

**Avaliação do efeito da perturbação depressiva
major na memória de trabalho com recurso a
ressonância magnética funcional:
Uma revisão sistemática da literatura**

Eduarda Teixeira Moreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Psicologia Clínica e da Saúde
(2^o ciclo de estudos)

**Avaliação do efeito da perturbação depressiva
major na memória de trabalho com recurso a
ressonância magnética funcional:
Uma revisão sistemática da literatura**

Eduarda Teixeira Moreira

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em
Psicologia Clínica e da Saúde
(2º ciclo de estudos)

Orientadora: Professora Doutora Maria de Fátima de Jesus Simões
Coorientadores: Professora Doutora Carla Sofia Lucas do Nascimento e
Professor Doutor Paulo Joaquim Fonseca da Silva Farinha Rodrigues

outubro 2023

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Eduarda Teixeira Moreira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição M10521 de 2º Ciclo em Psicologia Clínica e da Saúde da Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridade da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, e que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assim assumo na íntegra as responsabilidades de autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 05 de outubro de 2023,

(Eduarda Teixeira Moreira)

“You don’t have to see the whole staircase, just take the first step.”

Martin Luther King Jr.

Folha em branco

Agradecimentos

Agradeço a todos os que se cruzaram comigo ao longo deste percurso e que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desta fase final que culmina com a dissertação.

À Professora Fátima Simões, a minha orientadora, pela paciência e pela disponibilidade que sempre demonstrou ao longo destes meses, e aos coorientadores Professora Carla Nascimento e Professor Paulo Rodrigues, o meu obrigada por me guiarem neste longo percurso.

Aos meus pais, pois são eles que tornam isto possível e por me apoiarem sempre e em tudo. Agora sim, ESTÁ FEITA!

Às minhas irmãs que tanto me aturam (e eu a elas) e que são um pilar fundamental na minha vida.

A toda a restante família por serem, simplesmente, eles e pela preocupação que sempre demonstram comigo.

Ao “Dr.” K., que mesmo à distância, não se cansou de me transmitir energias positivas.

À minha Casa Azul [AAUBI], que apesar de ter sido um dos grandes motivos do atraso desta entrega, me proporcionou tantas e tão boas experiências e amigos que levarei para o resto da vida.

A todos os professores e amigos que estiveram presentes nesta caminhada que foi o ensino superior.

E, por fim, à UBI e à Covilhã por me terem acolhido em 2017, e por me terem feito criar ligações e memórias que jamais irei esquecer.

A todos, o meu mais sincero obrigada!

Folha em branco

Resumo

Objetivo: A presente dissertação teve como principal objetivo identificar as áreas cerebrais com funcionamento anormal e disfuncional de indivíduos com perturbação depressiva *major* (PDM), recorrendo a imagem por ressonância magnética funcional, aquando da realização de tarefas que estimulam a memória de trabalho.

Método: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura (RSL) seguindo os princípios do PRISMA para organizar e fundamentar todas as fases envolvidas ao longo do processo de uma RSL. A pesquisa, efetuada na *Web of Science* e *Scopus*, abrangeu estudos que envolvessem a avaliação da memória de trabalho em participantes com perturbação depressiva *major* através de imagem por ressonância magnética funcional. No total foram incluídos 14 artigos com datas compreendidas entre 2003 e 2021.

Resultados: Após a análise dos 14 estudos quantitativos publicados em revistas científicas, os resultados obtidos demonstram que os indivíduos com perturbação depressiva *major* revelam alterações em todos os quatro lobos do córtex cerebral, no córtex cingulado, corpo caloso, corpo estriado, tálamo e ainda no cerebelo.

Conclusão: Os lobos frontal e parietal, o corpo estriado, corpo caloso e tálamo apresentam, de uma forma geral, uma menor ativação cerebral em pacientes com PDM, durante a realização de tarefas de memória de trabalho (MT). Para tarefas verbais e não verbais de MT, o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) direito e o CPF DL esquerdo apresentam ativações opostas. Para tarefas semelhantes de MT, os lobos temporal e occipital, o córtex cingulado posterior e cerebelo não apresentam resultados consensuais entre os artigos que os referem. Os indivíduos com depressão exibem aumento de ativação cerebral no córtex cingulado anterior para tarefas verbais de MT, exceto na versão *3-back* da tarefa de *n-back*.

Palavras-chave

Revisão Sistemática de Literatura; Perturbação Depressiva *Major*; Memória de Trabalho; Ressonância Magnética Funcional.

Folha em branco

Abstract

Objective: The main objective of this dissertation was to identify the brain areas with abnormal and dysfunctional functioning in individuals with major depressive disorder (MDD), using functional magnetic resonance imaging (fMRI), when performing tasks that stimulate working memory.

Method: A systematic literature review (SLR) was carried out following the principles of PRISMA to organize and substantiate all the phases involved throughout the process of an SLR. The search, carried out on Web of Science and Scopus, covered studies involving the assessment of working memory in participants with major depressive disorder using functional magnetic resonance imaging. A total of 14 articles with dates between 2003 and 2021 were included.

Results: After analyzing the 14 quantitative studies published in scientific journals, the results obtained show that individuals with major depressive disorder manifest alterations in all four lobes of the cerebral cortex, in the cingulate cortex, corpus callosum, corpus striatum, thalamus and also in the cerebellum.

Conclusion: The frontal and parietal lobes, the corpus striatum, corpus callosum and thalamus generally show less brain activation in MDD patients when performing working memory (WM) tasks. For verbal and non-verbal WM tasks, the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the left DLPFC show opposite activations. For similar WM tasks, the temporal and occipital lobes, the posterior cingulate cortex and the cerebellum do not show consensual results among the articles that refer to them. Individuals with depression show increased brain activation in the anterior cingulate cortex for verbal WM tasks, except in the 3-back version of the n-back task.

Keywords

Systematic Literature Review, Major Depressive Disorder, Working Memory, Functional Magnetic Resonance Imaging.

Folha em branco

Índice

Introdução Geral	1
Capítulo 1 – Efeito da depressão na memória de trabalho: Uma revisão sistemática da literatura.....	2
INTRODUÇÃO	2
Perturbação Depressiva <i>Major</i>	2
Memória de Trabalho	3
Relação entre perturbação depressiva <i>major</i> e memória de trabalho	5
Imagem por Ressonância Magnética Funcional: Análise da relação entre a MT e a PDM.....	6
METODOLOGIA	9
Questão de Investigação	9
Critérios de Inclusão e de Exclusão	10
Localização dos Estudos	10
Seleção dos Estudos.....	11
Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	12
Extração de Dados	14
RESULTADOS	24
Características dos Estudos Incluídos.....	24
Evidências do efeito da PDM na MT com recurso a uma <i>RMf</i>	24
DISCUSSÃO.....	27
Lobo Frontal	28
Lobo Temporal	30
Lobo Parietal	31
Lobo Occipital.....	31
Região Interior Cerebral.....	33
Tálamo	34
Cerebelo	34
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
Limitações	37
Referências Bibliográficas	38

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Modelo Multicomponencial de Memória de Trabalho

Figura 2A – Face lateral do hemisfério cerebral, do tronco encefálico e de parte da espinal medula

Figura 2B – Face medial do hemisfério cerebral, do tronco encefálico e de parte da espinal medula

Figura 3 – PRISMA Flow Diagram 2020: Seleção e Análise dos Estudos

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Formulação da questão de investigação através do método SPIDER

Tabela 2 – Frases Booleanas elaboradas para cada Base de Dados

Tabela 3 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na RSL

Tabela 4 – Extração dos dados dos artigos incluídos

Folha em branco

Lista de Acrónimos

APA	<i>American Psychiatric Association</i>
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DASS	<i>Depression, Anxiety and Stress Scale</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Eletroencefalografia
EIPf	Espectroscopia de Infravermelho Próximo Funcional
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
GC	Grupo de Controlo
JBI	Joanna Briggs Institute
MCP	Memória de Curto Prazo
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
MEG	Magnetoencefalografia
MLP	Memória de Longo Prazo
MPC	Centro Psiquiátrico Metropolitano
MT	Memória de Trabalho
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Perturbação Bipolar
PDM	Perturbação Depressiva <i>Major</i>
PCL	Potencial de Campo Local
RSL	Revisão Sistemática da Literatura
RMf	Ressonância Magnética Funcional
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPM	Mapeamento Paramétrico Estatístico
WM	<i>Working Memory</i>

Folha em branco

Introdução Geral

Os défices de memória de trabalho são características comuns em perturbações psiquiátricas (Wang et al., 2021) como é o caso da perturbação depressiva *major* (Marazziti et al., 2010). Esta perturbação é frequentemente acompanhada de graves défices em diferentes domínios cognitivos (Den Hartog et al., 2003; Millan et al., 2012; Perini et al., 2019). Com efeito, a depressão pode afetar a capacidade de pensamento, a concentração, a tomada de decisão, a formulação de ideias, o raciocínio e a memória (Marazziti et al., 2010).

Neste sentido, existem vários estudos que sustentam que pacientes diagnosticados com PDM apresentam desempenho inferior quando comparados com grupos de controlo constituídos por pessoas saudáveis. Elderkin-Thompson et al. (2003) demonstraram que os pacientes com depressão *major* apresentam défices pronunciados nos recursos verbais e na manutenção de um conjunto de respostas e ainda uma capacidade prejudicada na mobilização dos recursos da memória de trabalho para realizar tarefas verbais e não-verbais. Pacientes depressivos também apresentam desempenho prejudicado nos domínios de inibição de resposta e pesquisa na memória de trabalho, quer na componente verbal (Den Hartog et al., 2003) como na componente espacial (Li et al., 2018; Du et al., 2021).

Tendo em conta que a memória de trabalho é uma das funções cognitivas básicas, o comprometimento da mesma pode prejudicar o desempenho da cognição superior e desencadear baixa satisfação com a vida nos indivíduos (He et al., 2022). Em alguns casos, a perda da função mental superior domina o quadro clínico e tem um impacto significativo no funcionamento geral do indivíduo (Perini et al., 2019).

Ao longo dos últimos anos, a memória de trabalho tem vindo a ser estudada através de vários métodos de neuroimagem como: ressonância magnética funcional (*RMf*), magnetoencefalografia/eletroencefalografia (MEG/EEG), potencial de campo local (PCL) e espectroscopia de infravermelho próximo funcional (EIPf) (Li et al., 2022). Esta revisão sistemática de literatura foca-se apenas na imagem por ressonância magnética funcional, pois, apesar de vários estudos terem utilizado recentemente esta técnica de imagem para estudar a ativação cerebral associada à MT em pacientes com PDM, os resultados têm-se revelado inconsistentes (Pu et al., 2011). A imagem por *RMf* pode analisar o cérebro a partir da divisão da imagem em função de regiões autorrelacionadas (Li et al., 2021) sendo possível comparar a ativação cerebral em pacientes diagnosticados com PDM e em indivíduos com outras características, enquanto estes realizam tarefas de memória de trabalho (Simeonova et al., 2022).

Tanto quanto é do nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática a investigar a utilização da ressonância magnética funcional durante o desempenho em tarefas de memória de trabalho em indivíduos com perturbação depressiva *major*.

A presente investigação é realizada no âmbito da Dissertação de Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde da Faculdade de Ciências Sociais e Humanas da Universidade da Beira Interior e constitui uma revisão sistemática da literatura que procura entender a relação entre depressão e memória de trabalho em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, através da análise da função cerebral. A RSL assenta numa metodologia qualitativa e é um procedimento científico de investigação com métodos previamente definidos, de forma a identificar todos os documentos relevantes relativamente a uma questão de investigação, avaliar a qualidade dos mesmos e, posteriormente, extrair os dados e sintetizar os resultados (Donato & Donato, 2019).

Capítulo 1 – Efeito da depressão na memória de trabalho: Uma revisão sistemática da literatura

INTRODUÇÃO

Perturbação Depressiva *Major*

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2022), a depressão é uma perturbação mental caracterizada por tristeza persistente e ausência de interesse e prazer em atividades que eram consideradas agradáveis ou gratificantes. Para além destes sintomas, a depressão apresenta outros como: alterações no apetite, fadiga, alterações nos padrões de sono, dificuldades de concentração, dificuldades em tomar decisões, ideação ou pensamentos suicidas, sentimentos de inutilidade, desvalorização e desespero (Serviço Nacional de Saúde [SNS], 2022).

Para o diagnóstico de depressão devem estar presentes cinco ou mais dos sintomas supramencionados, incluindo, necessariamente, o humor deprimido e/ou a perda de prazer e interesse, durante um período de duas semanas consecutivas (American Psychiatric Association [APA], 2014). Para além disto, os sintomas: devem causar mal-estar clinicamente significativo ou défice social, ocupacional ou noutra área importante do funcionamento; não devem ser atribuídos a efeitos fisiológicos resultantes de alguma substância ou outra condição médica; não devem ser melhor explicados por outra perturbação; e não deve ter existido nenhum episódio maníaco ou hipomaníaco (APA, 2014).

Neste contexto, os fatores de risco e prognóstico associados à depressão são: (1) temperamentais, sendo que níveis elevados de neuroticismo parecem tornar os indivíduos mais suscetíveis a desenvolver episódios depressivos em resposta a situações de stresse; (2) ambientais, como experiências adversas na infância; (3) genéticos e fisiológicos, sendo que familiares em primeiro grau de indivíduos com depressão têm um risco 2 a 4 vezes mais elevado de desenvolver esta perturbação comparativamente à população geral; e (4) modificadores de

curso, como por exemplo a existência de doenças prevalentes como diabetes, obesidade mórbida, doença cardiovascular e perturbações não relacionadas com o humor (APA, 2014).

A terapêutica da depressão envolve uma abordagem multidimensional em áreas como a alteração de estilos de vida, psicofarmacologia, psicoterapia e métodos de neuromodulação, sendo, de um modo geral, eficaz na consecução da remissão da sintomatologia (Bastos et al., 2014). O prognóstico desta perturbação mental depende de vários fatores que incluem desde stressores psicossociais a comorbilidades médicas crónicas e/ou psiquiátricas (Bastos et al., 2014). Globalmente, estima-se que a depressão afete 5% dos adultos sendo, por isso, considerada uma perturbação mental comum (OMS, 2022). Esta é uma perturbação psiquiátrica com elevada morbidade, incapacidade e mortalidade (Zhao et al., 2020), pelo que é necessário um maior entendimento sobre a sua etiopatogenia, desenvolvimento de novas e mais eficazes terapêuticas, identificação de um maior perfil de efeitos adversos e uma relação custo-benefício mais favorável (Bastos et al., 2014).

A depressão é caracterizada por incapacidades que debilitam os indivíduos nos domínios emocional, cognitivo e social (Xu et al., 2022). Tal como supramencionado, a PDM é muitas vezes acompanhada de graves défices em diferentes domínios cognitivos (Den Hartog et al., 2003; Millan et al., 2012; Perini et al., 2019) como é o caso da memória de trabalho (Marazziti et al., 2010).

Memória de Trabalho

Nos últimos anos, vários modelos de memória de trabalho têm vindo a ser utilizados em diversificadas áreas. Este tipo de memória diz respeito ao sistema que se supõe ser necessário para manter a informação na mente quando se executam tarefas cognitivas mais complexas como, por exemplo, raciocínio, compreensão e aprendizagem (Baddeley, 2010), ou seja, a memória de trabalho apresenta limitações, nomeadamente na quantidade de informação e tempo de permanência da mesma. Esta informação pode apenas ser temporariamente mantida num estado acessível, o que é fundamental ter em conta quando se solicita a realização de várias tarefas cognitivas (Cowan, 2017; Adams et al., 2018). A título de exemplo, e para se perceber um pouco melhor o funcionamento da MT, se uma professora diz à turma que a Terra é o terceiro planeta a partir do sol e, posteriormente, pede a um aluno para lhe indicar o planeta Terra num mapa do sistema solar fixado na parede da sala de aula, a criança deve lembrar-se do que a professora referiu sobre a localização do planeta Terra enquanto processa a segunda parte do pedido (indicar no mapa o planeta) (Adams et al., 2018).

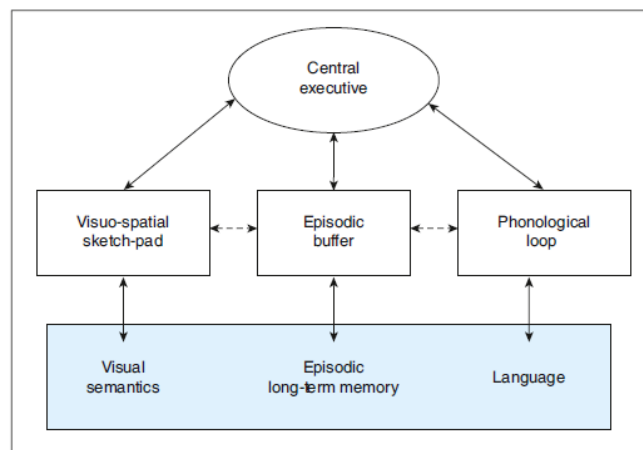
As diferentes teorias sobre a MT nem sempre podem ser diretamente comparadas porque, embora possuam o mesmo nome, baseiam-se em conceções diferentes (Adams et al., 2018). O termo “memória de trabalho” evoluiu da memória de curto prazo (MCP), que diz respeito ao armazenamento temporário de informação breve durante curtos períodos. A designação e memória de curto prazo aparece, pela primeira vez, em 1960 no livro “*Plans and*

the Structure of Behaviour” de Miller, Galanter e Pribram, tendo sido utilizada, mais tarde, em 1968, por Atkinson e Shiffrin na criação do modelo modal de memória. Fruto da análise de resultados inexplicáveis a partir do modelo modal, Baddeley e Hitch (1974) apresentaram um modelo mais dinâmico de memória, o modelo multicomponencial de memória de trabalho (Baddeley, 2010).

