

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**TOMADA DE DECISÃO EM PACIENTES DEPRIMIDOS:
ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO**

Silvia Gomes Laurentino

Recife- 2015

SILVIA GOMES LAURENTINO

**TOMADA DE DECISÃO EM PACIENTES DEPRIMIDOS:
ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO**

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco como requisito a obtenção do grau de Doutora em Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Everton Botelho Sougey.

Recife- 2015

L383t Laurentino, Silvia Gomes.
Tomada de decisão em pacientes deprimidos: estudo eletrofisiológico /
Silvia Gomes Laurentino. – Recife: O autor, 2015.
116 f.: il. ; tab.; graf.; 30 cm.

Orientador: Everton Botelho Sougey.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Depressão. 2. Tomada de decisão. 3. Eletroencefalografia. I. Sougey,
Everton Botelho (Orientador). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2015-145)

SILVIA GOMES LAURENTINO

TOMADA DE DECISÃO EM PACIENTES DEPRIMIDOS: ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco como requisito a obtenção do grau de Doutora em Neurologia.

Aprovado em: 06.05.2015

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sandra Lopes (Membro interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues (Membro interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro (Membro interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Rubem Carlos de Araújo Guedes (Membro externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Kátia Cristina Lima de Petribú (Membro externo)
Universidade de Pernambuco

Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

A minha família, meus pais (in memoriam), minha irmã Isabel Laurentino, todos que tanto amo e que sempre respeitaram meu ser e minha forma de existir.

À Pablo Emanuel, grande amigo e parceiro em todos os momentos deste projeto.

À Ana Paula Chagas e Carine Wesiolek.

À professora Sandra Lopes, minha grande incentivadora e tutora nos caminhos da neurociência.

“ No mais profundo de si mesmo, o nosso ser rebela-se em absoluto contra todos os limites. Os limites físicos são-nos tão insuportáveis quanto os limites do que nos são psiquicamente possível”. Lou Andréas-Salomé.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Escrevo essas palavras de agradecimentos para deixar registrado o quanto, neste momento, compartilho do meu carinho, afeto e admiração por todas as pessoas que chegaram e ficaram na minha história.

- À Juliana Laurentino, minha eterna incentivadora, filha e parceira.
- Ao Professor Antônio Lavareda, um apaixonado pela neurociência e com o seu olhar de vanguarda instalou o primeiro laboratório de Neurociência Aplicada do Nordeste.
- Ao Professor Everton Botelho por ter acreditado, orientado e investido neste projeto.
- À Silvana Laurentino, minha irmã e meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

- À Marcela Montenegro, minha grande amiga e incentivadora.
- Aos meus colegas da pós-graduação, especialmente Daniel Marques, Aline, Fernando, presentes que a vida me deu e que vou guardar para sempre.
- Professor Marcelo Cairrão e Professora Kátia Petribu, pelas valiosas observações e orientações.
- John Antony e Felipe Assunção, parceiros de pesquisas no Neurolab.
- Ao time do Neurolab: Mônica, Diana, Tatiana e Celso. Obrigada por todos os momentos que compartilhamos no laboratório e na vida.
- À Professora Paula Rejane por tanta dedicação e paciência com seus alunos.
- À equipe da Posneuro (UFPE), especialmente Solange, grande amiga e parceira.
- Ao Professor Ruben Guedes, meu grande mestre e referência na Neurociência.
- À Matilde, minha grande amiga que, silenciosamente, sempre se faz presente.
- À Zezinha, minha fiel amiga há 15 anos.
- Aos pacientes e voluntários que tiveram tanta disposição para se submeter a um experimento tão exaustivo.

