, 2015), diversos estudos neuropsicológicos encontraram diferenças entre pacientes com depressão e controlos, na atenção e na velocidade psicomotora (medidos através do *Trail Making Test*) (e.g., Shmid & Hammar, 2013; Matsubara *et al.*, 2016; Moniz, 2017).

A dificuldade na inibição ou na eliminação de informações negativas congruentes com o humor, potencia a ruminação e esta poderá ser a razão da lentidão cognitiva e dos défices de atenção (Lau *et al.*, 2007; Joorman & Tanovic, 2015). Além disso, pelo facto da depressão se tratar de uma perturbação ruminativa, expectam-se prejuízos não só na atenção como na memória de trabalho, o que, por sua vez, dificulta a avaliação de aspetos que requeiram foco sustentado ou intensificado, i.e., a ruminação poderá sobrecarregar a memória de trabalho e desviar o foco da atenção, levando conseqüentemente à apresentação de uma diminuição da velocidade mental (Payne & Thompson, 2015).

Goodwin & Jamison (2010, pp. 337) esclarecem, ainda, que os processos de atenção são o caminho para a aprendizagem, memória e outros processos cognitivos superiores, tais como a memória de trabalho que denota a capacidade para manter um número limitado de representações visuais ou auditivas na consciência e por tempo limitado, i.e., esse tipo de processo de “decorar” um número de telefone, por exemplo, depende da

integridade da atenção, o que poderia justificar a disfunção apresentada em diversos domínios cognitivos nestes doentes.

Em termos fisiopatológicos, o *stress* parece ter um papel preponderante e poderá ser um dos fatores chave para o desenvolvimento e aparecimento de manifestações clínicas.

Mais recentemente, foi colocada a hipótese de que, em resposta aos eventos sentidos, recorrentemente, como stressantes por indivíduos com depressão, poderá ocorrer um processo neuroinflamatório nas regiões do lobo frontal, o que prejudicaria funções cognitivas dependentes destas regiões. Mais concretamente, diante de um evento stressante, é ativado o eixo hipotalamico-hipofisário-suprarrenal e o sistema nervoso parassimpático, que por sua vez promovem o aumento de glicocorticoides na circulação, que cruzam a barreira hematoencefálica. Este processo interage com as células neuronais e microgliais para controlo do processo inflamatório e perante um *stress* crónico, comum na depressão, a consequência é a manutenção de um estado inflamatório. A perpetuação desse estado de neuroinflamação, produz mudanças funcionais e estruturais na microglia que suscitam sintomas depressivos, tendo, inclusive, sido demonstrada evidência de um aumento no tamanho e densidade das células da glia no córtex pré-frontal-dorso-lateral (CPFDL) em estudos *post-mortem* de indivíduos com depressão *major* (Quevedo & Izquierdo, 2020).

Conquanto, a natureza dos défices nesta função é difícil de definir considerando a diversidade de aspetos que os estudos investigam e o facto da atenção se encontrar intimamente relacionada com outros domínios cognitivos, especialmente a velocidade psicomotora e as funções executivas (Hammar & Ardal, 2009) que também se encontram, não raramente, prejudicados nesta população.

#### 4. FUNÇÕES EXECUTIVAS

As Funções Executivas (FE) são processos cognitivos de ordem superior que permitem a coordenação da atividade cognitiva, emocional e motora durante a execução de tarefas novas e complexas (Goldstein *et al.*, 2014).

As FE dependem dos circuitos do lobo frontal, em particular do CPFDL, uma região cerebral que contém um colossal número de ligações nervosas com as restantes áreas cerebrais corticais e subcorticais (Brito, 2012).

Como referido anteriormente, estudos neuroanatômicos e neurobiológicos apontam para alterações principalmente nas regiões frontais e pré-frontais nos sujeitos com depressão. Do bom funcionamento do córtex frontal e pré-frontal dependem a atenção, a memória de trabalho, a capacidade de abstração e concentração, a capacidade de planeamento, o autocontrolo e a regulação da vida afetiva e emocional do indivíduo, ou seja, as funções executivas (Santos Barbosa e Coelho Monteiro, 2008).

A exposição permanente a eventos stressantes poderá resultar, com o tempo, na escassez de recursos cognitivos (e.g., Funções Executivas) cruciais para que a pessoa lide, de modo eficaz, com diversas exigências situacionais, verificando-se um aumento na dificuldade em alistar comportamentos flexíveis, nas respostas automáticas e reflexivas e na desregulação acentuada das emoções (McEwen, 2003). Num contexto com elevada carga emocional, a capacidade de atender ajustadamente e de se desvincular dos aspetos emocionais associados à situação ou estímulo, é denominada de flexibilidade cognitiva (Malooly *et al.*, 2013), um subdomínio das funções executivas e que os estudos demonstram encontrar-se especialmente prejudicado entre sujeitos com depressão (Bora *et al.*, 2013; Goulart *et al.*, 2019).

Para melhor entender, vejamos desta forma, no contexto de uma situação desagradável ou stressante, o indivíduo deveria, preferencialmente, ter a capacidade de

gerar múltiplas estratégias de enfrentamento e conseqüentemente adaptá-las às exigências e características do estímulo stressor, avaliando a situação de forma adequada (Gabrys *et al.*, 2018), o que não parece acontecer com doentes com depressão. Nestes últimos, esta capacidade avaliativa parece ser insuficiente e a estratégia mais comum é a ruminação, ou seja, a manutenção de um pensamento negativo repetitivo sobre um estado disfórico (Nolen-Hoeksema *et al.*, 2008).

Em sujeitos particularmente mais velhos com depressão, a literatura demonstra uma marcada disfunção nas funções executivas, comparativamente a outros domínios tais como a memória verbal ou a fluência (Herman *et al.*, 2007; Dybedal *et al.*, 2013).

Num estudo meta analítico recente de Semkovska *et al.* (2019) – baseado em 252 estudos, combinando uma amostra de 11882 sujeitos com depressão *major* em remissão e 8533 controlos saudáveis – que analisou efeitos moderadores clínicos e demográficos para a persistência dos défices após a remissão, a idade apresentou-se como um efeito moderador no desempenho de medidas de funcionamento executivo, i.e. quanto maior a idade pior o desempenho, porém, a escolaridade completa apresentou-se como um efeito moderador significativo para o desempenho na fluência verbal e memória de trabalho (i.e., maior escolaridade, melhor desempenho). Além destes achados, os autores encontraram um efeito significativo entre o número de episódios depressivos anteriores e o desempenho dos sujeitos, assim como entre o tempo que passou desde o início da doença e o desempenho no MMSE e no *Digit Span*. No entanto, não encontraram um efeito significativo da gravidade dos sintomas em qualquer medida.

## **5. MEMÓRIA**

Nas últimas décadas, inúmeros estudos evidenciaram um compromisso mnésico entre doentes com depressão. Este prejuízo é compatível com uma redução no hipocampo em

consequência de um processo inflamatório (Wohleb *et al.*, 2016), tal como demonstrado através de estudos *post-mortem* de sujeitos com depressão e de estudos de neuroimagem, já anteriormente discutidos.

Além disso, sabe-se que o hipocampo possui ligações importantes com o córtex pré-frontal, associando-se à função mnésica. Estudos recentes como o de Chen *et. al.* (2018), estudaram população com depressão e perceberam que tanto a memória verbal como a memória de trabalho eram significativamente mais pobres no grupo clínico do que no grupo de controlo, em contraste com os domínios das funções executivas, atenção e velocidade de processamento, que se encontravam preservados em ambos os grupos. Um resultado a realçar no estudo é o facto dos pacientes medicados com antidepressivos terem uma melhor performance numa tarefa de funcionamento executivo do que os sujeitos não medicados.

Um outro estudo, obteve um padrão de resultados que sugeriu um impacto significativo da sintomatologia depressiva no desempenho da recordação imediata, enquanto o nível de escolaridade se associou particularmente à recordação tardia (Murphy & O'leary, 2010).

A Depressão Major tende a ser acompanhada por alterações moderadas a graves não só na memória verbal, como também na memória de trabalho (MT), dado o armazenamento de informações na memória a curto prazo ser influenciado por processos pré-frontais da MT (Goodwin & Jamison, 2010) que integra um sistema que permite o armazenamento temporário e de curta duração de informações, sendo por isso caracterizado por um processamento limitado (Baddeley, 2003; Den Hartog, Derix, & van Bemmelen, 2003).

Dos métodos mais comuns para avaliar a MT é o uso de instrumentos neuropsicológicos compostos por séries de números normais ou invertidos, embora

também existam instrumentos com séries de letras, palavras e outros (Lezak, 1995). Neste sentido, Goulart *et al.* (2019), num estudo recente, recorreram à prova de Sequência de Letras e Números da Bateria de Avaliação de Inteligência para adultos de *Wechsler-III* (WAIS-III) para avaliar a memória de trabalho verbal em doentes com depressão, encontrando um resultado médio inferior ao esperado.

Uma revisão sistemática acerca do funcionamento cognitivo em pacientes com PDM (Douglas & Porter, 2009), verificou que a aprendizagem verbal e os défices de memória se encontravam entre os domínios mais sensíveis ao estado clínico: a estabilização do humor estava associada à melhoria na aprendizagem verbal e ao desempenho da memória. Pelo contrário, Talarowska *et al.* (2015) encontraram défices tanto na memória de trabalho auditiva como na memória imediata e tardia entre sujeitos em fase de remissão. Défices na fluência verbal e funções executivas também foram encontrados tanto nos sujeitos com um primeiro episódio como naqueles em remissão.

Em suma, défices de aprendizagem e memória em pacientes com PDM podem ser dependentes do estado de doença ou restritos a um determinado grupo de pacientes, não sendo ainda alvo de consenso se fatores como a gravidade e duração da doença, número de episódios, idade ou escolaridade estarão na base da heterogeneidade observada, ademais, estas questões são transversais a todos os domínios afetados na depressão.

## **6. INTERVENÇÃO NA DEPRESSÃO**

Tal como discutido anteriormente, os défices cognitivos subsistem em grande parte dos doentes, mesmo quando estes melhoram o humor deprimido ou a anedonia. Deste modo, tem sido sugerido que a remissão da sintomatologia afetiva é insuficiente enquanto objetivo singular no tratamento da PDM com vista à recuperação da funcionalidade do

sujeito, pelo que, o tratamento deverá incluir outros fatores tais como o comprometimento neuropsicológico (Rock *et al.*, 2014). Os estudos realizados acerca da eficácia do treino cognitivo no tratamento da disfunção cognitiva têm vindo a aumentar e têm-se mostrado promissores.

Numa revisão realizada no presente ano (Woolf *et al.*, 2021), foram incluídos 9 estudos referentes ao treino cognitivo na PDM e apesar da heterogeneidade entre estes, sobretudo ao nível das características clínicas da amostra, foi verificado que a prática repetitiva de exercícios ou estratégias direcionadas diretamente a capacidades cognitivas específicas (ex.: memória), resultou na melhoria destas. Dos 9 estudos, 4 relataram melhorias ao nível da memória, em conformidade com a restante literatura acerca do treino cognitivo noutras populações, embora outros dois (um com recurso a treino cognitivo computadorizado com 43 idosos em fase aguda e outro com 59 doentes hospitalizados) não tenham encontrado uma melhoria significativa. No que respeita ao funcionamento executivo, 3 estudos relatam melhorias após programa de treino cognitivo e 1 não encontrou melhorias significativas.

Por fim, dois relatam melhorias na MT e outros dois na atenção e velocidade de processamento. Não obstante, foi relatado o uso concomitante de psicotrópicos na maioria dos casos que integram a revisão.

Este último aspeto deverá ser especialmente considerado uma vez que parece haver uma influência positiva dos antidepressivos na cognição dos doentes (Keefe *et al.*, 2014).