São diversas as formas pelas quais o armazenamento temporário de informação pode ser realizado dentro de um sistema cognitivo (Repovš & Baddeley, 2006). A principal referência para o estudo da memória de trabalho dentro da psicologia cognitiva é o modelo de Baddeley e Hitch (1974) denominado por Modelo Multicomponencial da Memória de Trabalho (Slana & Repovš, 2020). Este modelo surgiu em 1974, mas à medida que a investigação foi sendo desenvolvida e como os resultados nem sempre eram explicáveis pelo modelo proposto nessa data, em 2000, Baddeley acrescenta aos três componentes funcionais iniciais da memória de trabalho: (executivo central, *loop* fonológico, esboço visuoespacial) o *buffer* episódico (figura 1) (Repovš & Baddeley, 2006).

Figura 1

Modelo Multicomponente de Memória de Trabalho¹



O modelo considera a memória de trabalho como um sistema separado, no entanto fortemente integrado com a memória de longo prazo (MLP), uma vez que a memória de trabalho envolve a ativação de várias áreas cerebrais que, por sua vez, envolvem a MLP (Baddeley, 2012). Este modelo assume um controlador atencional, o executivo central, que possui a capacidade de recuperar informação, refletir sobre a mesma e, caso seja necessário, manipulá-la e modificá-la (Baddeley, 2000). O executivo central é auxiliado por dois sistemas subsidiários: o *loop* fonológico e o esboço visuoespacial, e presume-se que seja este sistema a controlar também o *buffer* episódico (Baddeley, 2000). A função do executivo central é coordenar e integrar a operação dos três componentes “escravos” para atingir um objetivo num determinado instante (Funahashi, 2017).

¹ (Baddeley, 2010)

O *loop* fonológico armazena informação baseada na linguagem e é adequado para a retenção de informação sequencial, como por exemplo quando se pretende que uma sequência de itens seja repetida imediatamente pela ordem apresentada (Baddeley, 2000). O esboço visuoespacial armazena e é capaz de manipular informação visual e espacial (Baddeley, 2000; Repovš & Baddeley, 2006) o que é crucial para a realização de determinadas tarefas cognitivas (Repovš & Baddeley, 2006). Estes sistemas subsidiários de armazenamento combinam informações de entrada sensorial e do executivo central, sendo que um traço de memória no armazenamento fonológico pode resultar numa entrada auditiva direta ou da articulação subvocal de um item apresentado visualmente (Baddeley, 2000).

Por último, o *buffer* episódico, componente adicionado ao modelo em 2000, possui uma capacidade limitada e é um sistema que armazena temporariamente informação de diversas fontes (Baddeley, 2000; Repovš & Baddeley, 2006). Este componente é denominado “*buffer*” por ser um intermediário entre subsistemas com diferentes códigos, e “episódico” por manter a informação desses subsistemas integrada, incluindo outros componentes da MT e MLP, formando estruturas complexas coerentes, designadas por cenas ou episódios (Repovš & Baddeley, 2006).

Relação entre perturbação depressiva *major* e memória de trabalho

Tal como foi sendo referido, a depressão é caracterizada por incapacidades que debilitam os indivíduos nos domínios emocional, cognitivo e social (Xu et al., 2022), sendo muitas vezes acompanhada de graves défices na memória de trabalho (Marazziti et al., 2010).

Um estudo realizado por Rose e Ebmeier (2006), com participantes com idades compreendidas entre os 21 e os 43 anos, obteve resultados indicativos de défices de memória de trabalho (em vários níveis de carga cognitiva da tarefa de *n-back*) em pacientes com PDM, que podem resultar de disfunção no executivo central e/ou em qualquer um dos sistemas “escravos”. A manipulação do nível de carga cognitiva na tarefa de memória de trabalho não obteve efeitos diferenciais no desempenho dos pacientes, o que sugere que a magnitude da carga cognitiva não foi necessariamente a causa primordial do défice de MT, e que este pode ser resultado de algum outro fator que contribuiu para o desempenho (Rose & Ebmeier, 2006).

Um outro estudo desenvolvido por Den Hartog et al. (2003) neste âmbito, contou com a participação de 93 indivíduos com idades compreendidas entre os 27 e os 55 anos (pacientes com PDM não se encontravam medicados), e concluiu que os pacientes depressivos apresentam desempenho prejudicado em subtarefas de inibição de resposta, pesquisa de memória de trabalho e em subtarefas de memória verbal quando comparados com os dois grupos de controlo (Den Hartog et al., 2003). Concluiu ainda que esses défices cognitivos podem ser atribuídos especificamente à perturbação depressiva *major* e não podem ser totalmente atribuídos a fatores físicos mais gerais relacionados à doença como stresse, e má disposição (Den Hartog et al., 2003).

Segundo Du et al. (2021), 53 pacientes diagnosticados com PDM, não medicados, demonstraram também pior desempenho nos exercícios de memória de trabalho espacial quando comparados a um grupo de controlo com indivíduos saudáveis. Neste estudo participaram 136 pessoas com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos de idade (Du et al., 2021).

O trabalho desenvolvido por Li et al. (2018) teve como objetivo examinar a codificação da memória de trabalho, a capacidade de recuperação em pacientes com perturbação depressiva *major* (não medicados) e determinar se um efeito de memória congruente com o humor está presente. Os participantes deste estudo tinham idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos (Li et al., 2018). No sentido de irem de encontro ao objetivo deste trabalho, foram utilizadas imagens emocionais para testar a MT não espacial e, simultaneamente, analisar os efeitos dos tipos de imagens emocionais na MT (Li et al., 2018). Estes autores concluíram que: a função de codificação e manutenção do objeto na MT em pacientes com PDM é normal, mas que a função de recuperação de memória está prejudicada; e ainda que existe um comprometimento espacial da memória de trabalho e humor negativo em pacientes com depressão (Li et al., 2018).

O comprometimento da MT, uma das funções cognitivas básicas, pode prejudicar o desempenho da cognição superior e levar o indivíduo a uma baixa satisfação com a vida (He et al., 2022). Em alguns casos, a perda da função mental superior domina o quadro clínico e tem um impacto significativo no funcionamento geral do indivíduo (Perini et al., 2019).

Imagem por Ressonância Magnética Funcional: Análise da relação entre a MT e a PDM

A ressonância magnética funcional é uma ferramenta de neuroimagem (Chen & Glover, 2015) que se baseia num contraste que depende do nível de oxigénio no sangue e é uma técnica que mede, de forma não invasiva, a atividade do cérebro humano num determinado momento (Sun et al., 2021). Quando existe um aumento de atividade neural e glial numa determinada zona cerebral, aumenta, simultaneamente, o consumo de oxigénio e a entrega de hemoglobina oxigenada e, por sua vez, também o fluxo sanguíneo cerebral para aquela região (Chen & Glover, 2015).

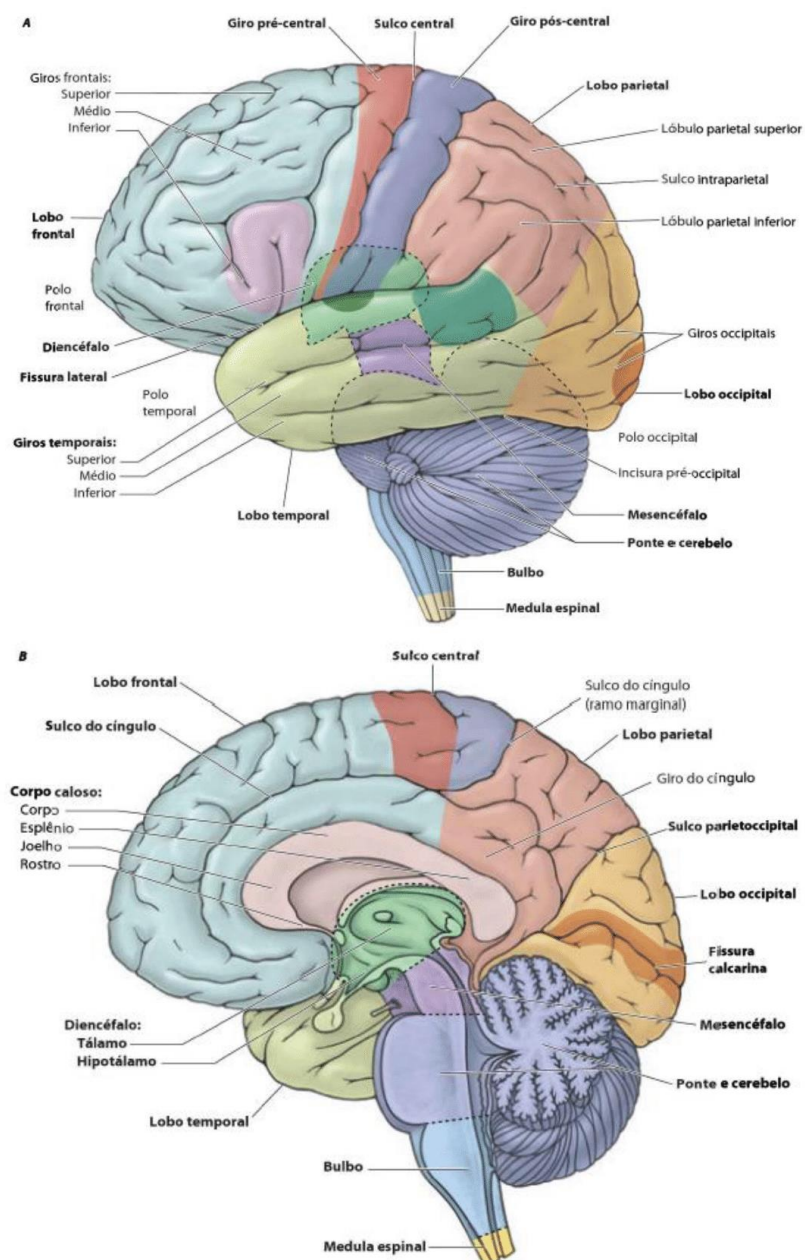
Para se perceber um pouco melhor a localização das diferentes zonas cerebrais que serão evidenciadas pelos artigos incluídos nesta revisão, importa referir que o encéfalo está dividido em cérebro, cerebelo e tronco encefálico (Machado, 2000). O cérebro subdivide-se em telencéfalo e diencefalo: o telencéfalo compreende os dois hemisférios cerebrais que são separados pela fissura longitudinal do cérebro designada por corpo caloso; e o diencefalo compreende o tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo (Machado, 2000). Já o cerebelo contém vários lóbulos e fissuras na sua composição (Machado, 2000).

A superfície do cérebro apresenta depressões denominadas por sulcos, que ajudam a delimitar os lobos cerebrais, sendo que, em cada hemisfério cerebral, os dois sulcos mais importantes são o sulco lateral e o sulco central (ladeado pelo giro pré-central e pelo giro pós-central) (Machado, 2000). Existem cinco lobos cerebrais: lobo frontal, lobo temporal, lobo parietal, lobo occipital e lobo insular (situado no sulco lateral e que ao contrário dos restantes não possui relação imediata com os ossos do crânio) (Machado, 2000). A figura 2 indica a localização geográfica de algumas áreas cerebrais referidas nos artigos analisados.

Figura 2

A – Face lateral do hemisfério cerebral, do tronco encefálico e de parte da espinal medula²

B – Face medial do hemisfério cerebral, do tronco encefálico e de parte da espinal medula²



² (Martin, 2013)

Deste modo, com recurso a imagem por *RMf* é possível visualizar mudanças no tecido cerebral que são causadas por alterações no metabolismo neural (Chen & Glover, 2015). Estas alterações podem ser causadas, por exemplo, da realização de perguntas ao sujeito para executar uma tarefa projetada com o objetivo de atingir um processo cognitivo específico ou, por outro lado, podem ocorrer de forma espontânea, enquanto o sujeito está a descansar, ou seja, durante a ausência de pensamento consciente (Chen & Glover, 2015).

Existem estudos realizados com ressonâncias magnéticas funcionais que identificaram que regiões cerebrais se relacionam com várias funções, desde a percepção básica até a cognição de alta ordem (Sun et al., 2021). As ressonâncias magnéticas funcionais são, muitas vezes, utilizadas enquanto se realizam tarefas que estimulam a memória de trabalho, como é o caso da tarefa de *n-back* (Simeonova et al., 2022) e do paradigma de dupla tarefa que é frequentemente utilizado para examinar as funções do sistema executivo central da MT (Baddeley, 1996).

Um estudo realizado por Saylik et al. (2022) que pretendia analisar a ativação cerebral que decorre das funções executivas: atualização, manipulação, inibição e dupla-tarefa (funções que se supõem estar associadas ao sistema executivo central da memória de trabalho) concluiu que existem regiões cerebrais que foram comumente ativadas pelas quatro funções, e outras que foram ativadas apenas por algumas. As áreas que foram ativadas pelas quatro funções executivas localizam-se: no córtex frontal lateral esquerdo (nomeadamente giro frontal médio e giro frontal superior); córtex frontal medial; e córtex parietal (lóbulo parietal superior e lóbulo parietal inferior) (Saylik et al., 2022). Também se registaram áreas ativadas por apenas duas ou três funções: áreas frontoparietais (giro frontal superior, lóbulo parietal inferior direito e pré-cúneo esquerdo); regiões subcorticais (tálamo bilateral) (Saylik et al., 2022). Por último, houve também registo de ativação cerebral em zonas não comuns entre as funções, mais especificamente: giro frontal médio bilateral e giro supramarginal esquerdo (ativados apenas na tarefa de atualização); giro frontal inferior esquerdo (ativado apenas na tarefa de inibição); e giro pós-central esquerdo (ativado apenas na dupla-tarefa) (Saylik et al., 2022).

Szameitat et al. (2016) também investigaram a atividade cerebral entre indivíduos com alto e baixo nível de neuroticismo através do paradigma de dupla tarefa. Estes investigadores depreenderam que os sujeitos com baixo nível de neuroticismo apresentaram atividade cerebral: no córtex pré-frontal medial (giro frontal medial superior e córtex cingulado anterior); e córtex pré-frontal lateral (giro frontal médio, giro/sulco frontal inferior e giro/sulco frontal superior) (Szameitat et al., 2016).

A memória de trabalho é mediada por uma rede de conjuntos neuronais que estão interconectados entre si de forma recíproca no córtex pré-frontal e noutros de associação unimodal (Pelosi et al., 2000). O córtex pré-frontal é fundamental nas tarefas de MT (Pelosi et al., 2000), desempenhando um papel de conexão que coordena os aspetos multimodais da memória de trabalho (Mesulam, 1998).

No que concerne à PDM, existem cada vez mais evidências que revelam que a mesma está intimamente relacionada à estrutura do cérebro e a alterações funcionais, sendo que existe uma variedade de técnicas de neuroimagem (como *RMf* e Espetroscopia de Infravermelho Próximo) e técnicas neuro-eletrofisiológicas (EEG e Potencial Relacionado a Eventos) que revelam alterações da plasticidade cerebral na depressão (Zhao et al., 2020).

Os efeitos da depressão na plasticidade neural são processos fisiopatológicos complexos, que envolvem múltiplas regiões cerebrais como hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala (Liu et al., 2017). Zhao et al. (2020) também evidenciaram que pacientes com PDM apresentam alterações na estrutura do hipocampo e lobo frontal, e ainda no lobo temporal e cerebelo.

Werner et al. (2009) também investigaram as regiões cerebrais relacionadas à memória em pacientes com PDM através de uma tarefa de codificação de memória em 11 pacientes jovens com depressão e com recurso a uma *RMf*. Comparativamente a indivíduos saudáveis, este estudo revelou que os pacientes com depressão apresentaram um aumento da atividade do giro para-hipocampal e uma diminuição da atividade do córtex pré-frontal e do lobo parietal, indicando que a depressão está associada a alterações na função cerebral relacionada à memória (Werner et al., 2009).

Simeonova et al. (2022) utilizaram o teste Stroop das cores e palavras combinado com uma tarefa de *n-back* em pacientes com PDM (medicados), comparando-os com participantes saudáveis (todos os participantes tinham idades compreendidas entre os 23 e os 51 anos). Na tarefa de *n-back*, os participantes eram instruídos a pressionar um botão para a condição de palavra e para a condição de cor (dependendo da carga cognitiva da tarefa) (Simeonova et al., 2022). A ressonância magnética funcional registou uma hipoativação no giro lingual e giro fusiforme nos pacientes com PDM, para a condição das palavras, e uma hiperativação para a condição das cores, comparativamente aos participantes saudáveis (Simeonova et al., 2022).

METODOLOGIA

Questão de Investigação

Com o intuito de formular uma questão de investigação com foco no que se pretende abordar e de modo a aumentar a eficiência da revisão, foi utilizado o método SPIDER que divide a questão de investigação em: amostra, fenómeno de interesse, *design* (tipo de estudos), avaliação e tipo de pesquisa (Donato & Donato, 2019) (tabela 1).

Tabela 1

Formulação da questão de investigação através do método SPIDER

S – Sample	Pacientes com mais de 18 anos diagnosticados com PDM
-------------------	--

PI – Phenomen of Interest	Relação entre depressão e memória de trabalho através de imagem por ressonância magnética funcional
D – Design	Estudos experimentais, quasi-experimentais e transversais
E – Evaluation	Fatores associados à PDM e à MT
R – Research Type	Estudos quantitativos

Posto isto, a questão de investigação que conduziu este estudo foi: Qual a relação entre depressão e memória de trabalho em adultos com perturbação depressiva *major*, através da análise de imagem por ressonância magnética funcional?