RESUMO

Dentre várias questões comportamentais envolvidas nos transtornos depressivos, os conflitos decisórios se destacam por afetar diretamente a vida social e profissional. Estudos de neuroimagem demonstram que os circuitos neurais envolvidos nos processos decisórios e na emoção social, são os mesmos que se apresentam disfuncionais na depressão. Nosso objetivo foi verificar o processo de tomada de decisão em situação de risco/recompensa e de conflito moral em indivíduos deprimidos através de métodos neuropsicofisiológicos. **Métodos:** Foram avaliados 40 pacientes, sendo 20 com depressão e 20 sem depressão. Aplicou-se questionários para diagnóstico e gravidade da depressão (SCID-IV e Hamilton) em todos os voluntários. Os indivíduos foram, posteriormente, submetidos as tarefas envolvendo risco-recompensa, o Iowa Gambling Task (IGT), e uma tarefa de conflito moral (dilemas do Trolley e Footbridge). Durante as tarefas foi registrado o EEG com 21 canais, para o estudo do Índice de Assimetria do Alfa Frontal, e do sLORETA para identificação das áreas corticais. Além disso, realizou-se o registro do Skin Conductance Response (SCR) para o estudo do despertar emocional. **Resultados:** No estudo da tomada de decisão de risco-recompensa (IGT), o grupo deprimido apresentou um Netscore total menor ($p < 0,003$) quando comparado com não deprimidos. Na avaliação do Netscore por blocos (5 blocos de 20 jogadas), os não deprimidos tiveram um escore mais alto nos dois últimos blocos caracterizando uma curva de aprendizado normal. O efeito antecipatório do IGT medido através do SCR revelou uma resposta de aprendizado emocional apenas para os não deprimidos ($p < 0,05$). No EEG em repouso se observou através do Índice de Assimetria do Alfa Frontal (IAAF) uma maior ativação hemisférica frontal direita no grupo de deprimidos ($p < 0,05$) quando comparado aos não deprimidos. O estudo de correlação entre o IAAF e a gravidade do quadro depressivo, usando a Escala de Hamilton, revelou uma correlação negativa ($p < 0,001$; $-0,675$). O estudo do sLORETA revelou, no grupo de deprimidos, maior ativação cortical no giro frontal inferior (BA10) e médio (BA 11) à direita na frequência Beta 3, e no cíngulo posterior (BA31) na frequência Alfa 2. Durante a análise do conflito moral, observou-se ativação no córtex cingulado posterior (BA 31) na frequência Alfa 1, ínsula (BA 13) bilateralmente na frequência Alfa 1, córtex cingulado anterior (BA 32) na frequência Beta 3, e giro temporal superior (BA42) na frequência Theta. **Conclusões:** Os indivíduos com depressão maior apresentam comprometimento na modulação do circuito cognitivo e sócio-emocional. Indivíduos com depressão maior podem apresentar um comprometimento na fluidez cognitiva para avaliar estratégias e planejamentos executivos que envolve risco-recompensa ou conflito moral pessoal. Associar o IAAF e o sLORETA contribuiu para confirmar que não apenas as áreas corticais, mas também as oscilações das frequências cerebrais e a lateralização hemisférica participam da regulação do comportamento de tomada de decisão em pacientes com depressão maior.

Palavras-chaves: Depressão. Tomada de decisões. Eletroencefalografia.

ABSTRACT

From several behavioral questions involved in the mood disorders, decision conflicts stand out because can affect directly the social and professional capacity. Neuroimage studies demonstrated that the neural circuits involving in the decision process and social emotion have been the same circuits involved in major depression. For this reason our objective was to study the decision making process in risk/reward situation in addition to moral conflict in depressed patients through neuropsychophysiological methods. **Methods:** We analyzed 40 patients, 20 with depression and 20 without depression. It was applied a depression questionnaire to gravity and clinical diagnosis (SCID-IV and Hamilton's scale). The volunteers were submit to the moral conflict and risk-reward task (Iowa Gambling Task). An EEG recording was done to measure the Frontal Alpha Asymmetry Index (FAAI) and the sLORETA to identify cortical areas. Furthermore, it was recording the Skin Conductance Response (SCR) to study the emotional arousal response **Results:** In the risk-reward decision-making task (IGT), the depressed group presented a total Netscore lower ($p < 0,03$) than no depressed. Analyzing the Netscore by blocks, no depressed patients had a highest score in the last two blocks featuring a normal learning curve. The emotional anticipatory effect measured through the SCR revealed an emotional learning response just for the no depressed group ($p < 0,05$). The EEG related to the Frontal Alpha Asymmetry Index (FAAI) showed high right frontal activation in the depressed group ($p < 0,05$) compared with no depressed. The correlation study between FAAI and Hamilton scale showed a negative correlation ($p < 0,001$; $r = -0,675$). The sLORETA study revealed in the depressed group more right activation in the lower and middle frontal gyrus (BA 10, 11) in the Beta 3 frequency and in the posterior cingulate gyrus (BA31) in the Alpha 2 frequency. During the moral personal conflict task, more activation was seen in the right posterior cingulate cortex (BA 31) in the Alpha 1 frequency; insular cortex (BA13) bilaterally; right anterior cingulate cortex (BA32) in the Beta 3 frequency and temporal superior gyrus (BA42) in the Theta frequency. **Conclusion:** People with major depression have a dysfunction in the circuits, which modulate the cognitive, emotional and social behavior. Patients with depression may have an impairment in cognitive fluidity to evaluate strategies for risk-reward or personal moral conflict. Combined FAAI with sLORETA contribute to confirm that not only cortical areas, but also the oscillations of brain frequencies participate in the regulation of the decision-making behavior in patients with major depression.