A título de exemplo, Wroolie *et al.* (2006), avaliaram o efeito de um tratamento de 12 semanas com *escitalopram* em 18 mulheres de meia-idade e verificaram que o tratamento se associou a uma melhoria significativa no desempenho de medidas de atenção, velocidade de processamento, memória verbal e não verbal e de funcionamento executivo, porém, também se associou a um pior desempenho na fluência verbal. Ainda

outro estudo (Mahalbleshwarkar *et al.*, 2015) avaliou o efeito da *vartioxetina*, um antidepressivo serotoninérgico multimodal, na cognição de sujeitos com PDM e também observaram melhorias ao nível das funções executivas, velocidade de processamento e atenção, comparado com o grupo que recebeu placebo.

Resumindo, as inconsistências encontradas ao longo da literatura acerca do perfil neuropsicológico da depressão, poderão dever-se, em parte, a fatores como a utilização de metodologias ou amostras diferentes entre estudos, nomeadamente pacientes com depressão em fase aguda ou em remissão, pacientes com longo curso de doença ou diferenças nas idades, todavia, estas diferenças parecem não ser suficientes para justificar na totalidade a heterogeneidade das manifestações clínicas.

No sentido de investigar e melhor compreender as diferenças no grau e na apresentação dos défices cognitivos entre sujeitos com características semelhantes, no contexto de diversas patologias neurológicas, surge mais recentemente o conceito de Reserva Cognitiva (RC), que tem vindo a ser identificada como um fator diferencial no desenvolvimento de disfunção cognitiva associada à psicopatologia.

## **7. RESERVA COGNITIVA**

Num estudo longitudinal de envelhecimento, Katzman *et al.* (1989) relataram casos de indivíduos numa idade avançada que antes de morrer não apresentavam alterações cognitivas nem funcionais, mas que em exames *post-mortem*, evidenciaram alterações patológicas cerebrais significativas, compatíveis com doença de *Alzheimer*. A heterogeneidade nas manifestações clínicas, encontrada entre indivíduos com perturbações neurocognitivas, suscitou, desde então, um crescente interesse por parte da

comunidade científica, sugerindo que as mesmas lesões cerebrais nem sempre se traduzem na mesma sintomatologia clínica.

É neste sentido que Stern (2002), introduz o conceito de RC. Mas antes de abordar a RC é pertinente esclarecer o conceito de reserva *per se* que poderá ser explicado por dois principais modelos teóricos, distintos pela forma como interpretam o papel que o cérebro desempenha neste processo, i.e., um modelo passivo e um modelo ativo.

O modelo passivo explica a reserva em termos quantitativos, ou seja, refere-se à quantidade de lesão que pode ser sustentada antes de se atingir um limiar de expressão clínica que é igual para todos os indivíduos (Stern, 2002, Stern, 2020), sendo que este limiar poderá traduzir-se, por exemplo, numa perda de sinapses. Por outras palavras, este primeiro modelo, no qual se insere o conceito de reserva cerebral (a reserva deriva do tamanho cerebral ou da contagem neuronal), assume que um tipo específico de lesão cerebral ou a mesma quantidade de danos, terá praticamente o mesmo efeito em cada pessoa. Esta acabou por se tornar uma teoria redutora, não só porque indivíduos que possuíam volumes cerebrais semelhantes e danos neurológicos semelhantes apresentavam diferentes manifestações clínicas, como pelo facto do modelo não considerar todas as possíveis diferenças individuais na forma como o cérebro processa tarefas cognitivas ou funcionais, face à perturbação causada pelos danos cerebrais (Stern, 2002).

Neste seguimento, surge o modelo ativo de reserva sugerindo que o cérebro tenta, ativamente, lidar com os danos cerebrais. É neste modelo que se insere o conceito de RC, um constructo que postula que indivíduos com maior reserva cognitiva utilizam mecanismos de processamento de tarefas e redes neurais preexistentes mais eficientes (Stern, 2002; Stern, 2009). Deste modo, um indivíduo com doença de Alzheimer (DA), a título de exemplo, pode apresentar manifestações clínicas quando as sinapses se perdem,

restando apenas um determinado número destas, porém, se este indivíduo apresentar um nível mais elevado de reserva cognitiva poderá ser capaz de operar eficazmente com um menor número de sinapses (Stern, 2002).

É importante compreender que a RC depende da variabilidade anatômica das redes cerebrais, ou seja, da reserva neural que decorre de fatores como a organização sináptica ou a utilização relativa de regiões cerebrais específicas, mas que, no entanto, também depende de experiências cognitivamente estimulantes que parecem exercer um efeito na neuroplasticidade (Stern, 2009), o que sugere uma interação entre genética e ambiente.

Ao longo do tempo, foram sendo identificados possíveis fatores (*proxies*) ambientais que pudessem contribuir para o desenvolvimento e manutenção da reserva cognitiva, tais como a escolaridade, o quociente de inteligência pré mórbida, a complexidade ocupacional, as atividades de lazer e atividade física (Stern, 2009; Tucker & Stern, 2011).

Não obstante, a RC não é imutável ou fixa, tratando-se de um modelo dinâmico (Stern *et al.*, 2018). Desta forma, a reserva cognitiva não é uma capacidade estática, mas sim uma capacidade que se pensa evoluir ao longo do curso de vida (Valenzuela & Sachdev, 2006) e deste modo, as escolhas de estilo de vida poderão contribuir para proteger indivíduos contra o declínio cognitivo e a demência, sustentando o desenvolvimento da conectividade e da manutenção das redes cerebrais.

Neste sentido, em determinadas condições clínicas e sobretudo na DA, uma reserva cognitiva mais alta tem sido associada a um atraso no aparecimento de efeitos cognitivos, a uma menor severidade destes e conseqüentemente a um menor impacto na funcionalidade dos sujeitos. Isto implica que uma baixa reserva poderá ser um risco para o desenvolvimento e grau de severidade de manifestações clínicas associadas a determinadas doenças neurológicas (Stern, 2002). No entanto, o conceito de RC, poderá ser aplicável a praticamente todas as situações nas quais a função cerebral seja

interrompida (Stern, 2009) e *proxies* que poderão contribuir para uma RC mais alta têm sido cada vez mais relatados na mediação da incidência de demência em outras condições clínicas além da DA, como é o caso da depressão (e.g., Elgamal *et al.*, 2010; McLaren *et al.*, 2015), sendo este o foco do presente estudo.

Apesar dos estudos começarem a combinar diversos indicadores de *proxies* de RC, com recurso ao cálculo de uma pontuação total (e.g. Clare *et al.*, 2017), a maioria incide os seus estudos, inclusive os realizados sobre a PDM, num único *proxie* (e.g., Avila *et al.*, 2009), por norma o nível de educação e/ou inteligência pré-mórbida. Contudo, a utilização de um único *proxie*, como medida do reflexo da reserva cognitiva, não parece ser apropriada, devido à complexidade e à componente multivariada do constructo teórico (Kartschmit *et al.*, 2019).

Malek-Ahmadi *et al.* (2017), dividiram os *proxies* da RC em dois tipos, estáticos e dinâmicos: A exigência ocupacional/profissional e os anos de escolaridade foram considerados *proxies* estáticos devido ao ser caracter imutável após um tempo, enquanto o envolvimento em atividades intelectuais ou de lazer por exemplo, corresponde a um *proxie* dinâmico por sofrer alterações ao longo do tempo. Os autores concluíram que a RC parece ser melhor caracterizada por *proxies* dinâmicos do que por *proxies* estáticos, porém, a sua associação cognitiva, poderá ser influenciada por eventuais outros fatores neuroprotetores subjacentes à RC. O facto de existir envolvimento em atividades culturais, espirituais, físicas e intelectuais e de estas atividades, em conjunto, contribuírem para o desenvolvimento da RC do sujeito, sugere que a RC é um constructo complexo.

Em todo o caso, para que se possa estudar a reserva cognitiva empiricamente, é necessário que se identifiquem medidas para quantificar os conceitos chave que estão na sua base, entre eles, a *performance*, a patologia *per se* e a própria reserva e nesse aspeto,

Jones *et al.* (2011) refere como necessárias as baterias de teste neuropsicológicas para o efeito.

Em resumo, o conceito de RC fornece uma explicação plausível para o que diversos estudos foram demonstrando serem bons preditores (e.g níveis mais altos de inteligência e de escolaridade) do desenvolvimento sintomatológico associado a uma lesão cerebral (Stern, 2002; Tucker & Stern, 2011) e ainda porque indivíduos com alterações neuropatológicas semelhantes, apresentam manifestações clínicas diferentes (Stern, 2012; Stern, 2013).

## **8. A RELAÇÃO DA RESERVA COGNITIVA COM A DEPRESSÃO MAJOR**

Como referido anteriormente, é sugerido que pessoas com uma RC mais elevada, lidam de forma mais eficaz com alterações neurocognitivas relacionadas à idade ou à doença, comparativamente a pessoas com RC inferior (Steffener & Stern, 2012; Stern, 2012). E apesar da literatura acerca da RC incidir, particularmente, nos processos demenciais, verifica-se um aumento gradual dos estudos acerca da influência da reserva cognitiva também em casos de acidente vascular cerebral, cancro, esclerose múltipla, entre outras.

No que respeita ao papel da RC nas perturbações afetivas, mais concretamente na depressão, apesar da literatura ser ainda escassa, os resultados são na sua maioria promitentes. A hipótese que se coloca é a de que níveis mais altos de RC podem atenuar os efeitos neuropatológicos das condições psiquiátricas (Venezia *et al.*, 2018) e níveis mais baixos de RC podem contribuir para o risco de maior comprometimento cognitivo dos doentes.

Recentemente, Serra-Blasco *et al.* (2019) demonstraram que a RC parece desempenhar um papel relevante no funcionamento cognitivo de doentes com Depressão Major, com particular influência no funcionamento executivo (operacionalizado no estudo, através de provas de avaliação neuropsicológica como o TMT B e a prova de fluência verbal fonémica). Outros, como McLaren *et al.* (2015) encontraram uma interação significativa entre sintomas depressivos e educação para a memória verbal imediata e diferida, mas não para as funções executivas e velocidade de processamento, ou seja, os indivíduos com níveis mais altos de escolaridade tiveram um desempenho mais satisfatório nas tarefas de memória verbal. Conforme os autores, a frequência no ensino superior poderá ter resultado no uso de estratégias cognitivas mais eficazes para recordar palavras ou numa maior capacidade de gerir as exigências do teste, comparativamente aqueles com menor escolaridade. Os autores sugerem que estratégias de memória, como mnemónicas, poderão explicar o efeito protetor da educação na memória e a ausência deste efeito nas funções executivas ou na velocidade de processamento, dado que estratégias mnemónicas são frequentemente ensinadas em ambientes educacionais. No entanto, neste estudo a maioria da amostra apresentava sintomas depressivos ligeiros (McLaren *et al.*, 2015).

Diferenças entre o desempenho do grupo clínico e do grupo de controlo (utilizando a *Cambridge Cognitive Assessment*, uma bateria de cognição geral composta por oito subescalas) foram encontradas por Opdebeeck *et al.* (2018), contudo, estas diferenças eram significativamente inferiores entre os grupos com níveis de RC médios e altos, comparativamente àqueles com uma menor RC. Estes resultados são compatíveis com a hipótese da reserva cognitiva na medida em que sugerem que sintomas depressivos de gravidade ligeira, podem ter uma maior associação negativa com a cognição de sujeitos com baixa reserva do que com a daqueles com maior reserva.

Em contrapartida, Bhalla *et al.* (2005) compararam sujeitos deprimidos com alta e baixa reserva cognitiva, operacionalizada através do nível educacional e não encontraram alguma evidencia de que o aumento da escolaridade mitigasse a severidade dos défices cognitivos.