Critérios de Inclusão e de Exclusão

Para esta revisão sistemática de literatura foram selecionados critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão são: estudos que incluam participantes maiores de 18 anos com PDM; estudos quantitativos; estudos que abordem perturbação depressiva *major* e memória de trabalho avaliada através de ressonância magnética funcional; idioma de língua portuguesa, inglesa e espanhola; estudos publicados e disponibilizados em formato digital; estudos quasi-experimentais, experimentais e transversais; estudos publicados em revistas indexadas (nomeadamente *Scopus* e *Web Of Science*); e data de publicação até ao dia 30 de novembro de 2022. Por outro lado, os critérios de exclusão definidos são: participantes menores de idade; estudos qualitativos; estudos que não abordem a PDM e MT; idiomas que não sejam de língua portuguesa, inglesa e espanhola; dissertações, teses, livros ou capítulos de livros disponíveis em bases de dados em formato digital; documentos em formato papel; estudos publicados depois de 30 de novembro de 2022.

Localização dos Estudos

A pesquisa deste trabalho foi efetuada em duas bases de dados nomeadamente a *Scopus* e a *Web of Science*, que possuem pesquisas relevantes e fornecem acesso a dados, métricas e ferramentas analíticas confiáveis. Os termos utilizados para pesquisar a memória de trabalho foram: “*Working Memory*” e “*WM*”; por sua vez, os termos utilizados para pesquisar a depressão foram: “*Depression*”, “*Major Depressive Disorder*” e “*MDD*”; e, por fim, os termos utilizados na pesquisa da imagem por ressonância magnética funcional foram: “*Functional Magnetic Resonance Imaging*” e “*fMRI*”. De forma a colmatar abreviações ou palavras com terminações diferentes, utilizou-se um operador adicional (*) e, para as pesquisas com termos compostos utilizou-se o operador (“”). Subsequentemente foram realizadas várias pesquisas através da ligação dos termos referidos anteriormente com os operadores booleanos “*AND*” e “*OR*”. O operador “*AND*” é aplicado como um símbolo de adição onde os resultados devem conter um termo e o outro. Em contrapartida, no operador “*OR*” os resultados devem conter um termo ou o outro. Posto isto, foi elaborada uma frase booleana para cada uma das bases de dados referidas anteriormente (tabela 2).

Tabela 2

Frases Booleanas elaboradas para cada Base de Dados

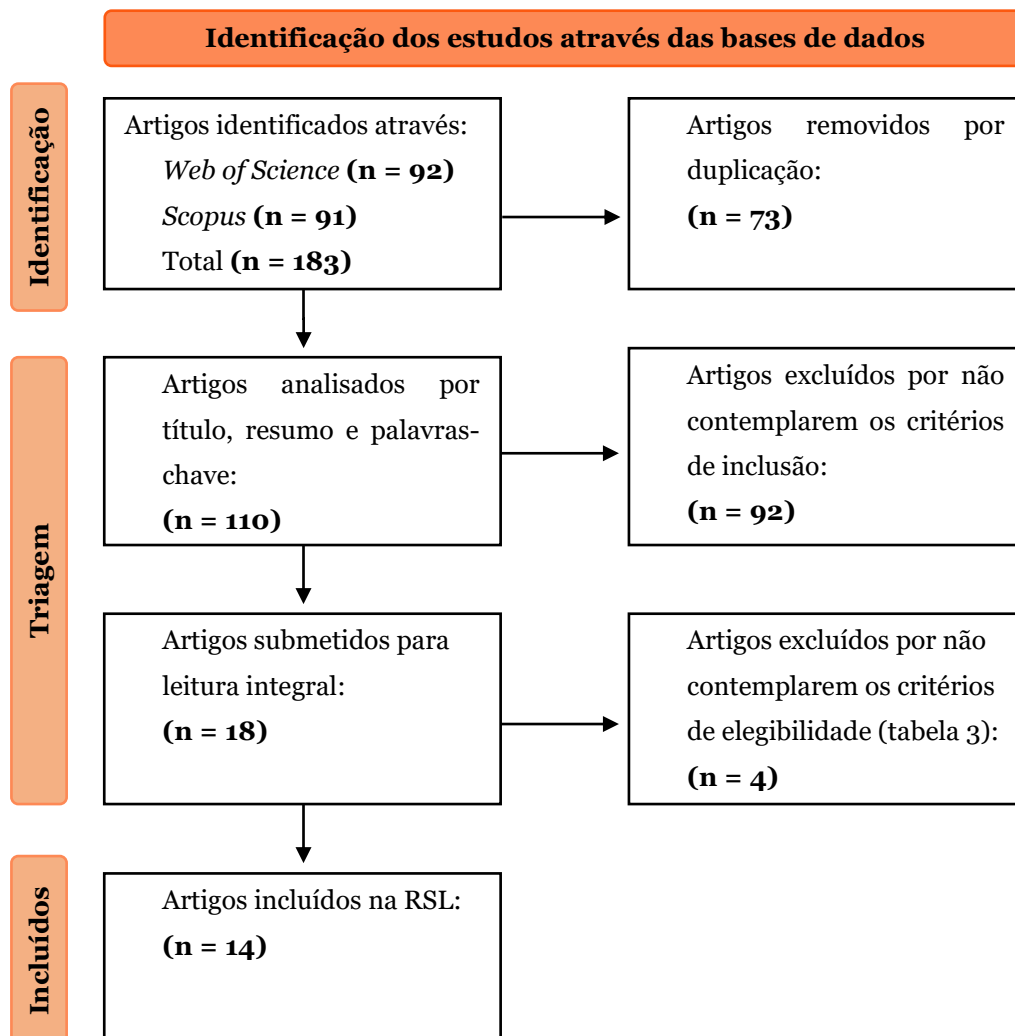
Base de Dados	Frases Booleanas
Web of Science	(TI=(WM) OR TI=("Working Memory")) AND (TS=(Depression) OR TS=(MDD) OR TS=("Major Depressive Disorder") OR TS=(Depress*)) AND (TS=("Functional magnetic resonance imaging") OR TS=(fMRI))
Scopus	(TITLE(WM) OR TITLE("Working Memory")) AND (TITLE-ABS-KEY(Depression) OR TITLE-ABS-KEY(MDD) OR TITLE-ABS-KEY("Major Depressive Disorder") OR TITLE-ABS-KEY(Depress*)) AND (TITLE-ABS-KEY("Functional magnetic resonance imaging") OR TITLE-ABS-KEY(fMRI))

Seleção dos Estudos

Procedeu-se à submissão das frases booleanas nas respetivas bases de dados e ao registo dos resultados das pesquisas efetuadas através do diagrama PRISMA (figura 1).

Figura 3

PRISMA Flow na versão Diagram 2020: Seleção e Análise dos Estudos



Das pesquisas efetuadas, foram encontrados 183 artigos (92 na *Web of Science* e 91 na *Scopus*) que foram inseridos na plataforma online “*End Note*”. Através da ferramenta “*find duplicates*” desta plataforma, foram excluídos 73 artigos que se encontravam em duplicado. Os restantes 110 documentos foram analisados através do título, resumo e palavras-chave, sendo que destes, 92 foram excluídos por não contemplarem os critérios de inclusão previamente definidos. Posteriormente, foram submetidos para leitura integral 18 artigos e destes, 4 foram excluídos: um deles por não abordar a perturbação depressiva *major*; e três por não abordarem a ressonância magnética funcional (anexo I). Deste modo, foram contemplados nesta RSL um total de 14 artigos.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A qualidade metodológica dos 14 estudos quantitativos incluídos nesta RSL foi avaliada através do *Appraisal Checklist Instrument* de Joanna Briggs Institute: *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* (JBI, 2020) (anexo II). Segundo o Joanna Briggs Institute (2020) a pontuação de cada estudo baseia-se numa proporção pré-determinada de todos os critérios. O instrumento é composto por 8 itens, as respostas são opcionais (“sim”, “não”, “não é claro” ou “não se aplica”) e a pontuação varia entre 0 e 8. Cada item deste instrumento equivale a 1 ponto, caso a resposta do mesmo seja afirmativa (JBI, 2020). A qualidade metodológica de cada estudo pode ser definida como baixa, se a pontuação for entre 0 e 2, moderada, caso a pontuação seja entre 3 e 5, ou alta, se a pontuação ficar entre 6 e 8 (JBI, 2020).

Tal como é possível analisar na tabela 3, todos os 14 artigos incluídos nesta revisão sistemática de literatura apresentaram uma pontuação que se enquadra numa qualidade metodológica alta.

Tabela 3

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na RSL

Artigo	Título	Autores	Ano	Pontuação da Qualidade Metodológica
A1	<i>Working memory and prefrontal cortex dysfunction: Specificity to schizophrenia compared with major depression</i>	Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansk, J. G. & Snyder, A. Z.	2003	6 pontos
A2	<i>Impaired Working Memory in Geriatric Depression: An fMRI Study</i>	Dumas, J. A. & Newhouse, P. A.	2015	6 pontos
A4	<i>Aberrant brain activation during a working memory task in psychotic major depression</i>	Garrett, A., Kelly, R., Gomez, R., Keller, J., Schatzberg, A. F. & Reiss, A. L.	2011	7 pontos
A5	<i>Aberrant working memory</i>	Gärtner, M., Ghisu, M.	2018	8 pontos

	<i>processing in major depression: evidence from multivoxel pattern classification</i>	E., Scheidegger, M., Bönke, L., Fan, Y., Stippl, A., Herrera-Melendez, A. L., Metz, S., Winnebeck, E., Fissler, M., Henning, A., Bajbouj, M., Borgwardt, K., Barnhofer, T. & Grimm, S.		
A6	<i>Decreased response to positive facial affect in a depressed cohort in the dorsal striatum during a working memory task – A preliminar fMRI study</i>	Goodin, P., Lamp, G., Hughes, M. E., Rossell, S. L. & Ciorciari, J.	2019	7 pontos
A7	<i>Alterations in visual cortical activation and connectivity with prefrontal cortex during working memory updating in major depressive disorder</i>	Le, T. M., Borghi, J. A., Kujawa, A. J., Klein, D. N. & Leung, H.	2017	6 pontos
A9	<i>Childhood maltreatment was correlated with the decreased cortical function in depressed patients under social stress in a working memory task: a pilot study</i>	Ma, M., Zhang, X., Zhang, Y., Su, Y., Yan, H., Tan, H., Zhang, D. & Yue, W.	2021	7 pontos
A10	<i>Prefrontal cortical activation during working memory task anticipation contributes to discrimination between bipolar and unipolar depression</i>	Manelis, A., Iyengar, S., Swartz, H. A. & Philips, M. L.	2020	7 pontos
A11	<i>Neuroanatomy of verbal working memory as a diagnostic biomarker for depression</i>	Marquand, A. F., Mourão-Miranda, J., Brammer, M. J., Cleare, A. J. & Fu, C. H. Y.	2008	6 pontos
A12	<i>Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder</i>	Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., Sanches, M., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J. L., Fox, P. T., Gao, J-H. & Soares, J. C.	2007	7 pontos
A14	<i>Effects of antidepressant therapy on neural componentes of verbal working memory in</i>	Sankar, A., Adams, T. M., Costafreda, S. G., Marangell, L. B. & Fu, C. H. Y.	2018	7 pontos

<i>depression</i>						
A16	<i>Working-memory reveals hyperactivation in euthymic major depression</i>	<i>fMRI cingulate</i>	Schoning, S., Zwitserslood, P., Engelien, A., Behnken, A., Kugel, H., Schiffbauer, H., Lipina, K., Pachur, C., Kersting, A., Dannlowski, U., Baune, B. T., Zwanzger, P., Reker, T., Heindel, W., Arolt, V. & Konrad, C.	2009		7 pontos
A17	<i>Aberrant connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing</i>	<i>functional</i>	Vasic, N., Walter, H., Sambataro, F. & Wolf, R. C.	2009		7 pontos
A18	<i>A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy</i>	<i>functional resonance</i>	Walsh, N. D., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Kim, K., Suckling, J., Mitterschiffthaler, M. T., Cleare, A. J., Pich, E. M., Mehta, M. A. & Fu, C. H. Y.	2007		7 pontos

Extração de Dados

O processo de extração de dados teve em consideração os objetivos e os critérios de inclusão da presente revisão sistemática de literatura. Deste modo, e tendo por base os instrumentos propostos pelo Manual de Joanna Briggs Institute Reviewers (2014), foi adaptada uma tabela que garante a reprodutibilidade desta RSL e que inclui a informação mais relevante dos artigos submetidos para leitura integral da mesma. Assim, são apresentados, de forma resumida, os aspetos mais importantes de cada um dos artigos analisados, nomeadamente: autores e data; título; amostra; medicação; instrumentos de medida utilizados; e, por fim, os principais resultados (tabela 4).

Tabela 4

Extração dos dados dos artigos incluídos

Artigo	Autores e Data	Título	Amostra	Medicação dos pacientes c/ PDM	Instrumentos de Medida	Principais Resultados
A1	Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansk, J. G. & Snyder, A. Z. (2003)	<i>Working memory and prefrontal cortex dysfunction: Specificity to schizophrenia compared with major depression</i>	- 38 participantes com esquizofrenia (4 internados no Centro Psiquiátrico Metropolitano de St. Louis (MPC) (Missouri), e 34 pacientes de ambulatório (26 a 46 anos de idade); - 14 diagnosticados com perturbação depressiva <i>major</i> (todos pacientes de ambulatório no MPC) (25 a 49 anos de idade); - 49 sujeitos saudáveis (grupo de controlo (GC)) (25 a 47 anos de idade).	Dos 14 participantes, 12 não estavam medicados à data da participação e 2 estavam medicados com sertralina.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Escala para Avaliação de Sintomas Negativos; - Escala para Avaliação de Sintomas Positivos; - Escala Breve de Classificação Psiquiátrica; - Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton; - Inventário de Edinburgh; - <i>Scanner</i> Siemens VISION 1.5-T; - Versão <i>2-back</i> da tarefa de <i>n-back</i> com palavras e rostos.	- Os participantes com PDM demonstraram ativação relacionada à tarefa na maioria das regiões ativada por participantes do GC nas tarefas de MT, como foi o caso da ativação bilateral do córtex pré-frontal dorsolateral; - Em quatro regiões cerebrais, nomeadamente: tálamo direito, tálamo esquerdo, giro pré-central direito e córtex parietal direito, os participantes do GC demonstraram uma ativação significativamente maior do que os participantes com PDM tanto na versão das palavras como na versão dos rostos da tarefa de <i>n-back</i> ; - Em duas regiões, incluídas no giro temporal médio direito e no giro frontal superior direito, o GC demonstrou uma ativação significativamente maior do que o grupo da PDM apenas para a versão das palavras da tarefa de <i>n-back</i> , enquanto o grupo da PDM demonstrou uma ativação significativamente maior do que o GC para a versão dos rostos da tarefa de <i>n-back</i> .
A2	Dumas, J. A. & Newhouse, P. A. (2015)	<i>Impaired Working Memory in Geriatric Depression: An fMRI Study</i>	22 participantes recrutados da clínica de psiquiatria geriátrica em <i>Fletcher Allen Health Care</i> (Burlington, Vermont): - 11 diagnosticados com PDM (não dementes e com idades compreendidas entre os 70 e os 76 anos); - 11 (GC) saudáveis (não dementes e com idades compreendidas entre os 66 e	Dos 11 participantes diagnosticados com PDM, 4 estavam medicados com inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Destes 4 pacientes medicados, 2 também tomavam antidepressivos atípicos, e 3 tomavam benzodiazepinas.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Pacientes scaneados por uma ressonância magnética com sistema funcional e estrutural; - <i>Software</i> SPM8 (Mapeamento Paramétrico Estatístico); - Tarefa de <i>n-back</i> verbal apresentada visualmente.	No geral, os participantes com PDM tiveram uma diminuição no desempenho da tarefa de MT, comparativamente aos participantes do GC. - Verificaram-se diferenças significativas para as tarefas de <i>1-back</i> e <i>2-back</i> , sendo que os pacientes com PDM obtiveram pior performance comparativamente ao GC; - Os participantes com PDM demonstraram uma ativação diminuída no lobo frontal bilateral e no pré-cúneo, quando comparados com o GC; - Não se verificaram áreas de maior ativação em pacientes com PDM comparativamente aos participantes do GC.

os 78 anos) e sem histórico de PDM.