Keywords: Depression. Decision Making. Electroencephalography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACI	Análise de Componente Independente
AED	Atividade Eletrodérmica
ANOVA	do inglês, <i>Analisis of Variance</i>
APA	Associação Americana de Psiquiatria
BA	Área de Brodmann
BOLD	do inglês, <i>Blood Level Oxygen Dependent</i>
CCA	Córtex Cingulado Anterior
CCApq	Córtex Cingulado Anterior Pregenua
CCAsq	Córtex Cingulado Anterior Subgenua
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEERMA	Centro de Estudos e Ensaios em Risco e Modelagem Ambiental
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGP	Córtex Cingulado Posterior
CIDI	do inglês, <i>Composite International Diagnostic Interview</i>
CLCEPT	Circuito Limbico- Cortical-Estriatal-Pálido-Talâmico
COF	Córtex Órbitofrontal
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CPFDL	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
CPFOM	Córtex Pré Frontal Orbitomedial
CPFVL	Córtex Pré Frontal Ventrolateral
CPFVM	Córtex Pré-frontal VentroMedial
CPP	Córtex Parietal Posterior
CPRS	do inglês, <i>Comprehensive Psycophatological Rating Scale</i>
DDM	Desordem Depressiva Maior
DIS	do inglês, <i>Diagnostic Interview Schedule</i>
ECA	do inglês, <i>Epidemiologic Catchment Area</i>
EEG	Eletroencefalograma
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FRAA	Formação Reticular Ativadora Ascendente
FTT	do inglês, <i>Fast Fourier Transformation</i>
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton
HMS	Hipótese do Marcador Somático

Hz	Hertz
IAAF	Índice de Assimetria do Alfa Frontal
IGT	do inglês, <i>Iowa Gambling Task</i>
INS	Córtex Insular
IPESPE	Instituto de Pesquisas Sociais de Pernambuco
KΩ	Kilohms
Logn	Logaritmo natural
LORETA	do inglês, <i>Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i>
MADRS	do inglês, <i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>
MNI	Instituto de Neurologia de Montreal
NBR	do inglês, <i>Negative Bold Response</i>
NCS	do inglês, <i>National Comorbidity Survey</i>
NEUROLAB	Laboratório de Neurociência Aplicada
NMDA	N-Metil D-Aspartato
NS-SCR	do inglês, <i>Non Specific Skin Conductance Response</i>
ONU	Organização das Nações Unidas
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
RNMf	Ressonância Nuclear Magnética Funcional
SCID	do inglês, <i>Strutured Clinical Interview for DSM Disorders</i>
SCL	do inglês, <i>Skin Conductance Level</i>
SCP	Substância Cinzenta Periaqueductal
SCR	do inglês, <i>Skin Conductance Response</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SPSS	do inglês, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TR	Tempo de Reação
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USP	Universidade de São Paulo
μS	microSiemens