Em suma, apesar dos achados, amplamente estudados, acerca da associação negativa entre cognição e depressão, os défices cognitivos observados entre sujeitos com depressão parecem poder depender de diferenças individuais, com apenas alguns indivíduos a demonstrar disfunção (Porto, Hermolin e Ventura, 2002). A RC, conceito introduzido por Stern (2002), poderá explicar estas diferenças bem como as inconsistências encontradas entre estudos realizados neste contexto.

Deste modo, o presente projeto pretende avaliar a Reserva Cognitiva de sujeitos com depressão através da escala *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq) (Nucci; Mapelli & Mondini, 2012), em validação para a população portuguesa e que considera não só a escolaridade como um *proxie* de RC, mas também a ocupação profissional e atividades de tempo livre, e compreender como a mesma se relaciona com a *performance* cognitiva num grupo de pessoas com PDM.

### **III. Caracterização do Estudo**

#### **1. Objetivos**

Com base na literatura descrita, surge um principal quesito orientador nesta investigação: Será que a reserva cognitiva tem um efeito moderador na expressão cognitiva de sujeitos com transtorno depressivo?

Assim, o objetivo do estudo é o de compreender se sujeitos com depressão, que possuem uma reserva cognitiva mais alta, medida através da CRIq, demonstrarão um

menor comprometimento cognitivo, avaliado através de provas neuropsicológicas, em comparação com sujeitos com depressão com uma reserva cognitiva mais baixa.

Uma das suas maiores contribuições é a utilização da CRIq, uma escala que contempla mais do que um *proxie* da reserva cognitiva, construída por Nucci, Mapelli & Mondini (2012) e que se encontra atualmente em validação para a população portuguesa. Neste sentido, os estudos realizados neste âmbito, sendo exíguos, reconsideram o presente estudo como, possivelmente, dos primeiros a estudar a influência da reserva cognitiva através de um questionário que reúne três dos *proxies* mais documentados até à data, numa população com PDM.

Deste modo, a grande vantagem vai ao encontro do facto de ser possível obter um valor único de reserva cognitiva e ainda o de permitir um avanço no conhecimento do impacto da mesma numa população, não só pouco estudada neste contexto, como também numa população que tem vindo a aumentar drasticamente nos últimos anos e que carece de uma evolução na eficácia dos tratamentos.

## **2. Hipóteses**

Tendo em conta o problema de investigação colocado e os objetivos definidos, foram formuladas as seguintes hipóteses experimentais:

**H 1.** Existem diferenças entre doentes com Perturbação Depressiva Major e sujeitos saudáveis, ao nível do desempenho cognitivo no domínio da atenção, da memória e do funcionamento executivo;

**H 2.** Existe uma correlação positiva entre a reserva cognitiva, tal como avaliada na CRIq e o desempenho cognitivo nos seguintes domínios:

- a) Atenção;

- b) Memória;
- c) Funcionamento Executivo;

## **IV. Metodologia**

### **1. Participantes e processo de amostragem:**

A amostra é constituída na totalidade por 26 sujeitos com nacionalidade portuguesa, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos e com anos de escolaridade compreendidos entre os 4 e os 22 anos. Os sujeitos foram divididos em dois grupos: o grupo clínico, composto por 14 participantes diagnosticados com depressão major, sendo 9 do sexo feminino e 5 do sexo masculino, com idades entre os 51 e os 67 anos e escolaridade entre os 4 e os 22 anos; e grupo de controlo, com características semelhantes às do grupo clínico – idade e habilitações literárias – composto por 12 participantes saudáveis, sem história prévia de doenças psiquiátricas ou neurológicas, sendo 7 do sexo feminino e 5 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 50 e 69 anos e com anos de escolaridade compreendidos entre os 4 e os 22 anos.

- o Foram definidos para o grupo clínico, os seguintes critérios de inclusão:

1) Língua portuguesa como língua materna; 2) diagnóstico de depressão major por um especialista em psiquiatria 3) idade > 50 anos; 4) escolaridade > 1 ano; 5) ter um cuidador ou familiar próximo que possa corroborar as informações prestadas pelo sujeito, caso necessário.

- o No que respeita aos critérios de exclusão para o grupo clínico, estes são:

1) Presença de doença psiquiátrica primária (e.g., Transtorno Bipolar, Esquizofrenia); 2) Toxicodependência; 3) Alcoolismo; 4) Presença de lesão neurológica

adquirida (e.g., Acidente Vascular Cerebral, Traumatismo Crânio Encefálico); 5) Incapacidade para realizar atividades básicas de vida diária; 6) Presença de condições clínicas ou sensitivas (e.g. neoplasias) que impactem no funcionamento cognitivo, resultando na alteração e interferência no desempenho dos sujeitos.

- o Foram definidos para o grupo de controlo os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Língua portuguesa como língua materna; 2) idade > 50 anos; 4) escolaridade > 1 ano; 5) Ausência de episódios depressivos prévios;

- o No que respeita aos critérios de exclusão para o grupo de controlo, estes são:

- 1) Presença de doença psiquiátrica; 2) Toxicodependência; 3) Alcoolismo; 4) Presença de lesão neurológica adquirida (e.g., Acidente Vascular Cerebral, Traumatismo Crânio Encefálico); 5) Incapacidade para realizar atividades básicas de vida diária; 6) Presença de condições clínicas ou sensitivas (e.g. neoplasias) que impactem no funcionamento cognitivo, resultando na alteração e interferência no desempenho dos sujeitos.

## **2. Instrumentos**

Para avaliar os domínios cognitivos da atenção, memória e funções executivas e ainda a reserva cognitiva, foi criado um protocolo constituído por diferentes testes de avaliação neuropsicológica amplamente utilizados na avaliação de diversas funções. De seguida encontra-se uma breve descrição de cada instrumento.

A **CRIq** (Nucci; Mapelli & Mondini, 2012) é uma escala que reúne três possíveis fontes de manutenção da reserva cognitiva, ou seja, três *proxies* considerados cruciais, nomeadamente, o nível educacional alcançado pelo sujeito, a tipologia da atividade profissional exercida tendo em consideração a sua duração em anos e a participação em

atividades cognitivamente estimulantes a partir dos dezoito anos, fora do contexto de trabalho, providenciando assim um índice e a possibilidade de obter uma pontuação total, i.e., os subdomínios vão predispor de pontuações brutas, que à posteriori serão somados de forma a obter a pontuação total do questionário. Ademais, a CRIq atenta tautocronamente ao tempo despendido em atividades de interesse, considerando a reserva cognitiva moldada por um ativo quotidiano com efeitos cumulativos ao longo da vida. Este projeto tem o propósito de se inserir na validação da CRIq para a população portuguesa.

**Subescala de Letras e Números** (Wechsler, 1997; Adaptação Portuguesa pela CEGOC, Hogrefe, 2008) esta tarefa requer que o examinando organize e repita, oralmente, uma série de números e letras apresentadas verbalmente, colocando os números em ordem crescente e as letras por ordem alfabética. O subteste é composto de sete séries de números e letras, com três tentativas cada. O número de elementos em cada série aumenta progressivamente, sendo que a primeira é composta de dois elementos e a última de oito. É um subteste inicialmente introduzido na WAIS-III com o objetivo de auxiliar na avaliação da atenção e memória de trabalho.

O **Teste das Trilhas** (Adaptação Portuguesa por Cavaco *et al.*, 2013) é a designação portuguesa do *Trail Making Test* (TMT). Este teste está dividido em duas partes: A parte A que mede a atenção, o *scanning* visual, a velocidade de coordenação óculo-manual e a velocidade de processamento, e a parte B que avalia a memória de trabalho e o funcionamento executivo (Sanchez - Cubillo *et al.*, 2009). Na parte A, o indivíduo é instruído a desenhar linhas para ligar 25 números, por ordem crescente, colocados dentro de círculos, o mais rápido que conseguir, sendo a prova interrompida após 200sg ou 4 erros. Na parte B o examinando deve desenhar linhas para unir números e letras consecutivos e alternadamente (nº - letra) dentro de círculos (e.g. 1-A- 2-B), o mais rápido

possível, sendo o teste interrompido após 400sg ou 4 erros (Cavaco *et al.*, 2013). A diferença calculada entre o tempo despendido na execução da parte B e da parte A, é o índice para a flexibilidade cognitiva *per se*.

A **subprova da Memória Lógica** (WMS-III, Wechsler, 1997; Adaptação Portuguesa pela CEGOC, Hogrefe, 2008) é uma subprova da WMS-III que avalia a memória episódica declarativa, a memória auditiva imediata (Parte I) e a memória auditiva diferida (Parte II) (Wechsler, 1997). Consiste em dois textos curtos, apresentados oralmente. Na Memória Lógica I o primeiro texto é apresentado uma única vez, enquanto o segundo texto é apresentado duas vezes. Assim que o examinador termina a leitura de cada texto, o paciente deverá evocar tudo o que se recorda da história. Atribui-se 1 ponto a cada resposta que cumprir os critérios de cotação e 0 pontos caso não cumpra os critérios de cotação (história e temática). A Memória Lógica II consiste na recordação oral do conteúdo dos dois textos após uma interferência entre 25 e 35 minutos.

A **subprova de Pares de Palavras** (WMS-III, Wechsler, 1997; Adaptação Portuguesa pela CEGOC, Hogrefe, 2008) é uma subprova da WMS-III que avalia a memória verbal a curto prazo (Parte I) e a memória a verbal a longo prazo (Parte II). A prova é constituída por oito pares de palavras e na parte I, após ouvir a lista, o sujeito deverá recordar-se da palavra que fazia par com aquela que é apresentada pelo avaliador, até terminar os 8 pares. Esta tarefa repete-se ao longo de quatro ensaios. Na parte II, aplicada após 25-30 minutos, o avaliador volta a repetir a primeira palavra de cada par e o sujeito é novamente instruído a referir a palavra que emparelhava com a apresentada.

**Prova de Fluência Verbal Fonémica** (Cavaco *et al.*, 2013) é uma prova amplamente utilizada tanto na neuropsicologia clínica como em investigação, sendo um instrumento frequentemente utilizado para avaliar a linguagem, o funcionamento executivo e a memória semântica. O teste consiste na nomeação do maior número de palavras, no

período de um minuto, com a letra P, excluindo nomes próprios, a mesma palavra com sufixo diferente e números.

**Subprova de Vocabulário** da Bateria de Avaliação de Inteligência para Adultos (WAIS-III – Wechsler, 2008) que consiste na descrição oral do significado de cada palavra apresentada numa lista e, ao mesmo tempo, lida em voz alta pelo examinador. Avalia sobretudo a capacidade de um sujeito expressar um conjunto de ideias facilmente e de forma flexível, a formação de conceitos e a memória verbal/semântica. É uma prova frequentemente utilizada na avaliação de inteligência pré-morbida uma vez que depende do *background* académico e do conjunto de ideias, experiências e interesses que o sujeito adquiriu. A pontuação máxima neste subteste é 66 pontos com um total de 33 itens (Wechsler, 2008).

**Montreal Cognitive Assessment** (MoCA – Nasreddine *et al.*, 2005; Adaptação portuguesa de Freitas *et al.*, 2013) constitui um instrumento breve de rastreio cognitivo, tendo sido originalmente desenhado para o rastreio do défice cognitivo ligeiro. A versão final deste instrumento, constituído por um protocolo de uma página, contempla a avaliação de oito domínios (funções executivas, capacidade visuo-espacial, memória, atenção, concentração e memória de trabalho, linguagem, orientação temporal e espacial), representando um método rápido, prático e eficaz na distinção entre o desempenho de adultos com um envelhecimento cognitivo normal e adultos com défice cognitivo, para além de se mostrar útil na avaliação de estádios intermédios de défice cognitivo, nomeadamente do DCL e da DA ligeira e moderada. O tempo de aplicação é de aproximadamente 10 minutos e apresenta uma pontuação máxima de 30.