A4	Garrett, A., Kelly, R., Gomez, R., Keller, J., Schatzberg, A. F. & Reiss, A. L. (2011)	<i>Aberrant brain activation during a working memory task in psychotic major depression</i>	50 participantes recrutados através de clínicas psiquiátricas de ambulatório na Universidade de Stanford (Califórnia) e através de anúncios nas comunidades vizinhas: - 16 pacientes com PDM psicótica (23 a 44 anos de idade); - 15 pacientes com PDM não psicótica (27 a 52 anos de idade); - 19 participantes saudáveis (GC) (22 a 47 anos de idade).	Sem informação suficiente. Apenas refere que todos os participantes foram autorizados a continuar com a sua medicação psiquiátrica, mas foram obrigados a manter um regime de medicação estável por pelo menos 1 semana antes do estudo. Dos 15 pacientes com PDM não psicótica, 9 estavam medicados e os restantes 6 não.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton; - Escala Endogenomórfica Central de Thase; - Escala Breve de Classificação Psiquiátrica. - Tarefa de n-back com sucessões de letras; - Programa de <i>software</i> E-Prime; - <i>Scanner</i> 3-T General Electric Signa; - <i>Software</i> SPM5.	- Todos os três grupos ativaram regiões tipicamente associadas com tarefas de MT verbal, como o giro supramarginal esquerdo, giro frontal inferior esquerdo e lobo parietal inferior direito; - Para a tarefa <i>2-back</i> o tempo de resposta do grupo com PDM não psicótica foi significativamente mais lento comparativamente ao GC (p=.002); - Verificaram-se défices neurais na PDM não psicótica nos sistemas de memória do lobo temporal; - O grupo de PDM não psicótica obteve uma maior ativação occipital direita quando comparado ao GC, o que sugere que houve um maior esforço no processamento visual básico; - O grupo de PDM não psicótica mostrou uma ativação significativamente menor no córtex pré-frontal dorsolateral direito durante a tarefa de <i>2-back</i> em relação ao GC e ao grupo de PDM psicótica; - O grupo de PDM não psicótica mostrou maior ativação parahipocampal durante a tarefa <i>2-back</i> em relação ao GC; - Entre os pacientes medicados (9) e não medicados (6) do grupo de PDM não psicótica, não se registaram diferenças significativas de ativação cerebral; - Uma ativação num único grande grupo no córtex pré-frontal esquerdo foi significativamente associada com a ativação na junção temporoparietal direita durante a tarefa <i>2-back</i> (o grupo pré-frontal esquerdo incluiu 3 subpicos: córtex pré-frontal dorsolateral, giro frontal médio e giro frontal inferior).
A5	Gärtner, M., Ghisu, M. E., Scheidegger, M., Bönke, L., Fan, Y., Stippl, A.,	<i>Aberrant working memory processing in major depression: evidence from</i>	- 57 pacientes com um episódio agudo de PDM recrutados através da Unidade de Distúrbios	Apenas refere que todos os participantes foram autorizados a continuar com a sua medicação psiquiátrica,	- Entrevista clínica estruturada para DSM; - Inventário de Depressão de Beck; - Questionário de Estilo de Resposta;	- Tempos de reação significativamente mais lentos em pacientes depressivos para palavras negativas; - Maior ativação de pacientes com PDM no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo comparativamente ao GC;

	Herrera-Melendez, A. L., Metz, S., Winnebeck, E., Fissler, M., Henning, A., Bajbouj, M., Borgwardt, K., Barnhofer, T. & Grimm, S. (2018)	<i>multivoxel pattern classification</i>	Afetivos do Departamento de Psiquiatria (Zurique) (27 a 53 anos de idade); - 61 sujeitos saudáveis (GC) recrutados através da Universidade Livre de Berlim e da Universidade de Zurique (28 a 48 anos de idade).	mas foram obrigados a manter um regime de medicação estável por pelo menos 4 semanas antes do estudo.	- Versão 2-back da tarefa de n-back com estímulos positivos, negativos e neutros; - Siemens Trio 3T; - Scanner Philips Achieva 3T; - Software SPM12.	- Maior ativação de pacientes com PDM no córtex cingulado anterior dorsal comparativamente ao GC; - Ativação significativamente menor em pacientes com PDM no córtex cingulado posterior, comparativamente ao GC durante a realização das tarefas (em “descanso” a ativação era maior em pacientes com PDM); - Ativação menor em pacientes com PDM no lobo parietal inferior direito, comparativamente ao GC; - Ativação menor em pacientes com PDM no giro temporal superior esquerdo, comparativamente ao GC.
A6	Goodin, P., Lamp, G., Hughes, M. E., Rossell, S. L. & Ciorciari, J. (2019)	<i>Decreased response to positive facial affect in the dorsal striatum during a working memory task – A preliminar fMRI study</i>	27 participantes recrutados através de redes sociais, publicidade em clínicas ambulatoriais, grupos de apoio a pacientes e encaminhamento por profissionais de saúde mental; - 14 participantes saudáveis (GC) (20 a 39 anos de idade); - 13 pacientes com PDM (20 a 40 anos de idade).	Dos 13 pacientes com PDM, 9 estavam medicados: - 4 com inibidores seletivos de recaptção de serotonina; - 4 com inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina; - 1 com antipsicóticos. Não houve alterações no regime de medicação por pelo menos 6 meses antes do estudo.	- Escala de Depressão, Ansiedade e Stress 21 (DASS-21); - Versão 3-back da tarefa de n-back com rostos e padrões visuais básicos; - Siemens Tim Trio 3T; - Scanner MPRAGE de alta resolução.	- Ativação significativamente maior dos participantes do GC relativamente aos rostos felizes no corpo estriado (núcleo caudado esquerdo e direito e putâmen esquerdo), no joelho do corpo caloso e no córtex cingulado anterior direito, comparativamente aos pacientes com PDM; - Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para as condições tristes e neutras; - Correlação moderadamente positiva significativa entre a resposta no córtex cingulado anterior direito e a pontuação da escala de depressão da DASS-21 para os pacientes com PDM; - Correlação moderadamente positiva significativa entre a resposta do núcleo caudado direito e a pontuação da escala de ansiedade da DASS-21 para os pacientes com PDM.
A7	Le, T. M., Borghi, J. A., Kujawa, A. J., Klein, D. N. & Leung, H. (2017)	<i>Alterations in visual cortical activation and connectivity with prefrontal cortex during working memory updating in major depressive disorder</i>	39 participantes recrutados com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos: - 18 com PDM; - 21 participantes saudáveis (GC); Nota: dos 20 participantes com PDM, inicialmente recrutados, 9 tinham	Os participantes com PDM não se encontravam medicados ou tinham parado com a medicação 8 semanas antes da realização da RMf.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Inventário de Sintomatologia Depressiva; - Escala de Resposta Ruminativa; - Tarefa de n-back com rostos e cenas; - Sistema Siemens Trio 3 T; - Software SPM8.	- As áreas de associação visual, em indivíduos com PDM exibiram padrões de ativação regional alterados e conectividade funcional com áreas pré-frontais durante a atualização da memória de trabalho, particularmente na condição de “relembrar a cena”; - Os sintomas depressivos foram associados à manutenção de informações visuais obsoletas na memória de trabalho; - A disfunção das regiões de associação visual pode contribuir para um controlo cognitivo prejudicado do processamento de informação e para os sintomas depressivos; - As disfunções corticais visuais podem contribuir para a

			diagnósticos de comorbidade.			<p>inflexibilidade cognitiva em situações com pouco ou nenhum afeto negativo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verificou-se uma ligação anormal entre a área local para-hipocampal direita e o giro frontal médio esquerdo durante o processamento seletivo da cena no grupo com PDM; - A força da conectividade entre o giro frontal médio e a área local para-hipocampal correlacionou-se significativamente com a precisão do desempenho no GC, mas não no grupo com PDM, o que sugere uma potencial falta de conexão entre processos pré-frontais e comportamentos relevantes para tarefas na PDM; - Há um papel reduzido do córtex pré-frontal no circuito cortical fronto-visual durante a MT visual com um potencial impacto negativo no resultado comportamental; - O grupo com PDM não apresentou respostas pré-frontais semelhantes à carga de MT como no GC (o que indica atualização prejudicada, de modo que os indivíduos deprimidos podem ter mantido ambos os itens até certo ponto, mesmo depois de serem instruídos a atualizar); - O comprometimento do grupo com PDM na tarefa de MT verificou-se de forma mais vincada na condição de atualização em que era necessário remover a face irrelevante e manter o item de cena relevante; - O grupo com PDM mostrou uma ativação significativamente mais fraca na condição “relembrar cena” no sulco occipital transversal bilateral, no giro occipital médio e no lobo parietal posterior esquerdo.
A9	Ma, M., Zhang, X., Zhang, Y., Su, Y., Yan, H., Tan, H., Zhang, D. & Yue, W. (2021)	<i>Childhood maltreatment was correlated with the decreased cortical function in depressed patients under social stress in a working</i>	- 54 participantes saudáveis (GC) recrutados através de divulgação na comunidade e redes sociais (20 a 26 anos de idade): - 37 pacientes com PDM recrutados do Hospital nº6	Dos 37 pacientes com PDM: - 10 nunca tomaram medicação; - 17 tomavam inibidores seletivos da recaptção da serotonina (fluoxetina, escitalopram, sertralina);	- Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (versão 5.0); - Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; - Questionário de Trauma na	- Durante ambas as condições da MT (manutenção e manipulação) sob stress e não stress, registaram-se ativações robustas em ambos os grupos em regiões dos córtices: pré-frontal, parietal, temporal e occipital, e ainda no estriado; bem como, desativações (bem estabelecidas) durante a tarefa cognitiva em áreas do córtex pré-frontal medial e do córtex cingulado posterior; Diferenças de grupo sob a condição de manutenção de

	<i>memory task: a pilot study</i>	da Universidade de Pequim (21 a 30 anos de idade).	- 6 tomavam inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (venlafaxina, duloxetine); - 2 tomavam antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (mirtazapina); - 1 tomava inibidores da recaptção de norepinefrina dopamina (bupropiom); - 1 tomava flupentixol e melitraceno.	Infância; - Tarefa de MT de “cálculo de número” com subtarefas (manutenção vs manipulação) e níveis de stresse (não competição vs competição); - Scanner 3.0-T GE Discovery MR750; - MATLAB 2016b; - Software SPM12.	MT: - Sob a condição de stresse, os pacientes com PDM tiveram ativação reduzida no fusiforme esquerdo; - Sob a condição de não stresse, os pacientes com PDM tiveram ativação diminuída na área motora suplementar direita e no giro fusiforme esquerdo; Diferenças de grupo sob a condição de manipulação de MT: - Sob a condição de stresse, os pacientes com PDM tiveram ativação reduzida no fusiforme esquerdo e no córtex pré-frontal anterior direito; - Sob a condição de não stresse, os pacientes com PDM tiveram ativação diminuída na área motora suplementar direita e no giro fusiforme esquerdo.	
A10	Manelis, A., Iyengar, S., Swartz, H. A. & Philips, M. L. (2020)	<i>Prefrontal cortical activation during working memory task anticipation contributes to discrimination between bipolar and unipolar depression</i>	64 participantes foram recrutados na comunidade, por aconselhamento e a partir de centros médicos: - 18 com Perturbação Bipolar (PB) (24 a 27 anos de idade); - 23 com PDM (24 a 27 anos de idade); - 23 participantes saudáveis (GC) (23 a 25 anos de idade).	Dos 18 participantes com PB: - 6 tomavam um medicamento psicotrópico; - 8 tomavam dois medicamentos psicotrópicos. Dos 23 participantes com PDM: - 6 tomavam um medicamento psicotrópico; - 6 tomavam dois medicamentos psicotrópicos.	- Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; - Teste Nacional de Leitura para Adultos; - Escala de Avaliação de Mania Jovem; - Escala de Depressão de Hamilton - 25; - Questionário de Autoavaliação do Espectro de Humor; - Inventário de Ansiedade Traço-Estado; - Escala de Prazer de Snaith-Hamilton; - Tarefa de n-back com rostos; - Scanner Siemens Verio 3T com uma bobina de 32 canais.	- Comparados aos participantes com PB, os indivíduos com PDM apresentaram uma diminuição significativamente maior na ativação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo durante a antecipação de rostos medrosos na condição de 2-back; - Comparados ao GC, os indivíduos com PDM apresentaram uma diminuição marginalmente maior na ativação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo durante a antecipação de rostos medrosos na condição de 2-back; - Pacientes com PDM tiveram menor ativação no córtex pré-frontal dorsolateral quando comparados aos pacientes com PB; - Pacientes com PDM tiveram maior ativação na região paracingulada quando comparados aos pacientes com PB;
A11	Marquand, A. F., Mourão-Miranda,	<i>Neuroanatomy of verbal working</i>	40 participantes com idades compreendidas entre os 35 e	Os participantes com PDM não se encontravam	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV;	- No nível de dificuldade mais elevado (3-back), houve diferenças estatisticamente significativas da resposta clínica, associada a uma

	J., Brammer, M. J., Cleare, A. J. & Fu, C. H. Y. (2008)	<i>memory as a diagnostic biomarker for depression</i>	os 52 anos, recrutados através de anúncios na comunidade: - 20 participantes com PDM de ambulatório; - 20 participantes saudáveis (GC).	medicados ou tinham parado com a medicação 4 semanas antes do recrutamento para o estudo. No entanto, todos estavam a participar num estudo para o tratamento da depressão com fluoxetina.	- Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; - Tarefa de n-back com letras; - Sistema 1.5 T General Electric LX; - <i>Software</i> SPM5.	maior atividade no córtex cingulado anterior nos pacientes; - O padrão de atividade dos pacientes com resposta clínica mais fraca não diferiu do padrão de atividade daqueles que apresentavam boa resposta clínica.
A12	Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., Sanches, M., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J. L., Fox, P. T., Gao, J-H. & Soares, J. C. (2007)	<i>Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder</i>	- 15 participantes com PDM (22 a 45 anos de idade) recrutados através de hospitais e clínicas; - 15 participantes saudáveis (GC) (25 a 49 anos de idade) recrutados através de anúncios na comunidade. Nota: dos 15 participantes com PDM, 11 tinham diagnósticos de comorbidade. Devido a dificuldades técnicas, para dados estatísticos, apenas se contabilizam: - 9 participantes com PDM; - 10 participantes saudáveis.	Os participantes com PDM não se encontravam medicados: - 8 nunca tinham tomado medicação; - 7 não tomavam medicação há mais de 16 meses.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Escala de Depressão de Hamilton de 21 itens; - Tarefa de n-back com algarismos; - <i>Scanner</i> 2T Prestige de corpo inteiro.	- O giro frontal médio esquerdo e o giro frontal superior esquerdo (pertencentes ao córtex pré-frontal dorsolateral) tiveram uma ativação significativamente maior em pacientes com PDM, comparativamente ao GC, na versão 2-back comparativamente à 1- back; - Nos pacientes com PDM os giros frontais direito e esquerdo e o giro cingulado esquerdo foram ativados de forma significativa na versão 2-back comparativamente à 1-back, ao contrário do que se verificou no GC. - (Estes dois resultados sugerem que os pacientes com PDM apresentam uma hiperativação anormal na rede frontolímbica envolvendo o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex cingulado anterior durante a MT); - Em ambos os grupos verificou-se uma ativação significante na região cerebral frontal; - As regiões parietal, temporal e occipital foram significativamente ativadas em ambos os grupos nos três contrastes.
A14	Sankar, A., Adams, T. M., Costafreda, S. G., Marangell, L. B. & Fu, C. H. Y. (2018)	<i>Effects of antidepressant therapy on neural componentes of verbal working memory in depression</i>	- 23 pacientes com PDM (28 a 51 anos de idade); - 22 pacientes saudáveis (GC) (28 a 49 anos de idade); Todos os pacientes foram recrutados através de jornais locais.	Todos os pacientes com PDM teriam de tomar duloxetina durante 12 semanas para poderem entrar neste estudo.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; - Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton; - Tarefa de reconhecimento de Sternberg;	Para codificação: - Da semana 0 para a semana 12 registou-se uma redução significativa na ativação no giro pré-central direito e no giro temporal médio esquerdo nos participantes com PDM; - Registou-se uma tendência para a redução de ativação nas regiões frontal média direita, cingulado esquerdo, giro temporal inferior esquerdo e regiões parietais inferiores bilaterais nos participantes com PDM.

Nota: não foram excluídos pacientes que apresentaram sintomas de ansiedade.

- *Scanner* de ressonância magnética Tesla 3 GE Signa HDx;
- *Software* SPM8.

Para manutenção:

- Da semana 0 para a semana 12 registou-se uma redução significativa na ativação no giro temporal inferior esquerdo nos participantes com PDM;
- Na semana 12, houve uma redução significativa na atividade frontal inferior esquerda nos participantes com PDM no decorrer da fase de ensaio.

(A fase de manutenção pode ser um componente neural chave que contribui para os défices comumente observados na depressão *major*).

Para recuperação:

- Da semana 0 para a semana 12 registou-se uma redução significativa na ativação no giro parietal inferior esquerdo nos participantes com PDM;
- Durante a fase de recuperação tardia, os participantes com PDM mostraram uma redução significativa na ativação no giro pré-central direito e no cerebelo da semana 0 para a semana 12.