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Circuitos neurais da depressão	20
Figura 2	Subdivisão citoarquitetônica do córtex pré-frontal medial e orbital	24
Figura 3	Diagrama simples ilustrando o evento da cadeia fisiológica do “ Body loop”	33
Figura 4	Dilema do Trolley	41
Figura 5	Dilema do Footbridge	42
Figura 6	Representação gráfica dos principais componentes do SCR	57
Figura 7	Efeito da depressão maior sobre a latência para responder aos dilemas morais impessoal (Trolley) e pessoal (Footbridge).	62
Figura 8	Efeito da depressão maior sobre o desempenho total no teste IGT.	63
Figura 9	Desempenho de deprimidos no IGT por blocos	64
Figura 10	Efeito da depressão maior sobre o Índice de assimetria do Alfa Frontal.	66
Figura 11	Correlação de valores da escala de Hamilton com o IAFF para o estudo das regiões F4 e F3 , F8 e F7 do córtex frontal direito	68
Figura 12	Sloreta revelando maior densidade de corrente em diferentes regiões corticais de indivíduos deprimidos.	70
Figura 13	Efeito da depressão sobre ativação cortical durante dilema moral do Footbridge.	72
Figura 14	Efeito da depressão sobre ativação cortical durante dilema moral do Trolley.	74

LISTA TABELAS

Tabela 1	Caracterização da amostra	60
Tabela 2	Depressão e respostas aos dilemas morais pessoal e impessoal	62
Tabela 3	Efeito da depressão maior sobre a resposta do marcador somático por blocos de jogadas para cartas vantajosas e desvantajosas	65
Tabela 4	Correlação negativa entre a Escala de <i>Hamilton</i> e o <i>IAAF</i>	67
Tabela 5	Localização de áreas corticais com maior ativação em indivíduos deprimidos	69
Tabela 6	Localização das áreas corticais mais ativadas em deprimidos durante respostas a dilema moral pessoal do Footbridge	71
Tabela 7	Localização das áreas corticais mais ativadas em deprimidos durante respostas a dilema moral impessoal do Trolley.	73

SUMÁRIO

1 Introdução	15
2 Revisão da literatura	19
2.1 Depressão Maior	19
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.2 Circuitos neurais envolvidos na depressão maior	21
2.1.3 Outras alterações biológicas encontradas na depressão maior	23
2.2 Tomada de decisão na depressão maior	31
2.2.1 Entendendo o processo de tomada de decisão.....	31
2.2 Tomada de decisão do tipo punição/recompensa	32
2.2.3 Iowa Gambling Task.....	34
2.2.4 Analisando as respostas emocionais do marcador somático	35
2.2.5 Tomada de decisão diante de conflito moral	39
3 Hipótese	44
4 Objetivos	45
5 Materiais e métodos	46
5.1 Tipo de estudo	46
5.2 Local do estudo.....	46
5.3 População do estudo	46
5.4 Critérios de elegibilidade	46
5.5 Universo e amostra.....	47
5.6 Definição das variáveis.....	47

5.7 Instrumentos para coleta de dados	48
5.7.1 Questionário de identificação	48
5.7.2 SCID-IV	48
5.7.3 Escala de Hamilton	49
5.7.4 Julgamento moral	49
5.7.5 Tomada de decisão de incerteza	51
5.7.6 EEG	52
5.7.7 Resposta eletrodérmica	52
5.7.8 Aspectos éticos	52
5.8 Procedimentos para coleta de dados.....	53
5.9 Análise dos dados	54
5.10 Análise estatística dos dados	58
6 Resultados	60
7 Discussão	75
8 Considerações finais	82
Referências.....	83
Apêndices.....	101
Anexos.....	104

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos afetam cerca de 1/5 da população mundial ao longo da vida (Gavin *et al.*, 2010; Barger *et al.*, 2014) e podem provocar importantes comprometimentos nas atividades de vida diária e no desempenho profissional (Cusi *et al.*, 2012; Barger *et al.*, 2014). A depressão maior ocupa o quarto lugar no ranking dos transtornos incapacitantes, podendo atingir o primeiro lugar até 2030 (Barger *et al.*, 2014). Estudos longitudinais revelam que o transtorno depressivo maior é primariamente uma patologia com elevada taxa de recorrência e cronicidade, tornando-se um sério problema de saúde pública (Blanco *et al.*, 2010; Rubio *et al.*, 2011). Estudos epidemiológicos estimam que nos Estados Unidos da América (EUA) exista uma prevalência do transtorno depressivo maior (DDM) em torno de 13,2% (Blanco *et al.*, 2010). Acredita-se que a depressão será a segunda maior causa de incapacidade até 2020 para os americanos (Blanco *et al.*, 2010).