### 3. Procedimentos

Numa primeira instância, o projeto da dissertação foi submetido ao Conselho Científico da Universidade Católica para obtenção de consentimento, em Dezembro de 2020. A Fevereiro de 2021, após aprovação por parte do Conselho Científico, o projeto foi enviado à Comissão de Ética da Universidade Católica, assim como à Direção de uma Unidade Hospitalar privada, localizada em Lisboa, para autorização de recolha de dados do grupo clínico.

A recolha do grupo clínico ocorreu entre os meses de Março e Junho de 2021. A aplicação das provas ocorreu em contexto de avaliação neuropsicológica formal, nos gabinetes destinados ao serviço de neuropsicologia. No final da avaliação, os participantes disponibilizavam cerca de 20 minutos para ler e preencher o consentimento informado, tendo sido dada a oportunidade a cada participante de colocar qualquer dúvida que tivesse acerca do estudo antes de o assinar, seguido da aplicação de um breve questionário sociodemográfico e por fim, da CRIq.

Todos os sujeitos foram encaminhados para avaliação por parte do serviço de Psiquiatria do hospital e todos continham a informação de diagnóstico de PDM no seu histórico clínico, disponível para consulta.

Cada sessão de avaliação foi realizada em 3 dias diferentes, ao longo de um período máximo de duas semanas, sendo que as provas foram sempre aplicadas pela mesma ordem, ou seja, pela ordem estipulada no protocolo original do hospital. No final da participação dos sujeitos, eram arquivados, em computador, os resultados obtidos nas provas cognitivas que constam no protocolo utilizado nesta dissertação, nomeadamente a prova de Memória Lógica I e II, Pares de Palavras I e II e Sequência de Letras e números da WMS-III, a Prova de Fluência Verbal Fonémica da BLAD, o *Trail Making Test A* e B e a CRIq, sendo esta última, a única prova exclusiva. Em seis casos, não foi possível

aplicar o CRIq logo a seguir à avaliação. Nesses casos, os doentes foram chamados mais uma vez. O período entre a avaliação neuropsicológica e a aplicação do CRIq nunca foi superior a três semanas.

A recolha do grupo de controlo foi iniciada em Junho de 2021, tendo terminado em Setembro do mesmo ano. A amostra foi uma amostra de conveniência que preenchia os critérios de inclusão e exclusão definidos, bem como com idade e escolaridade semelhante aos sujeitos do grupo clínico no sentido de tornar os grupos comparáveis entre si.

As provas de avaliação neuropsicológica que constituem o protocolo para o grupo de controlo eram exatamente as mesmas utilizadas para o grupo clínico, à exceção da inclusão do MoCA e da prova de Vocabulário da WAIS-III no protocolo do grupo de controlo, para avaliação do estado cognitivo geral e para obtermos uma medida de inteligência pré-mórbida, correspondentemente. A avaliação neste grupo foi realizada em apenas uma sessão seguindo esta ordem: Memória Lógica I, Pares de Palavras I, Sequência de letras e n<sup>os</sup>, Vocabulário, Trail Making Test A e B, Memória Lógica II, Pares de Palavras II, o MoCA (para verificação da integridade cognitiva do sujeito) e por fim a CRIq. Antes de dar início à aplicação das provas era entregue a declaração de pedido de consentimento informado, seguindo-se a aplicação do questionário sociodemográfico. As avaliações decorriam durante aproximadamente 60 minutos.

#### **4. Análise Estatística**

Recorreu-se ao *software IBM Statistical Package for the Social Sciences* versão 26 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) para efetuar a análise dos dados recolhidos, tendo sido considerado, por defeito, um nível de significância de  $p < 0.05$ .

Deste modo, foram primeiramente confirmados os devidos pressupostos (Distribuição Normal, através do teste de *Shapiro-Wilk* e Homogeneidade de Variâncias, através do teste de *Levene*) para métodos estatísticos paramétricos, seguindo-se a utilização de estatística descritiva para caracterização da amostra.

De forma a comparar os dois grupos em termos de características sociodemográficas e desempenho cognitivo nas provas neuropsicológicas, utilizou-se o teste de *T-Student*.

No sentido de testar a segunda hipótese colocada e acima referida, realizou-se uma análise de associação através do coeficiente de correlação de *Pearson*.

## V. Resultados

### 1. Caracterização Sociodemográfica da Amostra

**Tabela 1.**

*Características Sociodemográficas*

	GD n = 14	GC n = 12	<i>T</i>	<i>p</i> -value
<b>Idade</b>				
Média	59.50	59.33	0.08	0.94
D.P.	5.00	6.21		
<b>Educação (anos)</b>				
Média	11.29	13.25	-0.84	0.41
D.P.	6.13	5.72		
<b>Reserva Cognitiva</b>				
Média	315.71	416.83	-2.15*	0.04
D.P.	128.88	107.95		

Abreviaturas: D – Grupo Clínico, C – Grupo Controlo, D.P. – Desvio Padrão  
T = T-student Test  
\**p*-value < 0.05

As características sociodemográficas encontram-se descritas na tabela 1. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo clínico e o grupo de controlo ao nível da idade ( $t= 0.08$ ,  $p= 0.94$ ) e da escolaridade ( $t= -0.84$ ,  $p= 0.41$ ). Contudo, o valor total de RC (medido pela CRIq) difere significativamente entre os grupos ( $t= -2.15$ ,  $p= 0.04$ ). No que respeita às subescalas da CRIq, verificaram-se diferenças significativas apenas na subescala CRI-Trabalho ( $t= -2.70$ ,  $p= 0.01$ ).

Relativamente à duração da doença, verificou-se que 85.7% da amostra tinha diagnóstico de PDM há mais de dois anos, com apenas 14,3% dos sujeitos a ter diagnóstico de depressão há menos de dois anos.

## 2. Comparação do desempenho cognitivo entre GD e GC

**Tabela 2.**

*Comparação do desempenho cognitivo no domínio da atenção e da memória de trabalho entre GD e GC*

	GD n = 14	GC n = 12	T	p-value
<b>Trail Making Test A</b>				
Média (segundos)	52.14	38.67	1.74	0.09
D.P.	23.00	14.74		
<b>Trail Making Test B</b>				
Média (segundos)	168.93	106.75	1.73	0.10
D.P.	118.41	39.77		
<b>Trail Making Test (B-A)</b>				
Média	116.79	68.92	1.56	0.13
D.P.	101.08	34.72		
<b>Sequência de Letras e Números</b>				
Média	8.29	9.08	-0.87	0.39
D.P.	2.59	1.98		
<b>Fluência Verbal Fonémica</b>				
Média	8.86	14.08	-2.40*	0.02
D.P.	4.98	6.13		
<b>Memória Lógica I</b>				
Média	34.57	39.75	-1.18	0.25
D.P.	11.15	11.19		
<b>Memória Lógica II</b>				
Média	18.00	25.25	-2.35*	0.03
D.P.	7.50	8.23		
<b>Pares de Palavras I</b>				
Média	9.64	13.17	-1.29	0.21
D.P.	6.82	7.12		
<b>Pares de Palavras II</b>				
Média	3.00	4.83	-1.93	0.07
D.P.	2.35	2.48		

Abreviaturas: D – Grupo Clínico, C – Grupo Controlo, D.P. – Desvio Padrão  
T = *T-student Test*  
\*p-value < 0.05

## **2.1. Atenção e Memória de Trabalho**

Tal como descrito na Tabela 2, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o GD e o GC ao nível do desempenho nas tarefas atencionais (TMT-A, SLN) e de memória de trabalho (SLN) ( $t=1.74$ ,  $p=0.09$  e  $t=-0.87$ ,  $p=0.39$ , respetivamente).

## **2.2. Funcionamento Executivo**

Ao nível do desempenho nas provas de FE, como podemos observar na Tabela 2, não se verificaram diferenças significativas entre o GD e o GC ao nível do desempenho nas tarefas de funcionamento executivo, nomeadamente numa prova de atenção dividida (*Trail Making Test B*) e numa medida de flexibilidade cognitiva (*Trail Making Test B-A*).

Contudo, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na prova de Fluência Verbal Fonémica ( $t=-2.40$ ,  $p=0.02$ ).

## **2.3. Memória**

Tal como descrito na Tabela 2, as medidas utilizadas para avaliar o domínio mnésico foram as seguintes: Memória Lógica I e Pares de Palavras I (memória imediata) e Memória Lógica II e Pares de Palavras II (memória a longo prazo).

Neste domínio foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, apenas na Memória Lógica II ( $t= -2.35$ ,  $p= 0.03$ ).

### 3. Correlação da RC com o desempenho cognitivo do GD

**Tabela 3**  
Correlações Significativas para subescalas da CRIq e valor total e o desempenho cognitivo do GD

Variável	n	CRI - Escola		CRI -Trabalho		CRI -Tempo Livre		CRI - Total	
		Rho	p-value	Rho	p-value	Rho	p-value	Rho	p-value
Memória Lógica I	14	0.35	0.21	0.31	0.28	0.31	0.28	0.34	0.24
Memória lógica II	14	0.41	0.15	0.26	0.37	0.34	0.24	0.34	0.24
Pares de Palavras I	14	0.71*	0.01	0.36	0.20	0.38	0.19	0.42	0.14
Pares de Palavras II	14	0.69*	0.01	0.48	0.08	0.44	0.12	0.50	0.07
<i>Trail Making Test A</i>	14	-0.61*	0.02	-0.22	0.45	-0.51	0.07	-0.44	0.21
<i>Trail Making Test B</i>	14	-0.68*	0.01	-0.53	0.05	-0.63*	0.02	-0.64*	0.01
<i>Trail Making Test B - A</i>	14	-0.65*	0.01	-0.57	0.03	-0.62*	0.02	-0.65*	0.01
Sequência de Letras e Números	14	0.74**	>0.01	0.63*	0.02	0.66*	0.01	0.71**	>0.01
Fluência Verbal Fonêmica	14	0.59*	0.03*	0.34	0.05	0.79**	>0.01	0.74**	>0.01

Abreviaturas: CRIq = *Cognitive Reserve Index (Questionnaire)*

Nota: Correlação significativa de Spearman = \* p<0.05; \*\* p<0.01

Na tabela 3, encontram-se os resultados das correlações significativas entre as provas neuropsicológicas realizadas pelo Grupo Clínico e os valores das subescalas da CRIq e do valor total.

No que respeita às correlações do desempenho cognitivo dos sujeitos com depressão com a subescala da CRI-Escola: verificou-se uma correlação estatisticamente significativa com os Pares de Palavras I ( $r= 0.71, p= 0.01$ ), com os Pares de Palavras II ( $r= 0.69, p= 0.01$ ), com o *Trail Making Test A* ( $r= -0.61, p= 0.02$ ), com o *Trail Making Test B* ( $r= -0.68, p= 0.01$ ), com o *Trail Making Test B-A* ( $r= -0.65, p= 0.01$ ), com a Sequência de Letras e Números ( $r=0.74, p= >0.01$ ) e com a Fluência Verbal Fonémica ( $r= 0.59, p= 0.03$ ).

Respeitante às correlações do desempenho cognitivo com a subescala da CRI-Trabalho: verificou-se uma correlação estatisticamente significativa com o *Trail Making Test B-A* ( $r= -0.57, p= 0.03$ ) e com a Sequência de Letras e Números ( $r= 0.63, p= 0.02$ ).