<p>A16</p>	<p>Schoning, S., Zwitterlood, P., Engelen, A., Behnken, A., Kugel, H., Schiffbauer, H., Lipina, K., Pachur, C., Kersting, A., Dannlowski, U., Baune, B. T., Zwanzger, P., Reker, T., Heindel, W., Arolt, V. & Konrad, C. (2009)</p> <p><i>Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression</i></p>	<p>- 28 participantes com PDM no estado eutímico, internados no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Münster ou da Clínica LWL de Münster (23 a 44 anos de idade); - 28 participantes saudáveis (GC) (23 a 43 anos de idade) recrutados através de anúncios em jornais locais;</p> <p>Nota: Dos participantes</p>	<p>- Os pacientes que tomavam benzodiazepinas tiveram de parar com a medicação pelo menos 3 dias antes de serem sujeitos à <i>RMf</i>; - Os seguintes antidepressivos foram prescritos como monoterapia antidepressiva (13 pacientes), terapia antidepressiva combinada (3) ou terapia antidepressiva/antipsicótica combinada (11): citalopram (2), escitalopram (8),</p>	<p>- Inventário de Lateralidade de Edimburgo; - Entrevista clínica estruturada para DSM-IV (versão alemã); - Tarefa de <i>n-back</i> com letras; - <i>Scanner</i> Intera Tesla 3 Philips; - <i>Software</i> SPM5.</p>	<p>- À medida que a exigência da tarefa de MT aumentava, em ambos os grupos, verificou-se ativação: do córtex prefrontal dorsolateral e ventrolateral, córtex frontal medial e giro pré-central; - Em ambos os grupos, verificou-se também ativação: do córtex parietal, giro supramarginal e angular, lóbulo parietal superior e inferior, pré-cúneo, giro occipital posterior e córtex temporal; - Os participantes com PDM ativaram grandes partes do córtex cingulado e giro para-hipocampal na tarefa <i>2-back</i> comparativamente à <i>0-back</i>, ao contrário do GC que apenas ativou alguns grupos destas regiões, ou seja, registou-se uma hiperativação do córtex cingulado; - Ao comparar a ativação cerebral da tarefa <i>0-back</i> para <i>2-back</i>, e da tarefa <i>1-back</i> para <i>2-back</i>, verificou-se uma ativação mais acentuada do córtex cingulado anterior e posterior em</p>
-------------------	--	--	---	---	--

			com PDM: 3 tinham também distímia, 1 tinha fobia social e 1 tinha perturbação de pânico com agorafobia.	mirtazapina (11), venlafaxina (11), reboxetina (1), duloxetine (1), trancilpromina (1). - Nenhum paciente estava a tomar antidepressivos tricíclicos; Para descartar efeitos negativos na função de memória, foram usados antipsicóticos em vez de benzodiazepínicos para tratar a agitação e nervosismo em alguns pacientes: quetiapina (9), risperidona (2), pipamperona (1).		participantes com PDM do que no grupo de participantes saudáveis (o GC não mostrou aumento de ativação nesta região).
A17	Vasic, N., Walter, H., Sambataro, F. & Wolf, R. C. (2009)	<i>Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing</i>	- 14 participantes com PDM internados no Departamento de Psiquiatria e Psicoterapia da Universidade de Ulm (28 a 44 anos de idade); - 14 participantes saudáveis (GC).	Dos 14 elementos do grupo com PDM: - 7 tomavam apenas citalopram; - 2 tomavam apenas venlafaxina; - 1 tomava citalopram e mirtazapina; - e 4 estavam medicados com monoterapia de mirtazapina, reboxetina, fluoxetina e tranilcipromina.	- Escala Breve de Classificação Psiquiátrica; - Escala de Depressão de Hamilton de 21 itens; - Escala de avaliação da depressão de Montgomery-Asberg; - Escala de Impressão Clínica Global; - Tarefa de reconhecimento de Sternberg; - Sistema Siemens 1.5-T Magnetom Vision; - <i>Software</i> SPM5.	- Verificou-se um padrão de conectividade funcional diminuído que compreendeu as regiões: parietal inferior, pré-frontal superior e frontopolar, nos participantes com PDM, comparativamente ao GC; - Pacientes com PDM mostraram um padrão de conectividade funcional aumentada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e no cerebelo (o aumento da ligação no córtex pré-frontal dorsolateral sugere que ocorreu um recrutamento compensatório desta região durante o processamento da MT numa rede lateral pré-frontal/parietal/cerebelar); - Pacientes com PDM mostraram uma conectividade aumentada no córtex temporal superior bilateral, no cíneo esquerdo e no giro lingual direito; - Constatou-se que o córtex cingulado anterior é mais desativado no GC do que no grupo com PDM. - Nos pacientes com PDM, a ligação do córtex cingulado anterior está alterada durante o estado de repouso e durante a realização de

						tarefas.
A18	Walsh, N. D., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Kim, K., Suckling, J., Mitterschiffthaler, M. T., Cleare, A. J., Pich, E. M., Mehta, M. A. & Fu, C. H. Y. (2007)	<i>A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy</i>	40 participantes com idades compreendidas entre os 35 e os 52 anos recrutados através de anúncios na comunidade local: - 20 participantes com PDM (ambulatório); - 20 participantes saudáveis (GC).	Os pacientes não estavam medicados aquando do recrutamento para este estudo que, posteriormente, envolveu que os mesmos fossem submetidos a tratamento antidepressivo com cloridrato de fluoxetina (inibidor seletivo da recaptção da serotonina) e com consultas clínicas com um psiquiatra.	- Entrevista clínica estruturada para DSM-IV; - Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; - Tarefa de <i>n-back</i> com letras; - Sistema General Electric 1.5 Tesla GE LX.	- Em ambos os grupos verificaram-se ativações: nos córtices cingulados anterior e posterior, córtices frontais inferior e medial, córtice occipital, córtice parietal posterior, insula, pré-cúneo, gânglios da base e cerebelo; - O GC mostrou uma maior ativação do giro lingual e do <i>vermis</i> cerebelar; - Não se registaram zonas de maior ativação nos pacientes com PDM comparativamente ao GC; - Com o aumento da exigência cognitiva, nos indivíduos com PDM ocorreu um recrutamento compensatório do córtex frontal inferior e do córtex parietal inferior para manterem o desempenho da tarefa; - Na depressão, a manutenção do desempenho da tarefa, com o aumento da exigência cognitiva, é alcançada por uma maior ativação cortical pré-frontal.

RESULTADOS

Os resultados desta revisão sistemática de literatura foram sintetizados em dois subtítulos: “características dos estudos incluídos” e “evidências do efeito da PDM na MT com recurso a uma *RMf*”.

Características dos Estudos Incluídos

Todos os 14 estudos incluídos estavam escritos em língua inglesa e foram publicados entre os anos de 2003 e 2021 nas revistas: *Biological Psychiatry* (A1 e A18), *American Journal of Geriatric Psychiatry* (A2), *American Journal of Psychiatry* (A4), *Neuropsychopharmacology* (A5 e A10), *Frontiers in Psychiatry* (A6 e A9), *NeuroImage: Clinical* (A7), *NeuroReport* (A11), *Molecular Psychiatry* (A12), *Journal of Psychopharmacology* (A14), *Human Brain Mapping* (A16) e *Psychological Medicine* (A17). As idades dos participantes destes estudos situam-se entre os 18 e os 53 anos, com exceção do artigo A2 que se focou numa população um pouco mais envelhecida (dos 66 aos 78 anos de idade), mas que, apesar desta diferença, garantiu que os participantes não apresentavam sinais de demência.

A existência de uma metodologia quantitativa e de um *design* quasi-experimental são também dois fatores comuns nos 14 artigos estudados. Para além disto, todos eles consistiam na análise das diferenças nas diversas áreas corticais entre participantes saudáveis e participantes com perturbação depressiva *major*, recorrendo a uma ressonância magnética funcional e, enquanto os participantes desenvolviam tarefas que estimulassem a memória de trabalho. Todos os artigos fazem comparações entre um grupo de participantes saudáveis e um grupo de participantes diagnosticados com PDM. No entanto, existem três artigos que acrescentam um terceiro grupo para avaliação de resultados, nomeadamente: A1 que acrescenta um grupo de participantes com esquizofrenia; A4 que acrescenta um grupo de participantes com depressão psicótica; e A10 que acrescenta um grupo de participantes diagnosticados com perturbação bipolar.

Evidências do efeito da PDM na MT com recurso a uma *RMf*

O A1 determinou que, nas tarefas verbal e não verbal da memória de trabalho, os pacientes apresentaram uma diminuição de ativação: no tálamo esquerdo e direito, no giro pré-central direito e no córtex parietal direito. O giro temporal médio direito e o giro frontal superior direito tiveram ativações opostas entre os dois grupos dependendo da tarefa de MT realizada, sendo que para a tarefa verbal o GC apresentou uma maior ativação destas regiões, e para a tarefa não verbal foi o grupo de participantes com PDM que apresentou maior ativação.

No A2 concluiu-se que os participantes com PDM obtiveram uma diminuição significativa no desempenho das tarefas *1-back* e *2-back* e ainda uma ativação diminuída no lobo frontal bilateral e no pré-cúneo, comparativamente ao GC.

O A4 analisou 3 grupos (um GC, um grupo de participantes com PDM psicótica e um terceiro grupo de participantes com PDM não psicótica) que ativaram regiões associadas às tarefas de MT verbal, nomeadamente: o giro supramarginal esquerdo, giro frontal inferior esquerdo e lobo parietal inferior direito. O lobo temporal apresentou défices neurais no grupo de PDM não psicótica. Comparativamente ao GC, o grupo de PDM não psicótica obteve uma maior ativação: no lobo occipital direito (sugerindo um maior esforço no processamento visual básico); e na região para-hipocampal durante a realização da tarefa *2-back*. Contudo, este mesmo grupo registou uma ativação significativamente menor no córtex pré-frontal dorsolateral direito no decorrer da tarefa de *2-back*. Este estudo demonstrou ainda que a ativação do córtex pré-frontal esquerdo (córtex pré-frontal dorsolateral, giro frontal médio e giro frontal superior) foi significativamente associada à ativação na junção temporoparietal direita durante a tarefa *2-back*.

A análise do A5 permitiu concluir que, comparativamente ao GC, o grupo de pacientes com PDM exibiu: maior ativação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e córtex cingulado anterior dorsal; e menor ativação do lobo parietal inferior direito e do giro temporal superior esquerdo. Durante a realização das tarefas, no grupo com PDM, a ativação foi significativamente menor no córtex cingulado posterior. No entanto, no estado de “descanso” verificou-se o oposto, ou seja, o mesmo grupo apresentou uma maior ativação cerebral nesta mesma região.

O método do documento A6 consistiu na realização de uma tarefa *3-back*, numa versão constituída por dois estímulos (afeto facial com base em rostos e padrões visuais básicos). Este artigo demonstrou que, relativamente ao estímulo do afeto facial (mais especificamente em rostos com expressão facial feliz), os participantes do GC apresentaram uma ativação significativamente maior no corpo estriado (núcleo caudado esquerdo e direito e putâmen esquerdo), joelho do corpo caloso e córtex cingulado anterior direito. Também se constatou que pontuações mais elevadas da escala de depressão DASS-21 correspondem a um aumento da resposta no córtex cingulado anterior direito.

O artigo A7 também recorreu a tarefas de *n-back* (com rostos e cenas) e concluiu que nos participantes com PDM, nas áreas de associação visual, os padrões de ativação regional e a conectividade funcional apresentam-se alterados em áreas pré-frontais. Neste documento, os sintomas depressivos foram associados à manutenção de informações visuais obsoletas na MT e as respostas pré-frontais do grupo com PDM não se assemelharam às do GC (o que leva a concluir que a atualização da MT em pessoas com PDM é prejudicada no sentido em que os indivíduos deprimidos podem ter mantido ambos os itens até certo ponto, mesmo depois de serem instruídos a atualizar). Nos indivíduos com PDM registou-se um papel reduzido do córtex pré-frontal no circuito cortical fronto-visual durante a MT visual e uma ativação significativamente mais fraca na condição “relembrar cena” no sulco occipital transversal bilateral, no giro occipital médio e no lobo parietal posterior esquerdo. Em termos de conexões entre áreas corticais, nos participantes com PDM, verificou-se uma ligação anormal entre a área local para-hipocampal direita e o giro frontal médio esquerdo durante o processamento seletivo

da cena e uma falta de conexão entre processos pré-frontais e comportamentos relevantes para tarefas.

O A9 apurou que sob a condição stresse, na manutenção e manipulação da MT, os pacientes com PDM tiveram uma ativação reduzida no fusiforme esquerdo, sendo que na manipulação a ativação também foi reduzida no córtex pré-frontal anterior direito. Sob a condição de não stresse, o grupo com PDM, quer na manutenção como na manipulação da MT registou uma ativação diminuída na área motora suplementar direita e no giro fusiforme esquerdo.

Tal como o A4, o A10 analisou 3 grupos (um GC, um grupo de participantes com PDM e um grupo de participantes com PB). Neste artigo, comparativamente ao GC e aos participantes com PB, os sujeitos com PDM apresentaram uma diminuição significativa na ativação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na condição *2-back* (para a antecipação de rostos com expressão de medo). De uma forma geral, os indivíduos com PDM, comparados apenas com o grupo de participantes com PB, apresentaram uma menor ativação córtex pré-frontal dorsolateral e uma maior ativação na região paracingulada.

Os resultados do artigo A11 concluem que no nível de dificuldade mais elevado (*3-back*), para uma tarefa verbal de memória de trabalho, os pacientes com depressão apresentaram uma maior ativação cerebral no córtex cingulado anterior subgenuar, comparativamente ao grupo de controlo.

No A12, durante a realização da tarefa de MT, os pacientes com perturbação depressiva *major* exibiram uma ativação significativamente maior no giro frontal médio esquerdo e no giro frontal superior esquerdo (pertencentes ao córtex pré-frontal dorsolateral). Contrariamente ao GC, no grupo com PDM os giros frontais direito e esquerdo e o giro cingulado esquerdo foram ativados de forma significativa. Estes resultados sugerem uma hiperativação anormal na rede frontolímbica envolvendo o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex cingulado anterior nos indivíduos com depressão.

Relativamente ao documento A14, para a tarefa de codificação de MT verificou-se uma redução significativa na ativação no giro pré-central direito e no giro temporal médio esquerdo nos participantes com PDM (entre o início do procedimento – semana 0, e o fim – semana 12). Ainda relativamente à codificação da MT, existe uma tendência para a redução de ativação nas regiões frontal média direita, cingulado esquerdo, giro temporal inferior esquerdo e regiões parietais inferiores bilaterais nos participantes com PDM. Quando à tarefa de manutenção da MT, entre o início e o fim do procedimento registou-se uma redução significativa na ativação no giro temporal inferior esquerdo nos participantes com PDM, sendo que, na semana 12, houve uma redução significativa na atividade frontal inferior esquerda nos participantes com PDM no decorrer da fase de ensaio. Por último, no que respeita à tarefa de recuperação da MT, entre o

início e o fim do procedimento registou-se uma redução significativa na ativação no giro parietal inferior esquerdo, no giro pré-central direito e no cerebelo nos participantes com PDM.

Os resultados do A16 demonstraram que os participantes com PDM ativaram muitas partes do córtex cingulado e giro para-hipocampal na tarefa *2-back* comparativamente à *0-back*, ao contrário do GC que apenas ativou alguns grupos destas regiões, o que indica uma hiperativação do córtex cingulado. Contrariamente ao GC, o grupo de participantes com PDM, à medida que a carga de MT aumentou, registou uma ativação mais acentuada do córtex cingulado anterior e posterior.

No A17, os participantes com PDM apresentaram um padrão de conectividade funcional diminuído que compreendeu as regiões: parietal inferior, pré-frontal superior e frontopolar, comparativamente ao GC. Por outro lado, apresentaram um padrão de conectividade funcional aumentado no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, no cerebelo, no córtex temporal superior bilateral, no cíneo esquerdo e no giro lingual direito. Foi ainda possível concluir que o córtex cingulado anterior é mais desativado no GC do que no grupo com PDM e que a ligação do mesmo está alterada durante o estado de repouso e durante a realização de tarefas.

Por último, o A18 demonstrou que o GC apresentou uma maior ativação do giro lingual e do *vermis* cerebelar e verificou que não existem zonas de maior ativação nos pacientes com depressão comparativamente aos indivíduos saudáveis. Este artigo verificou ainda que, nos indivíduos com PDM, à medida que aumenta a exigência cognitiva, ocorre um recrutamento compensatório do córtex frontal inferior e do córtex parietal inferior para manter o desempenho da tarefa (que é alcançado através de uma maior ativação cortical pré-frontal).

De modo a facilitar a interpretação dos resultados, foi elaborada a tabela que consta no anexo III, para que se possa entender de forma mais simplificada as regiões que cada documento aponta com alterações de ativação cerebral.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principal objetivo analisar os efeitos da perturbação depressiva *major* na memória de trabalho com recurso a neuroimagem funcional, mais concretamente, ressonância magnética funcional. Partindo do pressuposto, incontestável, de que indivíduos com PDM apresentam, efetivamente, défices cognitivos e/ou alterações corticais comparativamente a sujeitos considerados saudáveis, no decurso da realização de tarefas que estimulam a memória de trabalho (Elderkin-Thompson et al., 2003; Marazziti et al., 2010; Wang et al., 2021), estes pacientes estão sujeitos a um grande impacto psicológico, uma vez que esses défices e alterações podem desencadear baixa satisfação com a vida nos indivíduos (He et al., 2022) e provocar dependência funcional e uma perda significativa da qualidade de vida (Nardi et al., 2013).

Os resultados obtidos demonstram que os indivíduos com perturbação depressiva *major* revelam alterações: em todos os quatro lobos do córtex cerebral (frontal, temporal, parietal e occipital), pertencentes ao telencéfalo (Machado, 2000); na região interior cerebral; no tálamo, pertencente ao diencéfalo (Machado, 2000); e ainda no cerebelo.

Lobo Frontal

O lobo frontal auxilia inúmeras funções comportamentais desde pensamentos a ações, cognição e emoções (Martin, 2013) e apresenta-se como sendo a região mais afetada nos sujeitos com PDM no decorrer da realização de tarefas de memória de trabalho, uma vez que foi referido em praticamente todos os artigos incluídos. É no lobo frontal que se localizam: o giro pré-central; o córtex pré-frontal; os giros frontais; a região frontopolar; e a área motora suplementar (Martin, 2013) – regiões que foram sendo referidas pelos artigos analisados.

O giro pré-central contém o córtex motor primário, responsável pelo controlo das ações mecânicas do movimento como a direção e a velocidade que se pode alcançar (Martin, 2013).