A depressão tem consequências econômicas graves para os americanos. Em 2000, o custo anual para o tratamento nos casos de depressão maior foi estimado em US\$ 83,1 bilhões de dólares (McLaughlin, 2011). Trabalhadores americanos deprimidos perdem por semana 5,6 horas do seu tempo produtivo no trabalho, comparado com 1,6 horas dos trabalhadores não deprimidos (Stewart, Ricci, Chee, Hahn, *et al.*, 2003; McLaughlin, 2011).

No Brasil, a prevalência do transtorno depressivo é da ordem de 4,1% na população total, segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) realizada em 2008. De acordo com dados do Estudo Carga de Doenças da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) realizado para o Brasil em 1998, as doenças neuropsiquiátricas ocuparam a 12^a posição na avaliação do tempo de afastamento de atividade laboral. No entanto, mensurando os indicadores de incapacidade, as doenças neuropsiquiátricas assumem a primeira posição. O impacto social da depressão inclui tanto a incapacidade individual, como a sobrecarga familiar associado à doença. Sintomas depressivos e da depressão maior são problemas frequentes e importantes no âmbito da saúde pública no país (Silva de Lima, 1999). No Brasil, os estudos epidemiológicos têm contribuído para uma maior

compreensão sobre os transtornos mentais e suas eventuais consequências sociais, econômicas e pessoais (Fleck *et al.*, 2003).

Um dos sintomas menos conhecidos e estudados na depressão, e que causa os maiores problemas sociais e econômicos, é a indecisão (Radford *et al.*, 1991; Pizzagalli *et al.*, 2008; Harle *et al.*, 2010; Mclaughlin, 2011). Pessoas com depressão podem ter problemas para tomar decisões devido a vários fatores, como a diminuição da concentração, a forma negativa como veem as coisas, e a diminuição na motivação e autoconfiança (Harle *et al.*, 2010; Van Randenborgh *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2012).

O humor, seja ele negativo ou positivo, desempenha um papel crítico no comportamento social e interpessoal (Zhang *et al.*, 2012). Sabe-se que os fatos positivos levam a interpretar situações externas de forma mais otimista e com maior confiança, promovendo maior altruísmo e melhor comportamento social. Por outro lado, a depressão leva a afetos negativos que promovem um comportamento social mais pessimista e cético (Mccullough, 2003; Harle *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2012). Isto explica por que os estudos têm frequentemente associado depressão com incapacidade nas funções sociais (Radford *et al.*, 1991; Mccullough, 2003; Van Randenborgh *et al.*, 2010).

Considerando os aspectos acima relatados, observa-se um crescente interesse nos estudos dos neurocircuitos envolvidos nos modelos de desordens do humor (Drevets e Raichle, 1992; Drevets, 1999; 2003; 2007) e nas bases neurais da cognição social. Ou seja, existe uma necessidade de se compreender e estudar mais profundamente a depressão e sua relação com a tomada de decisão (Costello, 1983; Henriques *et al.*, 1994; Fellows e Farah, 2007; Holmes e Pizzagalli, 2008; Pizzagalli, 2011; Cusi *et al.*, 2012).

Em indivíduos saudáveis a base neural da cognição social consiste de uma complexa rede neural envolvida no processamento cognitivo e afetivo (Adolphs, 2009). As áreas que contribuem de forma mais importante para a rede neural envolvida na cognição social incluem as regiões do córtex pré-frontal, tais como: o córtex ventromedial(CPFVM), envolvido na regulação da emoção e avaliação de recompensa; o dorsolateral (CPF DL), implicado nos processos de ordem superior, entre eles, o controle cognitivo e as funções executivas (Adolphs, 2009; Price e Drevets, 2010; Scheuerecker *et al.*, 2010; Harle e Sanfey, 2012). Vale ressaltar a importância do córtex cingulado anterior que monitora conflitos e integra as

informações para motivar o comportamento. Assim como a amígdala é fundamental para o processamento e a avaliação dos estímulos emocionais (Drevets, Bogers, *et al.*, 2002; Price, 2007; Hamilton *et al.*, 2008; Amico *et al.*, 2012; Cusi *et al.*, 2012).

Ressalta-se que o substrato neuroanatômico envolvido no processo de tomada de decisão possui várias vias em comum às encontradas nas disfunções dos circuitos neurais observadas nos quadros de depressão (Radford *et al.*, 1991; Fellows e Farah, 2007; Holmes e Pizzagalli, 2008; Takahashi *et al.*, 2008; Harle *et al.*, 2010).