Relativamente às correlações do desempenho cognitivo com a subescala da CRI-Tempo Livre: verificou-se uma correlação estatisticamente significativa com o *Trail Making Test B* ( $r= -0.63, p= 0.02$ ), com o *Trail Making Test B-A* ( $r= -0.62, p= 0.02$ ), com a Sequência de Letras e Números ( $r= 0.66, p= 0.01$ ) e com a Fluência Verbal Fonémica ( $r= 0.79, p= > 0.01$ ).

Por fim, verificaram-se correlações estatisticamente significativas entre o desempenho cognitivo e a CRI-Total nas seguintes provas: *Trail Making Test B* ( $r= -0.64, p= 0.01$ ), com o *Trail Making Test B-A* ( $r= -0.65, p= 0.01$ ), com a Sequência de Letras e Números ( $r= 0.71, p= > 0.01$ ) e com a Fluência Verbal Fonémica ( $r= 0.74, p= > 0.01$ ).

#### 4. Correlação da RC com o desempenho cognitivo do GC

**Tabela 4**  
Correlações Significativas para subescalas da CRIq e valor total e o desempenho cognitivo do GC

Variável	n	CRI - Escola		CRI - Trabalho		CRI - Tempo Livre		CRI - Total	
		Rho	p-value	Rho	p-value	Rho	p-value	Rho	p-value
Memória Lógica I	12	0.46	0.13	-0.32	0.30	0.26	0.41	0.32	0.32
Memória Lógica II	12	0.61*	0.04	-0.47	0.12	0.28	0.38	0.40	0.20
Pares de Palavras I	12	0.53	0.07	0.35	0.27	0.32	0.31	0.36	0.25
Pares de Palavras II	12	0.77**	>0.01	0.31	0.33	0.02	0.96	0.12	0.72
<i>Trail Making Test A</i>	12	-0.19	0.56	-0.25	0.43	-0.60*	0.04	-0.51	0.09
<i>Trail Making Test B</i>	12	-0.53	0.08	0.07	0.82	-0.17	0.59	-0.09	0.79
<i>Trail Making Test B - A</i>	12	-0.51	0.09	0.18	0.59	-0.04	0.89	0.10	0.76
Sequência de Letras e Números	12	-0.79**	>0.01	0.05	0.89	0.02	0.96	0.02	0.95
Fluência Verbal Fonémica	12	0.38	0.22	0.11	0.73	0.05	0.88	0.08	0.81

Abreviaturas: CRIq = *Cognitive Reserve Index (Questionnaire)*

Nota: Correlação significativa de Spearman = \* p<0.05; \*\* p<0.01

Na tabela 4, encontram-se os resultados das correlações entre as provas neuropsicológicas realizadas pelo GC e os valores das subescalas da CRIq e do valor total.

No que respeita às correlações do desempenho cognitivo dos sujeitos controlo com a subescala da CRI-Escola: verificou-se uma correlação estatisticamente significativa com os Memória Lógica II ( $r= 0.61, p= 0.04$ ), com os Pares de Palavras II ( $r= 0.77, p= > 0.01$ ) e com a SLN ( $r= 0.79, p= > 0.01$ )

Respeitante às correlações do desempenho cognitivo com a subescala da CRI-Trabalho, nenhuma demonstrou ser estatisticamente significativa.

Relativamente às correlações do desempenho cognitivo com a subescala da CRI-Tempo Livre: apenas se verificou uma correlação estatisticamente significativa com o *Trail Making Test A* ( $r= -0.60, p= 0.04$ ).

Por fim, não se verificaram quaisquer correlações estatisticamente significativas entre o desempenho cognitivo e a CRI-Total.

## **5. Comparação das correlações entre a RC e o desempenho cognitivo do GD e GC**

Na Tabela 5, que poderá ser consultada abaixo, verificamos que a interação da variável RC não foi mais significativa num grupo ( $Z_{GD}= -0.38, p= 0.70$ ) do que no outro ( $Z_{GC}= -0.27, p= 0.79$ ).

**Tabela 5**

*Comparação das correlações significativas entre reserva cognitiva e desempenho cognitivo do GD e do GC*

	GD Rho	GC Rho	Z	p-value
<b>Pares de Palavras II</b>	0.69	0.77	-0.38	0.70
<b>Sequência de Letras e Números</b>	0.74	0.79	-0.27	0.79

Abreviaturas: GD – Grupo Clínico, GC – Grupo Controlo  
Nota: Z = Z-score (*score* estandardizado)

## VI. Discussão

Como referido ao longo da revisão de literatura, a depressão é uma patologia significativamente incapacitante nos diversos aspetos da vida de um indivíduo. Não só na vida pessoal, marcada, sobretudo, por sentimentos de tristeza, angústia e perda de prazer nas mais variadas atividades quotidianas (Sampaio *et al.*, 2014), como também na vida profissional, pela diminuição de capacidades cognitivas (e.g., Mohn & Rund, 2016), bem documentadas sobretudo ao nível da atenção (e.g., Matsubara *et al.*, 2016; Moniz *et al.*, 2017), da memória (e.g., Murphy & O'leary, 2010; Talarowska *et al.*, 2015) e das funções executivas (Bora *et al.*, 2013; Goulart *et al.*, 2019), que permitem realizar tarefas com eficiência. No entanto, não só ainda não há consenso acerca dos fatores preditivos e/ou moderadores do desempenho cognitivo na depressão, como se sabe que nem todos os indivíduos com depressão e com características clínicas semelhantes apresentam disfunção cognitiva ou o mesmo grau de disfunção (Rock *et al.*, 2014; Douglas *et al.*, 2018)

Indo ao encontro das inconsistências descritas acerca das alterações cognitivas nesta população, apenas se verificaram diferenças entre o grupo com depressão e o grupo saudável nos domínios da memória a longo prazo, avaliada pela prova de Memória Lógica II (Weschler, 2008) e da fluência verbal, avaliada através da prova de Fluência Verbal Fonémica (Cavaco *et al.*, 2013).

É interessante verificarmos diferenças no domínio da memória a longo prazo, uma vez que existem correlatos neuroanatômicos que demonstram que, especialmente neste domínio, as dificuldades se tornam mais evidentes com o aumento da duração da doença (mais de dois anos) ou do número de episódios, devido a uma atrofia hipocampal (McKinnon *et al.*, 2009). E neste sentido, como pudemos observar, 85,7% da presente amostra reporta uma duração de patologia superior a dois anos, podendo justificar este

achado. Uma outra possível explicação, poderá ser o facto dos indivíduos que compõe a amostra se encontrarem, na sua maioria, severamente deprimidos, uma vez que o domínio mnésico parece ser o mais sensível ao estado depressivo (Ahern & Semkovska, 2017). No entanto, o fator gravidade da doença não foi controlado.

Relativamente às alterações encontradas no funcionamento executivo, nomeadamente na fluência verbal, os nossos resultados são consistentes com os observados por Degl’Innocenti *et al.* (1998) e Stordal *et al.* (2004) nos quais se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo clínico e o grupo de controlo no desempenho da fluência verbal fonémica.

No caso da presente amostra, sugerimos que estas alterações se possam dever ao facto do desempenho em tarefas de fluência verbal, depender da integridade do córtex frontal, mais concretamente do CPFDL, comumente afetado na depressão (Quevedo & Izquierdo, 2020). Ademais, é interessante notar que a tarefa de fluência verbal fonémica utilizada neste estudo, é uma tarefa exigente do ponto de vista do processamento categórico, i.e., não são contabilizados sufixos, nomes próprios ou números, o que poderá refletir-se num aumento da dificuldade na recuperação lexical.

No que respeita aos restantes domínios avaliados, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com depressão e o grupo de sujeitos saudáveis. Estes resultados, apesar de não irem ao encontro da maioria da literatura no que respeita à presença de uma disfunção cognitiva associada à depressão (e.g., Wieland-Fiedler *et al.*, 2004; Thomas *et al.*, 2009; Lanza *et al.*, 2020; Ronald *et al.*, 2020), comparativamente a indivíduos saudáveis, são de elevada relevância.

Neste sentido, apesar da amostra do grupo clínico ser também composta por sujeitos com baixa escolaridade (entre 4 e 8 anos) (n=6), a maioria possuía uma alta escolaridade (entre 12 e 22 anos) (n=8), valendo a ressalva de que 6 dos 8 indivíduos do GD tinham

uma escolaridade muito alta (17 aos 22 anos). Assim, embora a CRI-Escola tenha sido a única subescala da CRIq que se correlacionou com todos os domínios cognitivos, é possível que esta exerça um efeito moderador na performance dos doentes, uma vez que existe evidência de que a escolaridade atua como um fator protetor da cognição de pessoas com doenças neurológicas ou psiquiátricas (Avila *et al.*, 2009; Semkowska *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2020).

Uma outra possibilidade é a tipologia medicamentosa que os sujeitos da amostra utilizavam para controlo da sintomatologia depressiva. Este foi um fator que não foi controlado, apesar de todos os sujeitos terem referido, em contexto de anamnese, encontrar-se medicados.

Alguns estudos como o de Wroolie *et al.* (2006), apontam para uma melhoria significativa no desempenho de medidas de atenção, velocidade de processamento, memória verbal e não verbal e de funcionamento executivo após tratamento com *escitalopram*, um antidepressivo pertencente à classe de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e a um pior desempenho na fluência verbal. A *vartioxetina* um antidepressivo serotoninérgico multimodal (Mahalblehwarkar *et al.*, 2015) também pareceu exercer um efeito positivo na cognição de sujeitos com depressão comparados ao grupo que recebeu placebo.

Assim, a primeira hipótese proposta não foi totalmente corroborada dado que, apenas se verificaram diferenças no domínio da memória, mais concretamente na memória a longo prazo e no domínio da fluência verbal, associada ao funcionamento executivo. Não obstante, sugerimos que estes resultados se poderão dever, sobretudo, à influência do nível de escolaridade, um *proxie* de RC, abordada de seguida.

A segunda hipótese colocada supõe que a RC, um dos mecanismos propostos como atenuador dos efeitos cognitivos da PDM e que sugere que níveis mais altos de RC

resultam num melhor desempenho cognitivo (Stern, 2002), terá uma associação positiva com a *performance* de doentes com PDM.

Assim sendo, numa primeira instância, procurou-se observar se a *performance* de doentes com PDM, com um nível de reserva mais elevado, seria significativamente melhor, comparativamente àquela dos doentes com baixa RC.

Contrariamente ao que era expectado inicialmente, verificou-se uma elevada homogeneidade dos níveis de RC entre os sujeitos da amostra, não tendo sido possível proceder a esta análise. Contudo, com o objetivo de compreender se, ainda assim, a RC se relaciona com o estado cognitivo, procedeu-se a uma análise de correlação.

Neste seguimento, observámos uma correlação significativa e positiva entre o valor total de RC, medido pelo CRIq e a *performance* cognitiva, nomeadamente, na SLT e na prova de fluência verbal, i.e., quanto maior a RC, mais integra se encontra a memória de trabalho, a capacidade atencional e a capacidade de produção oral de palavras. Resultados semelhantes foram obtidos por Semkovska *et al.* (2019) relatando que a escolaridade completa se apresentava como um efeito moderador significativo para o desempenho na fluência verbal e memória de trabalho.

Alem destas, verificou-se ainda, uma correlação significativa e negativa entre a CRIq total e a *performance* cognitiva no tempo de execução do TMT B (prova de funcionamento executivo e atenção) e no TMT B-A (índice de flexibilidade cognitiva). Ou seja, quanto maior a RC, menor o tempo despendido na realização da prova, traduzindo-se numa capacidade de atenção dividida, processamento psicomotor e flexibilidade cognitiva mais eficiente.