O córtex pré-frontal, onde se localiza a região frontopolar, diz respeito à área anterior não motora do lobo frontal e possui as seguintes funções: seleção de opções e estratégias comportamentais mais adequadas à situação física e social do indivíduo, bem como capacidade de alterá-las quando necessário; manutenção da atenção e capacidade de seguir sequências ordenadas de pensamentos; e controlo do comportamento emocional (Machado, 2000). Já o córtex pré-frontal dorsolateral, que é uma das principais áreas do córtex de associação sensorio-motor, parece ter como função a avaliação de estímulos e o início de reações aos mesmos, ou seja, é a região responsável por iniciar ações voluntárias (Pinel, 2005).

Por sua vez, os giros frontais, formam a maior parte do lobo frontal e é nestes que se localizam as áreas pré-motoras, que são importantes na tomada de decisão motora, bem como no planeamento e programação de movimentos (Martin, 2013), especialmente movimentos guiados por estímulos sensoriais externos (Machado, 2000). A área motora suplementar situa-se no giro frontal superior e relaciona-se com a conceção e planeamento de sequências complexas de movimentos (Machado, 2000).

Os resultados constantes nos artigos incluídos nesta RSL, no lobo frontal, vão de encontro aos estudos previamente analisados, uma vez que vários autores apuraram que a mesma região cortical é fundamental nas tarefas de MT (Mesulam, 1998; Pelosi et al. 2000; Szameitat et al. 2016; Saylik et al. 2022) em pacientes com depressão (Werner et al. 2009; Liu et al. 2017; Zhao et al. 2020). No entanto, apesar de as alterações na ativação do lobo frontal terem sido relatadas em pacientes com PDM (Zhao et al. 2020) e de se verificarem em praticamente todos os estudos analisados, não parece existir um consenso relativamente ao aumento e/ou diminuição de ativação destas áreas nos pacientes com PDM, nas várias tarefas de memória de trabalho.

As investigações de Dumas e Newhouse (2015) e Sankar et al. (2018), artigos incluídos nesta RSL, são as únicas a fazer referência ao lobo frontal na sua globalidade relatando uma diminuição de ativação no mesmo, em indivíduos com depressão, aquando da realização das tarefas de memória de trabalho. Ainda no lobo frontal, são muitos os artigos analisados que aludem especificamente ao córtex pré-frontal (CPF) e dentro deste, ao córtex pré-frontal dorsolateral (CPF_{DL}).

Assim, no córtex pré-frontal registou-se uma hipoativação em sujeitos com PDM, comparativamente aos grupos de controlo: na realização da tarefa visual de memória de trabalho (Le et al. 2017); na manipulação e sob uma condição de stresse (em competição) (Ma et al. 2021); no CPF_{DL} direito, na condição *2-back* de uma tarefa verbal (Garrett et al. 2011); no CPF_{DL} esquerdo, na condição *2-back* com rostos (Manelis et al. 2020); na área motora suplementar que, como supramencionado, pertence ao giro frontal superior, que por sua vez se localiza no CPF_{DL} (Matsuo et al. 2007), durante a fase de manutenção e manipulação da MT e sob uma condição de não stresse (não competição) (Ma et al. 2021); e, por fim, uma diminuição de ativação no giro frontal superior direito numa tarefa *2-back* verbal (Barch et al. 2003). Estes resultados vão de encontro à pesquisa prévia que revelou que pacientes com depressão apresentam diminuição de atividade cerebral no córtex pré-frontal no decorrer da realização de tarefas de memória de trabalho (Werner et al. 2009).

Contudo, também existem artigos incluídos nesta revisão que registaram um aumento de ativação no córtex pré-frontal em indivíduos com depressão, quando comparados a sujeitos saudáveis. Walsh et al. (2007) relataram que à medida que a exigência cognitiva da tarefa (*n-back*) aumenta, para se manter o desempenho na memória de trabalho verbal, aumenta também a ativação do córtex pré-frontal. No que concerne ao córtex pré-frontal dorsolateral houve resultados que referiram uma maior ativação nos pacientes com depressão: no CPF_{DL} esquerdo, na versão *2-back* com palavras (Gärtner et al. 2018); no giro frontal superior direito para a tarefa não verbal da MT (Barch et al. 2003); e ainda no giro frontal superior esquerdo e giro frontal médio esquerdo (pertencentes ao CPF_{DL}) para a tarefa *2-back* numérica, comparativamente à versão anterior (Matsuo et al. 2007).

Assim, especificamente sobre o córtex pré-frontal, os resultados de Walsh et al. (2007) e Gärtner et al. (2018) não são corroborados pelas investigações referidas acima, uma vez que Garrett et al. (2011) e Barch et al. (2003) revelaram exatamente o oposto para tarefas verbais. No que diz respeito às tarefas não verbais da memória de trabalho, o resultado de Barch et al. (2003) sobre a maior ativação do giro frontal superior esquerdo, também não é corroborado pelas investigações de Manelis et al. (2020), em virtude de as mesmas referirem uma diminuição de ativação no CPF_{DL} esquerdo.

Entre os documentos que fazem referência ao giro pré-central direito (A1 e A14) parece ser consensual que nesta região do lobo frontal existe uma diminuição de ativação nos indivíduos com PDM. Barch et al. (2003) verificaram esta diminuição na realização da versão 2-

back da tarefa de *n-back* tanto para o estímulo verbal (palavras com entre 3 e 10 letras) como para o estímulo não verbal (rostos de pessoas não famosas com expressões faciais neutras ou levemente agradáveis). Sankar et al. (2018) também constataram diminuição de ativação nesta região tanto na fase de codificação da memória de trabalho (lembrar 6 letras apresentadas durante 3 segundos) como na fase de recuperação (era apresentada uma letra durante 2 segundos, em que os participantes deveriam indicar se a mesma tinha aparecido na fase de codificação).

Lobo Temporal

O lobo temporal medeia várias funções sensoriais e participa na memória e nas emoções, e é nele que se localizam os giros temporais superior, médio e inferior (Martin, 2013) e ainda a região para-hipocampal (Huntgeburth & Petrides, 2016), zonas referidas nos artigos incluídos nesta revisão.

É no giro temporal superior que se localiza o córtex auditivo primário e, o seu lado esquerdo, é especializado na fala (Martin, 2013). O giro temporal médio é essencial na perceção do movimento visual e, o giro temporal inferior medeia a perceção da forma visual e das cores (Martin, 2013). Por sua vez, a região para-hipocampal está envolvida no processamento da memória (Huntgeburth & Petrides, 2016).

Os resultados obtidos nos artigos incluídos nesta RSL vão de encontro aos estudos analisados previamente, uma vez que vários autores verificaram que, pacientes com depressão apresentam alterações no lobo temporal (Zhao et al. 2020) e, mais especificamente, no giro para-hipocampal (Werner et al. 2009).

Garrett et al. (2011) são os únicos investigadores que referem o lobo temporal na sua globalidade, tendo verificado um défice neural no mesmo aquando da realização de uma tarefa de *n-back* verbal. Também Sankar et al. (2018) registaram uma diminuição significativa no giro temporal médio esquerdo, entre o início e o fim do procedimento aplicado pelos mesmos, na fase de codificação da MT, em pacientes com PDM, e ainda no giro temporal inferior esquerdo na fase de manutenção da MT (que por sua vez também possui uma tendência de redução de ativação na fase de codificação). Congruente a estas diminuições de ativação no lobo temporal, está também a investigação de Gärtner et al. (2018) que registou o mesmo no giro temporal superior esquerdo numa tarefa verbal de memória de trabalho. Já a investigação de Barch et al. (2003) concluiu que ao longo da realização de uma tarefa não verbal de memória de trabalho, houve uma maior ativação no giro temporal médio direito nos participantes com depressão.

No que diz respeito à região para-hipocampal, os resultados dos artigos incluídos nesta revisão são consensuais, dado que Garret et al. (2011) e Schoning et al. (2009) verificaram um aumento de ativação no decorrer da tarefa *2-back* de memória de trabalho verbal, o que vai de encontro ao estudo prévio de Werner et al. (2009).

Lobo Parietal

É no lobo parietal que se localiza o giro pós-central, e neste o córtex somatossensorial primário responsável pelas percepções do tato, dor e posição dos membros (Martin, 2013). A restante parte deste lobo consiste no lóbulo (ou giro (Snell, 2010)) parietal superior e lóbulo parietal inferior: o primeiro contém áreas somatossensoriais e sensoriais essenciais para uma autoimagem completa do corpo e que medeiam interações comportamentais com o meio envolvente; o lóbulo parietal inferior integra diversas informações sensoriais para a percepção e linguagem, raciocínio matemático e cognição visuoespacial (Martin, 2013). O sulco intraparietal faz a separação entre estes dois lóbulos (Machado, 2000).

O pré-cúneo também pertence ao lobo parietal e as suas principais funções são: processamento visuoespacial, mudanças de atenção entre objetos, recuperação de memória episódica (Thackray et al., 2023) e consciência (Jitsuishi & Yamaguchi, 2023).

Tal como analisado anteriormente, era de prever que existissem alterações no lobo parietal, uma vez que este foi ativado durante a realização de tarefas executivas (que se supõem estar associadas ao executivo central da MT) (Saylik et al., 2022). Estas alterações parecem ser consensuais em todos os artigos analisados na metodologia desta revisão, que referem o lobo cerebral em questão.

Barch et al. (2003) fazem referência ao hemisfério direito verificando uma diminuição de ativação do mesmo, neste lobo, em indivíduos com PDM no decorrer da execução da versão *2-back* de uma tarefa verbal e não verbal de memória de trabalho. Também no hemisfério direito, mas especificamente na parte inferior deste lobo, se registou uma diminuição de ativação nos mesmos indivíduos para a tarefa verbal da versão *2-back* (Gärtner et al., 2018). Ainda relativamente às regiões inferiores do lobo parietal, existe uma tendência para a redução de ativação das mesmas em sujeitos com depressão na fase de codificação da MT, e uma redução significativa na fase de recuperação, no lado esquerdo (Sankar et al., 2018). Le et al. (2017) são os únicos autores a fazer referência à região posterior deste lobo, que também se apresenta com ativação diminuída em participantes com depressão, especificamente no lado esquerdo em tarefas visuais de memória de trabalho.

O pré-cúneo, que fica ao lado da região posterior do lobo parietal (Jitsuishi & Yamaguchi, 2023) também só é referido por Dumas & Newhouse (2015) que verificaram que o mesmo foi menos ativado em indivíduos depressivos aquando da realização da versão 1 e *2-back* de uma tarefa verbal de MT.

Lobo Occipital

O lobo occipital é responsável pela visão (Martin, 2013) e as estruturas do mesmo que foram sendo referidas nos artigos analisados na metodologia deste documento são: cúneo, sulco occipital transversal, giro occipital médio, giro lingual e giro fusiforme.

O giro lingual, ou giro occipito-temporal medial, pertence ao lobo occipital e estende-se até ao lobo temporal (Machado, 2000). Deste modo, o giro occipital médio, referido por Le et al. (2017), é parte integrante do giro lingual que durante a depressão, tem sido associado à visão, memória episódica e ao processamento emocional (van der Velden et al., 2023). O giro fusiforme, ou giro occipito-temporal lateral, localiza-se na face interior do cérebro, entre a transição do córtex occipital e do temporal (Machado, 2000). Já o sulco occipital transversal está envolvido no processamento e percepção da cena (Dilks et al., 2013) e o cúneo tem um papel importante no processamento visual e na modulação de estados emocionais (Dotson et al., 2022).

Walsh et al. (2007) verificaram que, durante a realização de uma tarefa de memória de trabalho verbal, o giro lingual é menos ativado em sujeitos com PDM, o que vai de encontro à pesquisa prévia que relata uma hipoativação deste giro em pacientes com depressão para a condição das palavras de uma tarefa de *n-back* combinada com o teste de Stroop (Simeonova et al. 2022). Em concordância com este resultado, também Le et al. (2017) verificaram que o giro occipital médio (pertencente ao giro lingual) apresenta menor ativação em indivíduos com depressão, na condição de “relembrar cena” de uma tarefa visual de MT. Por outro lado, Vasic et al. (2009) relatam a existência de um aumento de conectividade funcional desta área cortical, no hemisfério direito, numa tarefa verbal de MT. O trabalho de Simeonova et al. (2022) descrito na introdução do capítulo 1, também demonstrou uma hiperativação do giro lingual, mas para a condição de cores.

Relativamente ao sulco occipital transversal, que é apenas referido por Le et al. (2017), o mesmo apresenta-se como sendo menos ativado em pacientes com depressão na condição “relembrar cena” de uma tarefa visual de MT. Também o cúneo (esquerdo) é apenas referido por Vasic et al. (2009) que constataram um aumento de conectividade funcional numa tarefa verbal de MT em sujeitos com PDM.

O giro fusiforme também só é referido por um dos artigos analisados na metodologia e traduz uma ativação reduzida em indivíduos com depressão, na realização de uma tarefa de memória de trabalho, sob as condições de stresse e não stresse, tanto nas fases de manutenção como nas de manipulação da MT (Ma et al., 2021). Simeonova et al. (2022) tinham verificado que na tarefa de *n-back* combinada com o teste de Stroop, este giro apresentou menor ativação na condição das palavras e registou o oposto na condição das cores.

Garrett et al. (2011) são os únicos autores a fazer referência ao lobo occipital direito na sua globalidade referindo uma maior ativação do mesmo em indivíduos com perturbação depressiva *major*, na versão *2-back* de uma tarefa verbal de memória de trabalho.

Região Interior Cerebral

Esta região é constituída pelo giro cingulado, corpo caloso e corpo estriado, entre outros (Machado, 2000). O giro cingulado é um componente cortical do sistema límbico e contorna o corpo caloso, que por sua vez se situa na face medial do cérebro e faz a ligação entre os dois hemisférios, ou seja, estabelece a conexão entre as áreas corticais simétricas dos dois hemisférios com exceção das do lobo temporal (Machado, 2000). O corpo caloso permite a transferência de conhecimentos e informações de um lado para o outro (Machado, 2000). Por sua vez, o corpo estriado, que é constituído pelo núcleo caudado, putâmen, e globo pálido (Machado, 2000), é um dos núcleos da base cerebral, e a função destes passa pelo controlo dos movimentos, sendo que participam ainda na cognição e emoção em conjunto com o córtex cerebral (Martin, 2013). Os núcleos da base são estruturas encefálicas essenciais ativas na dependência psicológica e fisiológica habitual de uma substância ou prática que esteja além do controlo voluntário (Martin, 2013).

Goodin et al. (2019) são os únicos autores a fazer referência ao corpo caloso (mais especificamente ao joelho do corpo caloso) e ao corpo estriado, sendo que na literatura analisada não foram encontrados resultados que envolvessem estas regiões. Estes autores aplicaram a versão *3-back* da tarefa de *n-back* com 2 tipos de estímulos: efeito facial e padrões visuais básicos que atuavam como base da memória de trabalho para focar apenas em regiões relacionadas ao processamento emocional e facial. Os resultados desta investigação revelaram uma ativação significativamente menor no corpo estriado e ainda no joelho do corpo caloso para o estímulo do afeto social (rostos felizes), em sujeitos depressivos, comparativamente ao grupo de controlo saudável (Goodin et al., 2019).

Relativamente ao giro cingulado, também designado como córtex cingulado por diversos autores cujos estudos foram incluídos na metodologia desta dissertação, o mesmo não foi referido nos resultados da pesquisa prévia sobre indivíduos com depressão. No entanto os resultados obtidos na metodologia desta dissertação, apesar da existência de algumas divergências, são bastante consensuais entre si. Gärtner et al. (2018) concluíram que pacientes com depressão apresentam maior ativação do córtex cingulado anterior (dorsal) durante a realização da versão *2-back* da tarefa de *n-back* conjugada com estímulos verbais classificados como positivos, negativos ou neutros. Também os resultados de Marquand et al. (2008) e Schoning et al. (2009) corroboram estas conclusões uma vez que os mesmos também detetaram que à medida que a carga de memória de trabalho aumentou, houve uma ativação acentuada no córtex cingulado anterior, numa tarefa verbal de memória de trabalho. Para além destas investigações, o trabalho realizado por Vasic et al. (2009) também determinou que tanto durante a realização de tarefas (tarefa verbal de MT), como no estado de repouso, os pacientes com PDM apresentaram uma maior ativação desta região.

Por outro lado, e contrariando os resultados referidos no parágrafo anterior, Goodin et al. (2019) constataram, através da versão *3-back* de uma tarefa de *n-back*, que no estímulo do

afeto social (rostos felizes), se registou uma ativação significativamente menor no córtex cingulado anterior (direito) em sujeitos com depressão.

Quanto ao córtex cingulado posterior não existe uma conclusão coerente entre os dois artigos o referem, uma vez que Schoning et al. (2009), numa tarefa verbal de *n-back*, relataram que à medida que a carga de memória de trabalho aumentou, registou-se também uma ativação mais acentuada nesta região cerebral em pacientes com depressão, no entanto, e por outro lado, na versão *2-back* da mesma tarefa, Gärtner et al. (2018) observaram uma ativação significativamente menor nesta região no mesmo grupo de sujeitos.

De um modo geral, Schoning et al. (2009) indicam que na versão *2-back* da tarefa de *n-back* verbal, comparativamente à versão *0-back*, ocorreu uma ativação de várias partes do córtex cingulado em indivíduos com PDM. Particularmente no hemisfério esquerdo, Matsuo et al. (2007) também constataram uma ativação significativamente maior do córtex cingulado em tarefas de *n-back*, em sujeitos com depressão. No entanto, ainda neste hemisfério, Sankar et al. (2018) verificaram, entre o início e o fim do procedimento aplicado pelos mesmos, uma tendência para a redução de ativação na tarefa de codificação de MT.