O processo de tomada de decisão envolve análise lógica em situação de certeza, análise do tipo custo-benefício em situação de incerteza, e análise de valor em situação de conflito moral. Estes processos estão todos interligados e apresentam áreas ou circuitos que tem como referência o córtex pré-frontal. Em vista disto, o resultado da tomada de decisão está relacionado com a ativação dessas áreas (Greene *et al.*, 2004; Bechara *et al.*, 2005; Takahashi *et al.*, 2008; Greene e Paxton, 2009; Li *et al.*, 2010; Cui *et al.*, 2013; Beitz *et al.*, 2014; Cotrena *et al.*, 2014; Steingroever e Wagenmakers, 2014).

Como dito anteriormente, os pacientes deprimidos apresentam grandes dificuldades na tomada de decisão, com repercussão no seu desempenho funcional. Estudos usando o *Iowa Gambling Task* (IGT), um jogo de cartas que avalia a tomada de decisão simulando ganhos ou perdas em situação de incerteza (punição/recompensa) (Bechara *et al.*, 2005; Jaracz e Borkowska, 2012; Bollon e Bagneux, 2013), revelaram que pacientes deprimidos e/ou com apatia apresentavam maior impulsividade e baixo desempenho na execução do mesmo (Takahashi, Oono *et al.* 2008). Desta forma, o uso do IGT para avaliar a tomada de decisão em situação de incerteza, em pacientes deprimidos ou com outros transtornos neuropsiquiátricos, parece ser um método confiável, com bom reconhecimento científico e aplicabilidade.

A literatura também aponta que estudos de tomada de decisão utilizando paradigmas de dilemas morais (Greene *et al.*, 2004; Greene, 2007; Greene e Paxton, 2009; Shenhav e Greene, 2010; Paxton *et al.*, 2012) tem revelado aumento da atividade no córtex pré-frontal medial simultaneamente a regiões subcorticais durante a contemplação de tarefas moralmente conflituosas. Este dado demonstra que as regiões do córtex pré-frontal medial participam do circuito envolvido nas

desordens do humor e desempenham um importante papel no julgamento moral (Greene *et al.*, 2004; Fumagalli *et al.*, 2011).

A maioria dos estudos envolvidos no conhecimento sobre a rede neural relacionada à depressão e a tomada de decisão, usa técnicas de neuroimagem, como a Ressonância Nuclear Magnética Funcional (RNMf) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons Livres (PET scan cerebral) (Drevets e Raichle, 1992; Drevets, 1999; 2000a; Supprian *et al.*, 2004; Schoning *et al.*, 2009; Frodl *et al.*, 2010; Dillon e Pizzagalli, 2013).

Além das técnicas acima mencionadas, deve-se considerar que outros métodos neurofisiológicos, especialmente a eletroencefalografia (EEG) através da análise do Índice de Assimetria do Alfa Frontal (IAAF), o estudo dos potenciais evocados e a Tomografia Eletromagnética de Baixa Resolução (LORETA), também têm sido utilizados nos estudos de depressão maior e tomada de decisão, com importante reconhecimento científico (Henriques e Davidson, 1990; Tomarken *et al.*, 1990; Henriques e Davidson, 1991; Sutton e Davidson, 2000; Coan e Allen, 2003; Stewart *et al.*, 2010; Segrave *et al.*, 2011; Stewart, Coan, *et al.*, 2011; Vanderhasselt *et al.*, 2012; Gold *et al.*, 2013; Stewart *et al.*, 2014).

Este estudo tem como objetivo adquirir uma maior compreensão dos achados eletrofisiológicos encontrados nos quadros de depressão maior e a sua associação com os circuitos da tomada de decisão.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A seguir será apresentada uma breve revisão sobre os principais temas abordados nesta tese.

2.1 Depressão Maior

2.1.1 Epidemiologia

A depressão maior, segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), apresenta significativa morbimortalidade, afetando indivíduos, suas habilidades profissionais, relações pessoais e engajamento nas atividades sociais (Kiyohara e Yoshimasu, 2009). Americanos já vivenciaram um episódio de depressão maior, pelo menos uma vez na vida (Kessler *et al.*, 2003). Segundo o estudo de Kessler e cols. (2003), as pesquisas epidemiológicas nos EUA vêm sendo realizadas desde o final da segunda grande guerra, porém, somente a partir dos anos 80 foram desenvolvidos questionários estruturados para o diagnóstico específico das desordens mentais.