Assim, tal como previsto, a RC parece estar a atuar como mecanismo protetor da cognição nos sujeitos com PDM, embora à semelhança dos resultados obtidos recentemente por Serra-Blasco *et al.* (2019), este efeito se observe ao nível do

funcionamento executivo e da memória, mais concretamente, na MT que é também frequentemente considerada um subdomínio das FE.

A literatura parece demonstrar uma marcada disfunção nas FE (em comparação a outros domínios), entre sujeitos particularmente mais velhos com depressão (Herman *et al.*, 2007; Dybedal *et al.*, 2013), como é o caso da amostra utilizada neste estudo.

E apesar de não termos observado diferenças significativas no desempenho executivo entre o GD e o GC, tal poderá dever-se a esta forte associação entre a RC e o desempenho, na medida em que a RC poderá estar a atuar como um mecanismo compensatório, sobretudo neste domínio.

No que respeita às subescalas da CRIq, tal como referido anteriormente, pudemos observar que a subescala da *CRI-Escola* se correlacionou significativamente com todas as provas utilizadas, corroborando resultados obtidos em estudos anteriores, como referido previamente, ao nível da influência da escolaridade na *performance* cognitiva de sujeitos com psicopatologia. No entanto, é a *CRI-Tempo Livre* que parece relacionar-se mais com o valor de RC total.

Neste sentido, sugerimos que apesar do nível de escolaridade influenciar o desempenho, este poderá estar mais dependente de outras atividades, nomeadamente aquelas abordadas pela *CRI-Tempo Livre* (e.g., jardinagem, leitura de livros, condução, viagens, exposições e concertos etc.). Estes resultados vão ao encontro do referido por Malek-Ahmadi *et al.* (2017), na medida em que os autores referem que a RC parecer ser melhor caracterizada por *proxies* dinâmicos, tais como o envolvimento em atividades intelectuais e de lazer, do que por *proxies* estáticos (e.g., escolaridade e atividade profissional).

Em suma, não só se verificaram associações entre todas as subescalas da CRIq e o desempenho cognitivo do GD, embora umas com mais peso do que outras, como se

verificaram associações com o valor total, sugerindo que os *proxies* inseridos na CRIq, parecem ser adequados para a medição da RC.

Na nossa análise, apesar de também se terem verificado correlações significativas no GC (Memória Lógica II, Pares de Palavras II e Sequência de Letras e Números), estas apenas se observaram na *CRI-Escola*, sendo que esta última não demonstrou ser um fator determinante para a *CRI-Total* no grupo. Dado não ter sido encontrada uma relação significativa entre a *CRI-Total* e a *performance* cognitiva, tal como esperado, a RC não desempenha um papel significativo na performance destes sujeitos.

No entanto, apesar de não terem sido significativas na sua maioria, todas as correlações da RC com o desempenho cognitivo do GC foram positivas, pelo que, embora a RC não esteja a atuar como mecanismo compensatório neste grupo, tal como esperávamos, poderá estar associada a melhores estratégias cognitivas para lidar com as exigências dos testes neuropsicológicos utilizados no presente estudo.

## **VII. Limitações**

Apesar dos resultados obtidos parecerem ser promissores, este estudo tem diversas limitações que deverão ser consideradas. Primeiramente, a dimensão amostral é muito reduzida, além de ter sido utilizado um método de amostragem por conveniência, pelo que não se poderá considerar a presente amostra representativa da população portuguesa. Ainda no que respeita à amostra, o grupo de controlo é composto por menos duas pessoas, ambas de baixa escolaridade, do que o grupo clínico, podendo ter existido uma influência nos resultados.

No que respeita à caracterização da patologia, uma vez que confirmámos o diagnóstico de PDM através de uma ficha médica atualizada, partilhada em sistema informático pelo Psiquiatra do hospital, não nos foi possível obter a informação relativa

ao número de episódios ou gravidade da doença de cada sujeito. Sabe-se que estas características, embora não sendo alvo de concordância por toda a comunidade científica, poderão influenciar o desempenho cognitivo entre sujeitos. O tipo de medicação também não foi considerado e embora também seja alvo de inconsistências, este poderá ser outro fator que modera a cognição na depressão.

Não foi, ainda, controlado o estado afetivo durante a avaliação nos dois grupos, sendo este outro fator que poderá ter influenciado, negativamente, o desempenho dos sujeitos, quer no grupo clínico quer no grupo de controlo.

Em termos de análise, não foi possível garantir a heterogeneidade da RC principalmente no GD, o que não permitiu dividir os sujeitos entre baixa e alta RC e realizar outro tipo de análises. Não obstante, seria muito difícil fazer uma recolha de amostra, tentando controlar o nível de RC.

Por fim, teria sido desejável utilizar mais do que uma medida de RC, como a título de exemplo, utilizar mais escalas que considerassem outros fatores que pudessem contribuir para esta capacidade (e.g., bilinguismo, literacia...), ou ainda recorrer a métodos de neuroimagem.

## **VIII. Recomendações Futuras**

Apesar do presente estudo apontar para correlações significativas entre a RC e a PDM, sugerindo a existência de um efeito neuroprotetor, há questões importantes que ficaram por responder e controlar e aspetos relevantes que ficam por consolidar. Assim, deparamo-nos com algumas avenidas de investigação que se consideram de interesse e uteis para compreender esta relação.

Primeiramente, para que se possa responder à principal questão orientadora deste estudo, nomeadamente se níveis mais altos de reserva resultam numa melhor *performance*

entre sujeitos com depressão, seria imperativo proceder à recolha de uma amostra significativamente maior, no sentido de alcançar valores que permitissem criar uma variável dicotómica entre RC alta e RC baixa. O aumento na dimensão da amostra também implicaria maior significância estatística, conferindo maior consistência aos resultados e poder de generalização.

Não obstante, o tamanho da amostra *per se*, não é suficiente para que se alcance maior validade nos resultados, sobretudo nesta população, uma vez que a depressão é uma patologia multifatorial (Sampaio *et al.*, 2014) caracterizada por diferentes aspetos que poderão variar significativamente entre sujeitos. Estamos a falar na pertinência de controlar fatores tais como o número de episódios e/ou a duração da doença (McKinnon *et al.*, 2009) e o estado (Vicent-Gilaba *et al.*, 2018; Ronold *et al.*, 2020), que poderão apresentar efeitos na cognição.

Homogeneizar a amostra neste sentido, poderá ser interessante e contribuir para o avanço no conhecimento de determinado tipo de doentes com depressão, melhorando significativamente o tratamento destes.

Seria, ainda, de elevada relevância, incluir outra medida de RC para aumentar a consistência dos resultados, caso significativos, contribuindo concomitantemente para o estudo do constructo da RC. Sugere-se, em estudos futuros, a utilização de uma escala que aborde outras atividades (e.g., federação num desporto) além daquelas que a CRIq avalia.

## **IX. Conclusão**

Este estudo permite-nos tirar algumas conclusões importantes, considerando o facto de défices cognitivos na depressão terem uma elevada relevância clínica pelo impacto negativo que exercem na vida quotidiana dos sujeitos (OMS, 2017). A reserva cognitiva (Stern *et al.*, 2020), parece desempenhar um papel relevante na manutenção do funcionamento cognitivo na PDM, porém, determinados fatores como as atividades de tempo livre, aparentam ter um peso maior do que outros, nomeadamente a exigência da profissão.

Em termos mais concretos, os resultados obtidos permitem conjecturar acerca do efeito moderador da RC nos défices cognitivos relacionados com a depressão, sobretudo ao nível do funcionamento executivo. O funcionamento executivo, além de parecer ser dos domínios mais resistentes à remissão de sintomas emocionais, permanecendo ao longo do tempo (Talarowska *et al.*, 2019; Ronold *et al.*, 2020), é caracterizado por inúmeros subdomínios cruciais para o funcionamento saudável de um indivíduo, nomeadamente a atenção, a memória de trabalho, a capacidade de abstração e concentração, a capacidade de planeamento, o autocontrolo e a regulação da vida afetiva e emocional do indivíduo (Santos Barbosa e Coelho Monteiro, 2008).

Estes resultados tornam-se ainda de maior relevância quando existe evidencia deste ser um domínio particularmente marcado entre sujeitos com depressão em idades mais avançadas (Herman *et al.*, 2007; Dybedal *et al.*, 2013), sendo esta a população utilizada no presente estudo.

Dadas as correlações positivas entre a RC, que parece ser melhor caracterizada pela escolaridade (*CRI-Escola*) e pelas atividades de tempo livre (*CRI-Tempo Livre*) e o funcionamento executivo, é pertinente destacar a importância de ter em conta os níveis de educação mais baixos, mas também o estilo de vida da pessoa durante a avaliação

neuropsicológica e numa fase posterior, no treino cognitivo. Ou seja, indivíduos menos instruídos e menos envolvidos em atividades que estimulem a cognição, podem ser particularmente vulneráveis a défices nestes domínios.

Também pudemos observar que, embora a escolaridade se tenha correlacionado com a performance cognitiva, tal como esperado, dada a evidência demonstrada na literatura acerca deste tema, parecem ser as atividades de lazer aquelas que contribuem mais para o desenvolvimento de um mecanismo de compensação perante uma patologia cerebral. Estes resultados demonstram que a RC (neste estudo, indexada por uma pontuação composta com base em diversos fatores), pode moderar a associação negativa entre a cognição e a depressão, sugerindo que é de elevado interesse e importância a construção da RC ao longo da vida (Valenzuela & Sachdev, 2006), no sentido de criar resistência a possíveis insultos cerebrais.

Em conclusão, apesar da depressão ser uma patologia complexa e de se verificarem diversas inconsistências na investigação realizada neste campo, os nossos resultados são promissores e reforçam aspetos abordados na literatura, podendo ser útil não só em termos teóricos como em termos práticos na gestão de doentes com esta patologia por parte de diversos técnicos de saúde.

Não obstante, é de notar que a generalização dos resultados é muito limitada, uma vez que não controlámos variáveis como gravidade da doença, número de episódios ou tipo de medicação tomada, sendo estes possíveis fatores influenciadores da cognição na PDM.

## **X. Bibliografia:**

- Ahern, E., & Semkovska, M. (2017). Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 31(1), 52–72. <https://doi.org/10.1037/neu0000319>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, American Psychiatric Association. P155-188.
- Associação Americana de Psiquiatria. (2013). Os transtornos depressivos. No *Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5<sup>a</sup> ed.)*. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.807874
- Atique-Ur-Rehman, H., & Neill, J. C. (2019). Cognitive dysfunction in major depression: From assessment to novel therapies. *Pharmacology & therapeutics*, 202, 53–71. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.013>
- Avila, R., Moscoso, M., Ribeiz, S., Arrais, J., Jaluul, O., & Bottino, C. (2009). Influence of education and depressive symptoms on cognitive function in the elderly. *International Psychogeriatrics*, 21(3), 560-567. doi:10.1017/S1041610209008928
- Baddeley A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Ballmaier, M., Narr, K. L., Toga, A. W., Elderkin-Thompson, V., Thompson, P. M., Hamilton, L., Haroon, E., Pham, D., Heinz, A., & Kumar, A. (2008). Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *The American journal of psychiatry*, 165(2), 229–237. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030506>

- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Zmuda, M. D., Seligman, K., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds, C. F., 3rd (2005). Does education moderate neuropsychological impairment in late-life depression?. *International journal of geriatric psychiatry*, 20(5), 413–417. <https://doi.org/10.1002/gps.1296>
- Biringer, E., Mykletun, A., Dahl, A. A., Smith, A. D., Engedal, K., Nygaard, H. A., & Lund, A. (2005). The association between depression, anxiety, and cognitive function in the elderly general population--the Hordaland Health Study. *International journal of geriatric psychiatry*, 20(10), 989–997. <https://doi.org/10.1002/gps.1390>
- Blazer D. G. (2003). Depression in late life: review and commentary. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58(3), 249–265. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249>
- Bora, E., Harrison, B. J., Yuçel, M. & Pantelis, C. (2013), ‘Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis’, *Psychological Medicine* 43(10), 2017–26.
- Brito, F. R. (2012). O sono e as funções executivas “O funcionamento executivo em sujeitos em privação crónica de sono após descanso e após um turno noturno” [Master'sthesis]. <https://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/11624/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Filipa%20Brito%202012.pdf>
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 161(4), 598–607. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>

- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., Fernandes, J., & Teixeira-Pinto, A. (2013). Semantic fluency and phonemic fluency: regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 28(3), 262–271. <https://doi.org/10.1093/arclin/act001>
- Chen C, Jiang W-h, Wang W, Ma X-c, Li Y, Wu J, et al. (2018) Impaired visual, working, and verbal memory in first-episode, drug-naive patients with major depressive disorder in a Chinese population. *PLoS ONE* 13(4): e0196023.
- Clare L, Wu Y-T, Teale JC, MacLeod C, Matthews F, Brayne C, et al. (2017) Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med* 14(3): e1002259.
- Den Hartog, H. M., Derix, M. M., Van Bemmelen, A. L., Kremer, B., & Jolles, J. (2003). Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological medicine*, 33(8), 1443–1451. <https://doi.org/10.1017/s003329170300833x>
- Degl'Innocenti, A., Agren, H., & Bäckman, L. (1998). Executive deficits in major depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 97(3), 182–188. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1998.tb09985.x>
- Douglas, K. M., & Porter, R. J. (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 43(12), 1105–1117. <https://doi.org/10.3109/00048670903279887>
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V. W., Frampton, C. M. A., Watson, S., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Porter, R. J. (2018).

- Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(3), 260–274. <https://doi.org/10.1111/bdi.12602>
- Dybedal, G. S., Tanum, L., Sundet, K., Gaarden, T. L., & Bjølseth, T. M. (2013). Neuropsychological functioning in late-life depression. *Frontiers in psychology*, 4, 381. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00381>
- Elgamal, S., Denburg, S., Marriott, M., & MacQueen, G. (2010). Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 55(10), 653–661. <https://doi.org/10.1177/070674371005501004>
- Freitas, S., Simões, M.R., Santana, I., Martins, C., & Nasreddine, Z. (2013). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão 1. Coimbra: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra
- Fried, E. I., Nesse, R. M., Guille, C., & Sen, S. (2015). The differential influence of life stress on individual symptoms of depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 465–471. <https://doi.org/10.1111/acps.12395>
- GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Mental Health Collaborators (2018). The burden of mental disorders in the Eastern Mediterranean region, 1990-2015: findings from the global burden of disease 2015 study. *International journal of public health*, 63(Suppl 1), 25–37. <https://doi.org/10.1007/s00038-017-1006-1>
- Goldstein, S., Naglieri, J. A., Princiotta, D., and Otero, T. M. (2014). “Introduction: a history of executive functioning. In: S. Goldstein & J. A. Naglieri (Eds) *Handbook of Executive Functioning* (pp 24-40). New York, NY: Springer.

- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Carvalho, A. F., Rihmer, Z., & Dome, P. (2015). The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of general psychiatry*, 14, 27. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0068-9>
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 6, 285–312.
- Goulart, M., Holz, M., Maila & Kochhann, R. (2019). Diagnóstico neuropsicológico diferencial entre Transtorno Depressivo Maior e Comprometimento Cognitivo Leve: estudo de caso de DIAGNÓSTICO DE CCL OU TDM?. 34-45.
- Hammar, A., & Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression--a summary. *Frontiers in human neuroscience*, 3, 26. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.026.2009>
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological medicine*, 37(12), 1693–1702. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001134>
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(4), 593–601. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001748>
- Joormann, J. & Tanovic, E. (2015). Cognitive vulnerability to depression: examining cognitive control and emotion regulation. *Current Opinion in Psychology*, 4, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2014.12.006>
- Kanter, J. W., Busch, A. M., Weeks, C. E., & Landes, S. J. (2008). The nature of clinical depression: symptoms, syndromes, and behavior analysis. *The Behavior analyst*, 31(1), 1–21. <https://doi.org/10.1007/BF03392158>

- Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR) - A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PloS one*, 14(8), e0219851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219851>
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., Gidez, L., Eder, H., & Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25(4), 317–324.
- Keefe, R. S. E., McClintock, S. M., Roth, R. M., Doraiswamy, P. M., Tiger, S. & Madhoo, M. (2014), ‘Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: A systematic review’, *The Journal of Clinical Psychiatry* 75(08), 864–876.
- Keilp, J. G., Gorlyn, M., Oquendo, M. A., Burke, A. K., & Mann, J. J. (2008). Attention deficit in depressed suicide attempters. *Psychiatry research*, 159(1-2), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.020>
- Lahr, D., Beblo, T., & Hartje, W. (2007). Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cognitive neuropsychiatry*, 12(1), 25–45.
- Lampe, I. K., Sitskoorn, M. M., & Heeren, T. J. (2004). Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Research*, 125(2), 73-79.
- Lanza, C., Sejunaite, K., Steindel, C., Scholz, I., & Riepe, M. W. (2020). Cognitive profiles in persons with depressive disorder and Alzheimer's disease. *Brain communications*, 2(2), fcaa206.

- Lau, M., Christensen, B., Hawçey, L., Gemar, M. & Segal, Z. (2007). Inhibitory deficits for negative information in persons with major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 37(9), 1249–1259.
- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of affective disorders*, 140(2), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). Oxford University Press.
- Lin, C., Huang, C. M., Fan, Y. T., Liu, H. L., Chen, Y. L., Aizenstein, H. J., Lee, T. M., & Lee, S. H. (2020). Cognitive Reserve Moderates Effects of White Matter Hyperintensity on Depressive Symptoms and Cognitive Function in Late-Life Depression. *Frontiers in psychiatry*, 11, 249. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00249>
- Mahableshwarkar, A. R., Zajecka, J., Jacobson, W., Chen, Y., & Keefe, R. S. (2015). A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(8), 2025–2037. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.52>
- Malek-Ahmadi, M., Lu, S., Chan, Y., Perez, S. E., Chen, K., & Mufson, E. J. (2017). Static and Dynamic Cognitive Reserve Proxy Measures: Interactions with Alzheimer's Disease Neuropathology and Cognition. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, 7(6), 390.

- Matsubara, T., Matsuo, K., Harada, K., Nakano, M., Nakashima, M., Watanuki, T., Egashira, K., Furukawa, M., Matsunaga, N., & Watanabe, Y. (2016). Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders. *PloS one*, 11(12), e0168493.
- McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biol. Psychiatry* 54, 200–207.
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 34(1), 41–54.
- McLaren, M. E., Szymkowicz, S. M., Kirton, J. W., & Dotson, V. M. (2015). Impact of Education on Memory Deficits in Subclinical Depression. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 30(5), 387–393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv038>
- Mohn, C., & Rund, B. R. (2016). Neurocognitive profile in major depressive disorders: relationship to symptom level and subjective memory complaints. *BMC psychiatry*, 16, 108. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0815-8>
- Moniz, M., de Jesus, S. N., Pacheco, A., Gonçalves, E., Viseu, J., Brás, M., Silva, D., & Batista, S. (2017). The Influence of Planning and Response Inhibition on Cognitive Functioning of Non-Psychotic Unipolar Depressed Suicide Attempters. *Europe's journal of psychology*, 13(4), 717–732. <https://doi.org/10.5964/ejop.v13i4.1385>
- Murphy, M. & O'Leary, E. (2010). Depression, cognitive reserve and memory performance in older adults. *Int. J. Geriat. Psychiatry*, 25(1), 665–671. <https://doi.org/10.1002/gps.2404>

- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 218–226.
- Opdebeeck, C., Matthews, F. E., Wu, Y. T., Woods, R. T., Brayne, C., & Clare, L. (2018). Cognitive reserve as a moderator of the negative association between mood and cognition: evidence from a population-representative cohort. *Psychological medicine*, 48(1), 61–71. <https://doi.org/10.1017/S003329171700126X>
- Payne, T. W., & Thompson, M. (2015). Impaired mental processing speed with moderate to severe symptoms of depression. In *Major depressive disorder: Cognitive and neurobiological mechanisms* (pp.133–145). InTech.
- Pinto Ferreira, J., Ramalho Fernandes, J., de Melo Barbosa, R., da Silva-Filho, J., & Fernandes Barbosa, L. (2019). Memory Changes and Executive Function in Patients with Depression. *Psicologia, Saúde & Doença*, 20(1), 114-121. doi: 10.15309/19psd200109
- Porto, Patrícia, Hermolin, Marcia, & Ventura, Paula. (2002). Alterações neuropsicológicas associadas à depressão. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 4(1), 63- 70.
- Programa Nacional para a Saúde Mental e Direção de Serviços de Informação e Análise (2013) Portugal – Saúde Mental em números – 2013. Lisboa, Direção Geral de Saúde.
- Quevedo, J., & Izquierdo, I. (2020). *Neurobiologia dos Transtornos Psiquiátricos* (pp. 188-189). São Paulo: Artmed.

- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A., & Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian journal of psychology*, 43(3), 239–251. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00292>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(10), 2029–2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Ronold, E. H., Schmid, M. T., Oedegaard, K. J., & Hammar, Å. (2020). A Longitudinal 5-Year Follow-Up Study of Cognitive Function After First Episode Major Depressive Disorder: Exploring State, Scar and Trait Effects. *Frontiers in psychiatry*, 11, 575867. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.575867>
- Sampaio, D., Figueira, M.L., Afonso, P. (2014). *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa, Lidel. P59-77; 402-405.
- Santos Barbosa, M. F., & Coelho Monteiro, L. M. (2008). Recurrent criminal behavior and executive dysfunction. *The Spanish journal of psychology*, 11(1), 259–265. <https://doi.org/10.1017/s1138741600004297>
- Sapolsky R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological psychiatry*, 48(8), 755–765. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00971-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00971-9)
- Schmid, M., & Hammar, A. (2013). A follow-up study of first episode major depressive disorder. Impairment in inhibition and semantic fluency-potential predictors for relapse? *Frontiers in Psychology*, 4, 633. doi:10.3389/fpsyg.2013.00633
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major

depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 6(10), 851-861. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)

Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Aguilar, E., Goldberg, X., & Crivillés, S. et al. (2019). The protective effects of cognitive reserve in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S47-S48. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.1020

Simões, M.R., Albuquerque, C., Pinho, S., Vilar, M., Pereira, M., Lopes, A.F., Seabra Santos, M.J., Alberto, I., Lopes, C., Martins, C., Moura, O. (2016) Bateria de Avaliação Neuropsicológica de Coimbra. CEGOC.

Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et biophysica acta*, 1822(3), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>

Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

Stern Y. (2013). Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia phoniatrica et logopaedica: official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 65(2), 49–54. <https://doi.org/10.1159/000353443>

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8 3, 448-60.

Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O.,

Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 16(9), 1305–1311.

Stern, Yaakov. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 47. 2015-28.

Talarowska, M., Zajączkowska, M., & Gałęcki, P. (2015). Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*, 27(1), 38–43.

Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N., & O'Brien, J. T. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological medicine*, 39(5), 725–733. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004042>

Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *Journal of affective disorders*, 152-154, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.012>

Valenzuela, M. & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychological medicine*. 36. 441-54.