Tálamo

O tálamo é uma massa de substância cinzenta que forma a maior parte do diencefalo sendo considerada uma região com grande importância funcional, uma vez que atua como uma estação celular para todos os principais sistemas sensitivos (com exceção do olfacto) (Snell, 2010). Esta região integra e transmite uma grande parte das informações ao córtex cerebral (Machado, 2000) e outras regiões subcorticais (Snell, 2010).

Na pesquisa prévia deste documento, constatou-se que o tálamo foi ativado por funções executivas que poderiam estar associadas ao sistema executivo central da MT (Saylik et al., 2022). Na metodologia desta dissertação apenas Barch et al. (2003) fazem referência ao tálamo que surge como uma região em que sujeitos com depressão apresentam uma ativação reduzida na versão *2-back* da tarefa de *n-back* quer para estímulos verbais como para não verbais.

Cerebelo

O cerebelo exerce um papel muito importante no controlo da postura e dos movimentos voluntários e influencia inconscientemente a contração uniforme dos músculos voluntários coordenando as suas ações, bem como o relaxamento dos seus antagonistas (Machado, 2000; Snell, 2010). O *vermis* cerebelar situa-se na zona medial do cerebelo e promove a contração adequada dos músculos axiais e proximais dos membros de modo a manter o equilíbrio e postura normal (Machado, 2000).

De acordo com a análise realizada previamente, pacientes com perturbação depressiva *major* apresentam alterações no cerebelo (Zhao et al., 2020). Na metodologia aqui desenvolvida

constatou-se uma redução significativa de ativação desta região cerebral numa tarefa de recuperação de memória de trabalho (Sankar et al., 2018) e também uma menor ativação do *vermis* cerebelar numa tarefa de *n-back* verbal em pacientes com depressão, comparativamente ao grupo de controlo (Walsh et al., 2007). Contrariamente a estes resultados, Vasic et al. (2009) verificaram um padrão de conectividade funcional aumentado no cerebelo, que por sua vez pressupõe uma maior oxigenação cerebral, e conseqüentemente uma maior ativação cerebral, em sujeitos com depressão numa tarefa de MT verbal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A perturbação depressiva *major* é uma doença muito heterogénea que possui vários subtipos e especificidades clínicas, o que pode ser uma das razões pelas quais a procura por biomarcadores de neuroimagem fornece resultados divergentes (van Loo et al., 2012). Deste modo torna-se muito importante que sejam realizadas mais e mais aprofundadas investigações sobre a temática desta dissertação, uma vez que o impacto das alterações da MT na vida do indivíduo deprimido pode provocar dependência funcional e uma perda significativa da qualidade de vida (Nardi et al., 2013).

O presente estudo fornece uma melhor compreensão sobre o efeito da depressão na memória de trabalho com recurso a ressonância magnética funcional. Os dados que daqui podem ser extraídos poderão auxiliar investigadores de áreas adjacentes na condução de investigações e experiências futuras.

Como se verificou anteriormente, o lobo frontal é fundamental nas tarefas de memória de trabalho em pacientes com depressão e apresenta-se com ativação cerebral diminuída nestes sujeitos no decorrer de tarefas que estimulam a memória de trabalho (Barch et al., 2003; Dumas & Newhouse, 2015; Lee et al., 2017; Sankar et al., 2018; Ma et al., 2021). No entanto, os resultados dos artigos analisados não foram completamente consensuais relativamente a essa diminuição de ativação, uma vez que, Walsh et al. (2007) concluíram que à medida que a exigência de uma tarefa verbal de MT aumentou, aumentou conseqüentemente a atividade cerebral do CPF.

Uma outra conclusão que se destacou neste lobo, foi o facto de o CPFDL apresentar ativações contrárias, no hemisfério direito e esquerdo, dependendo das tarefas realizadas. Para tarefas verbais de MT, o CPFDL direito apresenta menor ativação (Garrett et al., 2017; Barch et al., 2003), e para tarefas não verbais, maior ativação (Barch et al. 2003). Já o CPFDL esquerdo exhibe exatamente o oposto relativamente à atividade cerebral em indivíduos com depressão (Gärtner et al., 2018; Manelis et al., 2020).

Relativamente ao lobo temporal verificou-se que durante a realização de tarefas verbais de MT existe uma diminuição de ativação em indivíduos com PDM, no hemisfério esquerdo (Gärtner et al., 2018; Sankar et al., 2018). Por outro lado, durante a realização de tarefas não

verbais, apenas um artigo faz referência a um aumento de ativação no giro temporal médio direito (Barch et al., 2003). No que concerne apenas à região para-hipocampal, a mesma foi hiperativada em tarefas verbais de MT, mais especificamente na versão *2-back* da tarefa de *n-back* (Schoning et al., 2009; Garrett et al., 2011).

Quanto ao lobo parietal, todos os artigos incluídos na metodologia desta dissertação, que fizeram referência ao mesmo, concluíram que indivíduos com perturbação depressiva *major* exibem uma ativação cerebral diminuída nas tarefas de memória de trabalho, comparativamente a grupos de controlo com sujeitos saudáveis (Barch et al., 2003; Dumas & Newhouse 2015; Le et al., 2017; Gärtner et al., 2018; Sankar et al., 2018)

No que concerne ao lobo occipital é possível concluir que esta região cerebral é menos ativada em participantes com depressão aquando da realização de tarefas visuais de MT (Le et al., 2017) e tarefas numéricas (Ma et al., 2021). Relativamente às tarefas verbais, neste lobo cerebral a informação é discrepante uma vez que alguns autores referem que os pacientes com PDM apresentam menor ativação (Walsh et al., 2007) e outros constataram o oposto (Vasic et al., 2009; Garrett et al., 2011).

As conclusões que se podem retirar acerca do corpo caloso e corpo estriado estão relacionadas com facto de estas regiões apresentarem diminuição de ativação cerebral em sujeitos com PDM, na versão *2-back* da tarefa de *n-back* para o estímulo do afeto social (Goodin et al., 2019). No que diz respeito ao córtex cingulado anterior, os participantes com depressão apresentam uma maior ativação do mesmo em tarefas verbais de memória de trabalho (Marquand et al., 2008; Schoning et al., 2009; Vasic et al., 2009; Gärtner et al., 2018), com exceção da versão *3-back* da tarefa de *n-back* para o estímulo de afeto social, em que este grupo apresentou uma ativação cerebral menor comparativamente ao grupo de controlo (Goodin et al., 2019). Sobre o córtex cingulado posterior os resultados são mais divergentes sendo que para uma tarefa verbal, à medida que a carga de memória de trabalho aumentou, registou-se uma ativação mais acentuada nesta região cerebral em pacientes com depressão (Schoning et al. 2009), no entanto, para a versão *2-back* da tarefa de *n-back* para o mesmo tipo de estímulo, houve uma menor ativação do cingulado posterior para o mesmo grupo de sujeitos (Gärtner et al., 2018).

Quanto ao tálamo, concluiu-se que este apresenta uma ativação reduzida em indivíduos com depressão, na realização de tarefas verbais e não verbais de memória de trabalho (Barch et al., 2003). Por último, relativamente ao cerebelo, constatam-se informações opostas, sendo que o mesmo exhibe uma redução de atividade significativa nos participantes com PDM, para uma tarefa verbal de MT (Sankar et al., 2018), mas num outro estudo de autoria diferente apresenta exatamente o oposto para o mesmo estímulo (Vasic et al., 2009).

Limitações

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática de literatura apresentam algumas limitações, nomeadamente: nem sempre foi considerada a severidade da depressão dos participantes diagnosticados, o que se entende como uma limitação, visto que diferentes níveis e especificidades de depressão podem ter características diferentes (Baptista, 2018); não foi tida em conta a postura dos participantes durante a realização das tarefas de memória de trabalho no decorrer da RMf (se deitados ou sentados), e a mesma constitui-se como um fator importante, visto que afeta a eficiência da atividade cerebral durante tarefas de MT (Jung et al., 2020); a maior parte dos estudos incluídos nesta revisão não definiu o período de início da depressão dos participantes o que se traduz numa necessidade de maior rigor neste sentido em investigações futuras; por último, nem todos os artigos referem o tipo de medicação a que os indivíduos com depressão estavam sujeitos, e existem várias diferenças de medicação entre os artigos que o referem, sendo que também este tópico carece de maior rigor. Posto isto, sugere-se que em investigações futuras estes tópicos sejam tidos em conta, de forma que os estudos sejam o mais homogêneos possível, para que se possam obter resultados mais semelhantes entre si sobre um mesmo tema em análise.

Referências Bibliográficas

- Adams, E. J., Nguyen, A. T., & Cowan, N. (2018). Theories of working memory: Differences in definition, degree of modularity, role of attention, and purpose. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 49(3), 340–355. https://doi.org/10.1044/2018_LSHSS-17-0114
- APA (2014). *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (5ª ed.). CLIMEPSI Editores.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5–28.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), 136–140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Baddeley, A. (2012). Working memory : theories , models , and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G., & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: Specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological Psychiatry*, 53(5), 376–384. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01674-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01674-8)
- Baptista, M. N. (2018). Avaliando “Depressões”: dos critérios diagnósticos às escalas psicométricas. *Avaliação Psicológica*, 17(3), 301-310. <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2018.1703.14265.03>
- Bastos, L., Ferreira, D., & Guerra, A. (2014). Perturbação depressiva. Em M. L. Figueira, D. Sampaio & P. Afonso (Coords.), *Manual de Psiquiatria Clínica* (pp. 51-77). Lidel.
- Chen, J. E., & Glover, G. H. (2015). Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychology Review*, 25(3), 289–313. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9294-9>
- Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage. *Psychonomic Bulletin and Review*, 24(4), 1158–1170. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>
- Den Hartog, H. M., Derix, M. M. A., Van Bommel, 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>
- Dilks, D. D., Julian, J. B., Paunov, A. M., & Kanwisher, N. (2013). The occipital place area is causally and selectively involved in scene perception. *Journal of Neuroscience*, 33(4), 1331–1336. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4081-12.2013>
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Stages for undertaking a systematic review. *Acta Medica Portuguesa*, 32(3), 227–235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Dotson, V. M., Bogoian, H. R., Gradone, A. M., Taiwo, Z., & Minto, L. R. (2022). Subthreshold depressive symptoms relate to cuneus structure: Thickness asymmetry and sex differences.

- Journal of Psychiatric Research*, 145, 144–147.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.12.013>
- Du, Y., Wei, J., Yang, X., Dou, Y., Zhao, L., Qi, X., Yu, X., Guo, W., Wang, Q., Deng, W., Li, M., Lin, D., Li, T., & Ma, X. (2021). Plasma metabolites were associated with spatial working memory in major depressive disorder. *Medicine*, 100(8), e24581.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024581>
- Dumas, J. A., & Newhouse, P. A. (2015). Impaired working memory in geriatric depression: An fMRI study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(4), 433–436.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.09.011>
- Elderkin-Thompson, V., Kumar, A., Bilker, W. B., Dunkin, J. J., Mintz, J., Moberg, P. J., Mesholam, R. I., & Gur, R. E. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(5), 529–549. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00022-2](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00022-2)
- Funahashi, S. (2017). Working memory in the prefrontal cortex. *Brain Sciences*, 7(5).
<https://doi.org/10.3390/brainsci7050049>
- Garrett, A., Kelly, R., Gomez, R., Keller, J., Schatzberg, A. F., & Reiss, A. L. (2011). Aberrant brain activation during a working memory task in psychotic major depression. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 173–182. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09121718>
- Gärtner, M., Elisabetta Ghisu, M., Scheidegger, M., Bönke, L., Fan, Y., Stipl, A., Herrera-Melendez, A. L., Metz, S., Winnebeck, E., Fissler, M., Henning, A., Bajbouj, M., Borgwardt, K., Barnhofer, T., & Grimm, S. (2018). Aberrant working memory processing in major depression: Evidence from multivoxel pattern classification. *Neuropsychopharmacology*, 43(9), 1972–1979. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0081-1>
- Goodin, P., Lamp, G., Hughes, M. E., Rossell, S. L., & Ciorciari, J. (2019). Decreased response to positive facial affect in a depressed cohort in the dorsal striatum during a working memory task—A preliminary fMRI study. *Frontiers in Psychiatry*, 10(mar), 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00060>
- He, J., Yan, S., Song, Z., Lu, Q., Zhong, S., Lai, S., Wang, Y., Chen, G., Zhao, H., Chen, P., Zhang, Y., & Jia, Y. (2022). Similarities and differences in working memory and neurometabolism of obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 311, 556–564. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.069>
- Huntgeburth, S. C., & Petrides, M. (2016). Three-dimensional probability maps of the rhinal and the collateral sulci in the human brain, *Brain Structure and Function* 221, 4235–4255.
<https://doi.org/10.1007/s00429-016-1189-x>
- Jitsuishi, T., & Yamaguchi, A. (2023). Characteristic cortico-cortical connection profile of human precuneus revealed by probabilistic tractography. *Scientific Reports*, 13.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-29251-2>
- Joanna Briggs Institute (2014). *The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2014: The Systematic Review of economic evaluation evidence*. JBI. ISBN: 978-1-920684-11-2
- Joanna Briggs Institute (2020). *Checklist for analytical cross sectional studies*. JBI.
<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

- Jung, J. Y., Cho, H. Y., & Kang, C. K. (2020). Brain activity during a working memory task in different postures: an EEG study. *Ergonomics*, *63*(11), 1359–1370. <https://doi.org/10.1080/00140139.2020.1784467>
- Le, T. M., Borghi, J. A., Kujawa, A. J., Klein, D. N., & Leung, H. C. (2017). Alterations in visual cortical activation and connectivity with prefrontal cortex during working memory updating in major depressive disorder. *NeuroImage: Clinical*, *14*, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.004>
- Li, M., Feng, L., Liu, X., Zhang, M., Fu, B., Wang, G., Lu, S., Zhong, N., & Hu, B. (2018). Emotional working memory in patients with major depressive disorder. *Journal of International Medical Research*, *46*(5), 1734–1746. <https://doi.org/10.1177/0300060518758225>
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J., & Fang, Y. (2021). Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neuroscience Bulletin*, *37*(6), 863–880. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
- Li, Q., Gong, D., Tang, H., & Tian, J. (2022). The neural coding of tonal working memory load: An functional magnetic resonance imaging study. *Frontiers in Neuroscience*, *16*(October), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.979787>
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plasticity*, *2017*. <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>
- Ma, M., Zhang, X., Zhang, Y., Su, Y., Yan, H., Tan, H., Zhang, D., & Yue, W. (2021). Childhood Maltreatment Was Correlated With the Decreased Cortical Function in Depressed Patients Under Social Stress in a Working Memory Task: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, *12*(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.671574>
- Machado, A. (2000). *Neuroanatomia funcional* (2^aed). Aesculapius. <https://morfomed.files.wordpress.com/2016/04/livro-neuroanatomia-funcional-machado.pdf>
- Manelis, A., Iyengar, S., Swartz, H. A., & Phillips, M. L. (2020). Prefrontal cortical activation during working memory task anticipation contributes to discrimination between bipolar and unipolar depression. *Neuropsychopharmacology*, *45*(6), 956–963. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0638-7>
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, *626*(1), 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046>
- Marquand, A. F., Mourão-Miranda, J., Brammer, M. J., Cleare, A. J., & Fu, C. H. Y. (2008). Neuroanatomy of verbal working memory as a diagnostic biomarker for depression. *NeuroReport*, *19*(15), 1507–1511. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328310425e>
- Martin, J. H. (2013). *Neuroanatomia* (4^aed). Artmed.
- Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., Sanches, M., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J. L., Fox, P. T., Gao, J. H., & Soares, J. C. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with

- major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 12(2), 158–166.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001894>
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121(6), 1013–1052.
<https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., Derubeis, R. J., Dubois, B., Geyer, M. A., Goodwin, G. M., Gorwood, P., Jay, T. M., Joëls, M., Mansuy, I. M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., ... Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: Characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2), 141–168.
<https://doi.org/10.1038/nrd3628>
- Nardi, T., Sanvicente-Vieira, B., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Déficits na memória de trabalho em idosos com depressão maior: Uma revisão sistemática. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 29(2), 221–228. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722013000200011>
- OMS (2022). *Perturbação depressiva (depressão)*, Organização Mundial da Saúde. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Pelosi, L., Slade, T., Blumhardt, L. D., & Sharma, V. K. (2000). Working memory dysfunction in major depression: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 111(9), 1531–1543. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00354-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00354-0)
- Perini, G., Ramusino, M. C., Sinforiani, E., Bernini, S., Petrachi, R., & Costa, A. (2019). Cognitive impairment in depression: Recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1249–1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
- Pinel, J. P. J. (2005). *Biopsicologia* (5ªed). Artmed.
- Pu, S., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Kobayashi, H., Sasaki, N., Mitani, H., Adachi, A., Kaneko, K., & Nakagome, K. (2011). A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during working memory task in major depressive disorder. *Neuroscience Research*, 70(1), 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.01.001>
- Repovš, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Rose, E. J., & Ebmeier, K. P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. In *Journal of Affective Disorders*, 90(2–3), 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.003>
- Sankar, A., Adams, T. M., Costafreda, S. G., Marangell, L. B., & Fu, C. H. Y. (2017). Effects of antidepressant therapy on neural components of verbal working memory in depression. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1176–1183. <https://doi.org/10.1177/0269881117724594>
- Saylik, R., Williams, A. L., Murphy, R. A., & Szameitat, A. J. (2022). Characterising the unity and diversity of executive functions in a within-subject fMRI study. *Scientific Reports*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11433-z>
- Schöning, S., Zwitserlood, P., Engelen, A., Behnken, A., Kugel, H., Schiffbauer, H., Lipina, K., Pachur, C., Kersting, A., Dannlowski, U., Baune, B. T., Zwanzger, P., Reker, T., Heindel,

- W., Arolt, V., & Konrad, C. (2009). Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression. *Human Brain Mapping, 30*(9), 2746–2756. <https://doi.org/10.1002/hbm.20702>
- Simeonova, D., Paunova, R., Stoyanova, K., Todeva-Radneva, A., Kandilarova, S., & Stoyanov, D. (2022). Functional MRI correlates of stroop n-back test underpin the diagnosis of major depression. *Journal of Integrative Neuroscience, 21*(4). <https://doi.org/10.31083/j.jin2104113>
- Slana, A., & Repovš, G. (2020). Visual working memory capacity is limited by two systems that change across lifespan. *Journal of Memory and Language, 112*. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2020.104090>
- Snell, R. S. (2010). *Neuroanatomia clínica* (7^aed). Guanabara Koogan.
- SNS (2022). *Depressão*, Serviço Nacional de Saúde. <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/>
- Sun, H., He, Y., & Cao, H. (2021). Functional magnetic resonance imaging research in China. *CNS Neuroscience and Therapeutics, 27*(11), 1259–1267. <https://doi.org/10.1111/cns.13725>
- Szameitat, A. J., Vanloo, A., & Müller, H. J. (2016). Central as well as peripheral attentional bottlenecks in dual-task performance activate lateral prefrontal cortices. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00119>
- Thackray, A. E., Hinton, E. C., Alanazi, T. M., Dera, A. M., Fujihara, K., Hamilton-Shield, J. P., King, J. A., Lithander, F. E., Miyashita, M., Thompson, J., Morgan, P. S., Davies, M. J., & Stensel, D. J. (2023). Exploring the acute effects of running on cerebral blood flow and food cue reactivity in healthy young men using functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping, 44*(9), 3815–3832. <https://doi.org/10.1002/hbm.26314>
- van Loo, H. M., de Jonge, P., Romeijn, J. W., Kessler, R. C., & Schoevers, R. A. (2012). Data-driven subtypes of major depressive disorder: A systematic review. *BMC Medicine, 10*(1), 156. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-156>
- van der Velden, A. M., Scholl, J., Elmholdt, E. M., Fjorback, L. O., Harmer, C. J., Lazar, S. W., O'Toole, M. S., Smallwood, J., Roepstorff, A., & Kuyken, W. (2023). Mindfulness Training Changes Brain Dynamics During Depressive Rumination: A Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry, 93*(3), 233–242. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.038>
- Vasic, N., Walter, H., Sambataro, F., & Wolf, R. C. (2009). Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing. *Psychological Medicine, 39*(6), 977–987. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004443>
- Walsh, N. D., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Kim, J., Suckling, J., Mitterschiffthaler, M. T., Cleare, A. J., Pich, E. M., Mehta, M. A., & Fu, C. H. Y. (2007). A Longitudinal Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Verbal Working Memory in Depression After Antidepressant Therapy. *Biological Psychiatry, 62*(11), 1236–1243. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.022>

- Wang, X., Cheng, B., Roberts, N., Wang, S., Luo, Y., Tian, F., & Yue, S. (2021). Shared and distinct brain fMRI response during performance of working memory tasks in adult patients with schizophrenia and major depressive disorder. *Human Brain Mapping*, 42(16), 5458–5476. <https://doi.org/10.1002/hbm.25618>
- Werner, N. S., Meindl, T., Materne, J., Engel, R. R., Huber, D., Riedel, M., Reiser, M., & Hennig-Fast, K. (2009). Functional MRI study of memory-related brain regions in patients with depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 119(1–3), 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.003>
- Xu, X., Xin, F., Liu, C., Chen, Y., Yao, S., Zhou, X., Zhou, F., Huang, Y., Dai, J., Wang, J., Zou, Z., Kendrick, K. M., Zhou, B., & Becker, B. (2022). Disorder- and cognitive demand-specific neurofunctional alterations during social emotional working memory in generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 308, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.023>
- Zhao, J. L., Jiang, W. T., Wang, X., Cai, Z. D., Liu, Z. H., & Liu, G. R. (2020). Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 26(9), 885–895. <https://doi.org/10.1111/cns.13385>

ANEXOS

Anexo I

Crêterios de Elegibilidade dos artigos submetidos para leitura integral

Artigo	Referência Bibliográfica	Design	Tipo de Pesquisa	Participantes (>18 anos)	PDM	MT	RMf	Situa�o
A1	Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansk, J. G. & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: Specificity to schizophrenia compared with major depression. <i>Biological Psychiatry</i> , 53(5), 376-384. 10.1016/S0006-3223(02)01674-8	Quasi-experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluido
A2	Dumas, J. A. & Newhouse, P. A. (2015). Impaired Working Memory in Geriatric Depression: An fMRI Study. <i>American Journal of Geriatric Psychiatry</i> , 24(3), 433-436. 10.1016/j.jagp.2014.09.011	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluido
A3	Gaillard, C., Matthias Guillod, M., Ernst, M., Federspiel, A., Schoebi, D., Recabarren, R. E., Ouyang, X., Mueller-Pfeiffer, C., Horsch, A., Homan, P., Wiest, R., Hasler, G. & Martin-Soelch, C. (2020). Striatal reactivity to reward under threat-of-shock and working memory load in adults at increased familial risk for major depression: A preliminar study. <i>NeuroImage: Clinical</i> , 26. 10.1016/j.nicl.2020.102193	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	N�o	Sim	Sim	Excluido
A4	Garrett, A., Kelly, R., Gomez, R., Keller, J., Schatzberg, A. F. & Reiss, A. L. (2011). Aberrant brain activation during a working memory task in psychotic major depression. <i>American Journal of Psychiatry</i> , 168(2), 173-182. 10.1176/appi.ajp.2010.09121718	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluido
A5	Gärtner, M., Ghisu, M. E., Scheidegger, M., B�nke, L., Fan, Y., Stippl, A., Herrera-Melendez, A. L., Metz, S., Winnebeck, E., Fissler, M., Henning, A., Bajbouj, M., Borgwardt, K., Barnhofer, T. & Grimm, S. (2018). Aberrant working memory processing in major depression: evidence from multivoxel pattern classification. <i>Neuropsychopharmacology</i> , 43(9), 1972-1979. 10.1038/s41386-018-0081-1	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluido
A6	Goodin, P., Lamp, G., Hughes, M. E., Rossell, S. L. & Ciorciari, J. (2019). Decreased response to positive facial affect in a depressed cohort in the dorsal striatum during a working memory task – A preliminar fMRI study. <i>Frontiers in Psychiatry</i> , 10(60). 10.3389/fpsy.2019.00060	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluido

A7	Le, T. M., Borghi, J. A., Kujawa, A. J., Klein, D. N. & Leung, H. (2017). Alterations in visual cortical activation and connectivity with prefrontal cortex during working memory updating in major depressive disorder. <i>Neuroimage: Clinical</i> , 14, 43-53. 10.1016/j.nicl.2017.01.004	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído
A8	Levens, S. M. & Gotlib, I. H. (2010). Updating positive and negative stimuli in working memory in depression. <i>Journal of Experimental Psychology: General</i> , 138(4), 654-664. 10.1037/a0020283	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Não	Excluído
A9	Ma, M., Zhang, X., Zhang, Y., Su, Y., Yan, H., Tan, H., Zhang, D. & Yue, W. (2021). Childhood maltreatment was correlated with the decreased cortical function in depressed patients under social stress in a working memory task: a pilot study. <i>Frontiers in Psychiatry</i> , 12(671574). 10.3389/fpsyt.2021.671574	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído
A10	Manelis, A., Iyengar, S., Swartz, H. A. & Philips, M. L. (2020). Prefrontal cortical activation during working memory task anticipation contributes to discrimination between bipolar and unipolar depression. <i>Neuropsychopharmacology</i> , 45(6), 956-963. 10.1038/s41386-020-0638-7	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído
A11	Marquand, A. F., Mourão-Miranda, J., Brammer, M. J., Cleare, A. J. & Fu, C. H. Y. (2008). Neuroanatomy of verbal working memory as a diagnostic biomarker for depression. <i>NeuroReport</i> , 19(15), 1507-1511. 10.1097/WNR.0b013e328310425e	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído
A12	Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., Sanches, M., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J. L., Fox, P. T., Gao, J-H. & Soares, J. C. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. <i>Molecular Psychiatry</i> , 12(2), 158-166. 10.1038/sj.mp.4001894	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído
A13	Pu, S., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Kobayashi, H., Sasaki, N., Mitani, H., Adachi, A., Kaneko, K. & Nakagome, K. (2011). A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during working memory task in major depressive disorder. <i>Neuroscience Research</i> , 70(1), 91-97. 10.1016/j.neures.2011.01.001	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Não	Excluído
A14	Sankar, A., Adams, T. M., Costafreda, S. G., Marangell, L. B. & Fu, C. H. Y. (2018). Effects of antidepressant therapy on neural	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído

	componentes of verbal working memory in depression. <i>Journal of Psychopharmacology</i> , 31(9), 1176-1183. 10.1177/026988117724594								
A15	Schecklmann, M., Dresler, T., Beck, S., Jay, J. T., Febres, R., Haeusler, J., Jarczok, T. A., Reif, A., Plichta, M. M., Ehlis, A-C. & Fallgatter, A. J. (2011). Reduced prefrontal oxygenation during object and spatial visual working memory in unpolar and bipolar depression. <i>Psychiatry Research-Neuroimaging</i> , 194(3), 378-384. 10.1016/j.psychresns.2011.01.016	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Não	Excluído	
A16	Schoning, S., Zwitterlood, P., Engelen, A., Behnken, A., Kugel, H., Schiffbauer, H., Lipina, K., Pachur, C., Kersting, A., Dannlowski, U., Baune, B. T., Zwanzger, P., Reker, T., Heindel, W., Arolt, V. & Konrad, C. (2009). Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression. <i>Human Brain Mapping</i> , 30(9), 2756-2756. 10.1002/hbm.20702	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído	
A17	Vasic, N., Walter, H., Sambataro, F. & Wolf, R. C. (2009). Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing. <i>Psychological Medicine</i> , 39(6), 977-987. 10.1017/S0033291708004443	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído	
A18	Walsh, N. D., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Kim, K., Suckling, J., Mitterschiffthaler, M. T., Cleare, A. J., Pich, E. M., Mehta, M. A. & Fu, C. H. Y. (2007). A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy. <i>Biological Psychiatry</i> , 62(11), 1236-1243. 10.1016/j.biopsych.2006.12.022	Quasi-Experimental	Quantitativa	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluído	

Anexo II

JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies (JBI, 2020)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo III

Síntese dos resultados dos artigos incluídos referentes às regiões cerebrais alteradas na PDM

Artigo	Região Cerebral alterada nos pacientes com PDM (comparativamente aos GC)
A1	Para ambas as tarefas verbal e não verbal, ativação reduzida no: <ul style="list-style-type: none">- Tálamo esquerdo;- Tálamo direito;- Giro pré-central direito;- Córtex parietal direito. Apenas para a tarefa não verbal, maior ativação no: <ul style="list-style-type: none">- Giro temporal médio direito;- Giro frontal superior direito. (para a tarefa verbal, foi o GC que apresentou maior ativação nestas duas regiões)
A2	No desempenho das tarefas 1-back e 2-back, pior desempenho e diminuição da ativação no: <ul style="list-style-type: none">- Lobo frontal bilateral;- Pré-cúneo.
A4	Défice neural no: <ul style="list-style-type: none">- Lobo temporal. Durante a tarefa de 2-back, maior ativação no: <ul style="list-style-type: none">- Lobo occipital direito;- Região para-hipocampal. Durante a tarefa de 2-back, ativação significativamente menor no: <ul style="list-style-type: none">- Córtex pré-frontal dorsolateral direito. (A ativação do córtex pré-frontal esquerdo – córtex pré-frontal dorsolateral, giro frontal médio e giro frontal superior – associada, de forma significativa, à ativação na junção temporoparietal direita na tarefa de 2-back).
A5	Maior ativação no: <ul style="list-style-type: none">- Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo;- Córtex cingulado anterior dorsal. Menor ativação no: <ul style="list-style-type: none">- Lobo parietal inferior direito;- Giro temporal superior esquerdo. Durante a realização de tarefas, observou-se uma ativação significativamente menor no: <ul style="list-style-type: none">- Córtex cingulado posterior. (no estado de repouso verificou-se o oposto).
A6	No estímulo do afeto social (nos rostos felizes), ativação significativamente menor no: <ul style="list-style-type: none">- Corpo estriado (núcleo caudado esquerdo, núcleo caudado direito e putâmen esquerdo);

	<p>- Joelho do corpo caloso;</p> <p>- Córtex cingulado anterior direito.</p> <p>(Pontuações elevadas da escala de depressão DASS-21 correspondem ao aumento da resposta no córtex cingulado anterior direito).</p>
A7	<p>Nas áreas de associação visual, os padrões de ativação regional e a conectividade funcional apresentam-se alterados em:</p> <p>- Áreas pré-frontais.</p> <p>Durante a tarefa visual de MT, papel reduzido do:</p> <p>- Córtex pré-frontal.</p> <p>Na condição de “relembrar cena”, durante a tarefa visual de MT, ativação significativamente menor no:</p> <p>- Sulco occipital transverso bilateral;</p> <p>- Giro occipital médio;</p> <p>- Lobo parietal posterior esquerdo.</p> <p>Durante o processamento seletivo da cena, ligação anormal entre:</p> <p>- Área local para-hipocampal direita e o giro frontal médio esquerdo.</p> <p>(Sintomas depressivos associados à manutenção de informação visual obsoleta = atualização da MT prejudicada).</p>
A9	<p>Sob a condição de stresse, na manutenção da MT, ativação reduzida no:</p> <p>- Giro fusiforme esquerdo.</p> <p>Sob a condição de stresse, na manipulação da MT, ativação reduzida no:</p> <p>- Giro fusiforme esquerdo;</p> <p>- Córtex pré-frontal anterior direito.</p> <p>Sob a condição de não stresse, na manutenção e manipulação da MT, ativação diminuída:</p> <p>- Na área motora suplementar direita;</p> <p>- No giro fusiforme esquerdo.</p>
A10	<p>Na condição <i>2-back</i> (para a antecipação de rostos com expressão de medo), diminuição significativa na ativação do:</p> <p>- Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.</p>
A11	<p>Na condição <i>3-back</i> (tarefa verbal de MT) maior atividade no:</p> <p>- Córtex cingulado anterior subgenual.</p>
A12	<p>Ativação significativamente maior no:</p> <p>- Giro frontal médio esquerdo;</p> <p>- Giro frontal superior esquerdo;</p> <p>(ambos pertencentes ao córtex pré-frontal dorsolateral).</p> <p>- Giro frontal direito;</p> <p>- Giro frontal esquerdo;</p> <p>- Giro cingulado esquerdo.</p> <p>(o que sugere hiperativação anormal na rede frontolímbica envolvendo o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex cingulado anterior).</p>
A14	<p>Entre a semana 0 e a semana 12, na tarefa de codificação da MT, redução significativa na ativação do:</p> <p>- Giro pré-central direito;</p> <p>- Giro temporal médio esquerdo.</p>

	<p>(Verificou-se uma tendência para a redução de ativação nas regiões frontal média direita, cíngulo esquerdo, giro temporal inferior esquerdo e regiões parietais inferiores bilaterais).</p> <p>Entre a semana 0 e a semana 12, na tarefa de manutenção da MT, redução significativa na ativação do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giro temporal inferior esquerdo. <p>(Na última semana, redução significativa na atividade frontal inferior esquerda).</p> <p>Entre a semana 0 e a semana 12, na tarefa de recuperação da MT, redução significativa na ativação do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giro parietal inferior esquerdo; - Giro pré-central direito; - Cerebelo.
A16	<p>Na tarefa de <i>2-back</i>, comparativamente à <i>0-back</i>, ativação de várias partes do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Córtex cíngulo; - Giro para-hipocampal. <p>(o que indica hiperativação do córtex cíngulo).</p> <p>À medida que a carga de MT aumentou, ativação mais acentuada no:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Córtex cíngulo anterior; - Córtex cíngulo posterior.
A17	<p>Padrão de conectividade funcional diminuído nas regiões:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parietal inferior; - Pré-frontal superior; - Frontopolar. <p>Padrão de conectividade funcional aumentado no:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; - Cerebelo; - Córtex temporal superior bilateral; - Cúneo esquerdo; - Giro lingual direito. <p>Durante o estado de repouso e durante a realização de tarefas, existe uma ligação alterada no:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Córtex cíngulo anterior; <p>(que também é mais ativado no grupo de participantes com PDM).</p>
A18	<p>Menor ativação no:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giro lingual; - <i>Vermis</i> cerebelar. <p>À medida que aumenta a exigência cognitiva, ocorre um recrutamento compensatório, para manter o desempenho, no córtex frontal inferior e córtex parietal inferior, que é alcançado através de uma maior ativação na região:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-frontal.