Venezia, R. G., Gorlyn, M., Burke, A. K., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Keilp, J. G. (2018). The impact of cognitive reserve on neurocognitive performance in Major Depressive Disorder. *Psychiatry research*, 270, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.031>

- Vicent-Gil, M., Keymer-Gausset, A., Serra-Blasco, M., Carceller-Sindreu, M., de Diego-Adeliño, J., Trujols, J., Mur, M., Pérez, V., Alvarez, E., Cardoner, N., & Portella, M. J. (2018). Cognitive predictors of illness course at 12 months after first episode of depression. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(4), 529–537. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.02.001>
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos – Terceira Edição (WAIS-III): Manual*. Lisboa: CEGOC-TEA.
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Memória de Wechsler – Terceira Edição (WMS-III): Manual*. Lisboa: CEGOC-TEA.
- Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D. A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D. S., & Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of affective disorders*, 82(2), 253–258.
- Wolf, C., Lampit, A., Shahnawaz, Z., Sabates, J., Norrie, L. M., Burke, D., Naismith, S. L., & Mowszowski, L. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of Cognitive Training in Adults with Major Depressive Disorder. *Neuropsychology review*, 10.1007/s11065-021-09487-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09487-3>
- Wroolie, T. E., Williams, K. E., Keller, J., Zappert, L. N., Shelton, S. D., Kenna, H. A., Reynolds, M. F., & Rasgon, N. L. (2006). Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(4), 361–366.

- Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & Duman, R. S. (2016). Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(8), 497–511. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69>
- Zhang, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y., & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(11), 994–1003. <https://doi.org/10.1111/cns.12835>
- Zhang, X., Yao, S., Zhu, X., Wang, X., Zhu, X., & Zhong, M. (2012). Gray matter volume abnormalities in individuals with cognitive vulnerability to depression: a voxel-based morphometry study. *Journal of affective disorders*, 136(3), 443–452.

## **XI. Anexos**

### **1. Pedido de Consentimento Informado para o GC**



UNIVERSIDADE  
**CATÓLICA**  
PORTUGUESA

Código: \_\_\_\_\_

#### **Pedido de Consentimento Informado**

Considera-se atualmente que hábitos e práticas estimulantes mais frequentes ao longo da vida, como sejam práticas de leitura, exercício físico, tipo de profissão, envolvimento social, entre outras, podem exercer um efeito protetor na forma como nos adaptamos a desafios ao nosso sistema nervoso, ajudando-nos a manter o nosso nível de funcionamento cognitivo.

Este conceito, designado de Reserva Cognitiva, tem sido investigado ao longo dos anos, nomeadamente em pessoas com demência. No entanto, existe um interesse crescente em perceber se este conceito é aplicável a outras populações clínicas.

Neste sentido, o presente estudo pretende compreender se existe influência da Reserva Cognitiva no desempenho cognitivo (exemplo: memória, atenção, flexibilidade cognitiva) em indivíduos com sintomas de depressão. No entanto, para que possamos obter uma maior fiabilidade dos resultados e conclusões, torna-se pertinente recolher uma amostra junto de indivíduos saudáveis, e é neste último que a sua participação irá incidir.

Este estudo, conducente a uma dissertação de Mestrado, está integrado no âmbito de um projeto mais amplo de validação de um instrumento de avaliação da Reserva Cognitiva (*Cognitive Reserve Index Questionnaire* - CRIQ), a decorrer no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa sob a orientação da Professora Doutora Maria Vânia Nunes e da Professora Doutora Filipa Ribeiro.

Solicitamos assim a sua colaboração para desenvolver este trabalho. Esta consistirá de dois pontos.

1. Disponibilidade para responder a um protocolo de provas neuropsicológicas composto por 1 prova de avaliação de cognição geral, 1 prova de vocabulário, 2 provas que avaliam a memória, 2 provas que avaliam a atenção e 2 provas de funcionamento executivo (os estritamente necessários para o estudo em causa).

2. Disponibilidade para preencher o CRIQ.

Espera-se que a aplicação destas provas demore entre 45-50 minutos.

Para garantir o anonimato dos seus dados, utilizar-se-á um sistema de códigos e estes permanecerão, juntamente com os de outros participantes, numa pasta confidencial à qual só o investigador principal terá acesso. Ao fim de um ano, todos os dados recolhidos serão destruídos. A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e não acarreta quaisquer custos para si. Poderá ainda, a qualquer momento, revogar a sua participação e pedir que os seus dados sejam de imediato eliminados, sem algum prejuízo.

Assim, se concordar, deverá assinar, abaixo:

Tomei conhecimento do estudo em que serei incluído e compreendi toda a explicação que me foi fornecida acerca da investigação que se tenciona realizar. Foi-me dada a oportunidade de colocar as questões que julguei necessárias e estou a par que a participação é voluntária e com possibilidade de me retirar a qualquer altura, sem algum tipo de prejuízo e sem quaisquer custos associados. Compreendi que os meus dados serão tratados respeitando a proteção da minha identidade e que serão destruídos no prazo máximo de um ano.

Por isso, aceito responder ao protocolo estabelecido e concedo os dados e sua proteção ao investigador principal.

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

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador: \_\_\_\_\_

Qualquer dúvida ou questão, não hesite em contactar:

**Investigador Principal:**

Inês Pereira

E-mail: [inespereira2407@gmail.com](mailto:inespereira2407@gmail.com)

**Orientadores do Estudo:**

Professora Doutora Maria Vânia Nunes

E-mail: [mnunes@ucp.pt](mailto:mnunes@ucp.pt)

Professora Doutora Filipa Ribeiro

E-mail: [filipa.nc.ribeiro@ucp.pt](mailto:filipa.nc.ribeiro@ucp.pt)

**Data Protection Officer – UCP:**

Dra. Frederica Campos de Carvalho

Contacto telefónico: +351 217214179

E-mail: [compliance.rgpd@ucp.pt](mailto:compliance.rgpd@ucp.pt)

## 2. Pedido de Consentimento Informado para o GD



UNIVERSIDADE  
CATÓLICA  
PORTUGUESA

Código: \_\_\_\_\_

### Pedido de Consentimento Informado

Considera-se atualmente que hábitos e práticas estimulantes mais frequentes ao longo da vida, como sejam práticas de leitura, exercício físico, tipo de profissão, envolvimento social, entre outras, podem exercer um efeito protetor na forma como nos adaptamos a desafios ao nosso sistema nervoso, ajudando-nos a manter o nosso nível de funcionamento cognitivo.

Este conceito, designado de Reserva Cognitiva, tem sido investigado ao longo dos anos, nomeadamente em pessoas com demência. No entanto, existe um interesse crescente em perceber se este conceito é aplicável a outras populações clínicas.

Neste sentido, o presente estudo pretende compreender se existe influência da Reserva Cognitiva no desempenho cognitivo (exemplo: memória, atenção, flexibilidade cognitiva) em indivíduos com sintomas de depressão.

Este estudo, conducente a uma dissertação de Mestrado, está integrado no âmbito de um projeto mais amplo de validação de um instrumento de avaliação da Reserva Cognitiva (*Cognitive Reserve Index Questionnaire – CRIQ*), a decorrer no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa sob a orientação da Professora Doutora Maria Vânia Nunes e da Professora Doutora Filipa Ribeiro.

Solicitamos assim a sua colaboração para desenvolver este trabalho. Esta consistirá de dois pontos.

1. Autorização para aceder aos dados da sua avaliação neuropsicológica, recolhidos no âmbito do seu seguimento clínico (relativos à memória, atenção e funcionamento executivo, os estritamente necessários para o estudo em causa).

2. Disponibilidade para preencher o CRIQ.

Espera-se que a aplicação destas duas provas demore 30-40 minutos no máximo.

Para garantir o anonimato dos seus dados, utilizar-se-á um sistema de códigos e estes permanecerão, juntamente com os de outros participantes, numa pasta confidencial à qual só o investigador principal terá acesso. Ao fim de um ano, todos os dados recolhidos serão destruídos. A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e não acarreta quaisquer custos para si. Poderá ainda, a qualquer momento, revogar a sua participação e pedir que os seus dados sejam de imediato eliminados, sem algum prejuízo. A sua recusa em participar não terá qualquer implicação no seu seguimento clínico.

Assim, se concordar, deverá assinar, abaixo:

Tomei conhecimento do estudo em que serei incluído e compreendi toda a explicação que me foi fornecida acerca da investigação que se tenciona realizar. Foi-me dada a oportunidade de colocar as questões que julguei necessárias e estou a par que a participação é voluntária e com possibilidade de me retirar a qualquer altura, sem algum tipo de prejuízo e sem quaisquer custos associados. Compreendi que os meus dados serão tratados respeitando a proteção da minha identidade e que serão destruídos no prazo máximo de um ano.

Por isso, aceito responder ao protocolo estabelecido e concedo os dados e sua proteção ao investigador principal.

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

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador: \_\_\_\_\_

Qualquer dúvida ou questão, não hesite em contactar:

**Investigador Principal:**

Inês Pereira

E-mail: [inespereira2407@gmail.com](mailto:inespereira2407@gmail.com)

**Orientadores do Estudo:**

Professora Doutora Maria Vânia Nunes

E-mail: [mnunes@ucp.pt](mailto:mnunes@ucp.pt)

Professora Doutora Filipa Ribeiro

E-mail: [filipa.nc.ribeiro@ucp.pt](mailto:filipa.nc.ribeiro@ucp.pt)

**Data Protection Officer – UCP:** Dra. Frederica Campos de Carvalho

Contacto telefónico: +351 217214179

E-mail: [compliance.rgpd.@ucp.pt](mailto:compliance.rgpd.@ucp.pt)

### 3. Questionário Sócio Demográfico do GC



UNIVERSIDADE  
CATÓLICA  
PORTUGUESA

## Questionário Sociodemográfico

Código: \_\_\_\_\_

---

---

1. Idade: \_\_\_\_\_

2. Escolaridade: \_\_\_\_\_

3. Profissão: \_\_\_\_\_

4. Sexo: \_\_\_\_\_

5. Alguma vez lhe foi diagnosticada alguma patologia psiquiátrica?

a) Sim \_\_\_\_\_

b) Não \_\_\_\_\_

6. Alguma vez sofreu/ sofre com algum dos seguintes:

Não \_\_\_\_\_

a) Acidente Vascular Cerebral (AVC) \_\_\_\_\_

b) Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) \_\_\_\_\_

c) Doença Degenerativa (Parkinson, Alzheimer, Esclerose Múltipla etc..) \_\_\_\_\_

d) Doença Oncológica \_\_\_\_\_

e) Epilepsia \_\_\_\_\_

f) Fibromialgia \_\_\_\_\_

g) Outra \_\_\_\_\_

#### 4. Questionário Socio Demográfico do GD

### Questionário Sociodemográfico



UNIVERSIDADE  
CATOLICA  
PORTUGUESA

Código: \_\_\_\_\_

---

7. Idade: \_\_\_\_\_

8. Escolaridade: \_\_\_\_\_

9. Profissão: \_\_\_\_\_

10. Sexo: \_\_\_\_\_

#### 11. Há quanto tempo sofre de depressão?

a) Menos de 1 ano \_\_\_\_\_

b) Entre 1 – 2 anos \_\_\_\_\_

c) Mais de 2 anos \_\_\_\_\_

#### 12. À exceção da depressão, alguma vez lhe foi diagnosticada alguma patologia psiquiátrica?

c) Sim \_\_\_\_\_

d) Não \_\_\_\_\_

#### 13. Alguma vez sofreu/ sofre com algum dos seguintes:

Não \_\_\_\_\_

h) Acidente Vascular Cerebral (AVC) \_\_\_\_\_

i) Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) \_\_\_\_\_

j) Doença Degenerativa (Parkinson, Alzheimer, Esclerose Múltipla etc.) \_\_\_\_\_

k) Doença Oncológica \_\_\_\_\_

l) Epilepsia \_\_\_\_\_

m) Fibromialgia \_\_\_\_\_

n) Outra \_\_\_\_\_