A princípio, foi elaborado o *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), que utilizou critérios diagnósticos padronizados para definição de transtornos psiquiátricos (*Diagnostic Interview Schedule-DIS*). No final dos anos 90, surgiu o primeiro estudo para pesquisa com representatividade nacional, o *National Comorbidity Survey* (NCS), que consistiu de uma versão modificada do “*Composite International Diagnostic Interview* (CIDI)” baseado nos critérios “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition*” (DSM-III-R) utilizado para diagnóstico de desordens mentais (Kessler *et al.*, 1996; Kessler *et al.*, 2003). Porém, sentindo necessidade de um novo instrumento, a Associação Americana de Psiquiatria (AAP) introduziu o “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*” (DSM-IV- SCID) que tinha por objetivo enfatizar a importância clínica requerida para o diagnóstico de depressão maior, passando a ser amplamente utilizado (Kessler *et al.*, 2003).

Com a utilização do estudo do ECA foi possível observar de forma fidedigna outros dados envolvidos no quadro de depressão maior (Hasin *et al.*, 2005; Kessler, Akiskal, *et al.*, 2006; Kessler, Haro, *et al.*, 2006).

Quanto à morbidade e mortalidade, a ONU estima que a cada ano cerca de 877,000 mil pessoas se suicidam. Seus estudos apontam ainda que tentativas de suicídios são 20 vezes mais frequentes do que o próprio ato de suicídio, especialmente nos portadores de transtorno depressivo, e que este se associa em mais de 90% com estas tentativas (Simon e Vonkorff, 1998; Woody *et al.*, 1999; Kessler, Haro, *et al.*, 2006; Zimmerman *et al.*, 2007; Nierenberg, 2008; Kiyohara e Yoshimasu, 2009; Gavin *et al.*, 2010).

Outro fator de relevância são as questões culturais que podem contribuir para que alguns indivíduos camuflam seus sintomas, e outros falem deles abertamente. Em um estudo que examinou a associação entre sintomas somáticos e depressão (Simon *et al.*, 1999) no sistema de saúde de 14 países nos quais cerca de 26,000 pacientes participaram e 69% dos pacientes com depressão reportavam apenas sintomas somáticos, com predominância dos hispânicos, afro-americanos e asiáticos (Simon e Vonkorff, 1998; Simon *et al.*, 1999; Kessler *et al.*, 2003; Munoz *et al.*, 2005; Gavin *et al.*, 2010).

Além dos sérios problemas relacionados às questões de mortalidade e morbidade que acompanham os episódios de depressão maior, não se pode deixar de considerar as consequências de ordem social e econômica relacionadas à depressão (Stewart, Ricci, Chee, Hahn, *et al.*, 2003). Em 2000, o custo anual relacionado à depressão foi de US\$ 83,1 bilhões de dólares (Greenberg *et al.*, 2003). A depressão provoca a perda de 5.6 horas de tempo produtivo no trabalho por semana, quando comparado com 1,6 horas nos não deprimidos (Stewart, Ricci, Chee, Hahn, *et al.*, 2003; Stewart, Ricci, Chee e Morganstein, 2003; McLaughlin, 2011). A perda de tantas horas de trabalho produtivo, ocasiona um déficit econômico de mais de 225 milhões de dias de trabalho, bem como, US\$36,6 bilhões de perda na produtividade relacionada ao salário por ano (Kessler, Akiskal, *et al.*, 2006; McLaughlin, 2011).

2.1.2 Circuitos Neurais envolvidos na depressão maior

Considerando os estudos de neuroimagem, neurofisiologia e neuropatologia, a rede neural que modula os aspectos do comportamento emocional, de uma forma geral, também está envolvida na fisiopatologia dos transtornos do humor (Drevets e Raichle, 1992; Drevets, 2000b; Drevets, Price, *et al.*, 2002; Phillips *et al.*, 2003; Holmes e Pizzagalli, 2008; Price e Drevets, 2010).

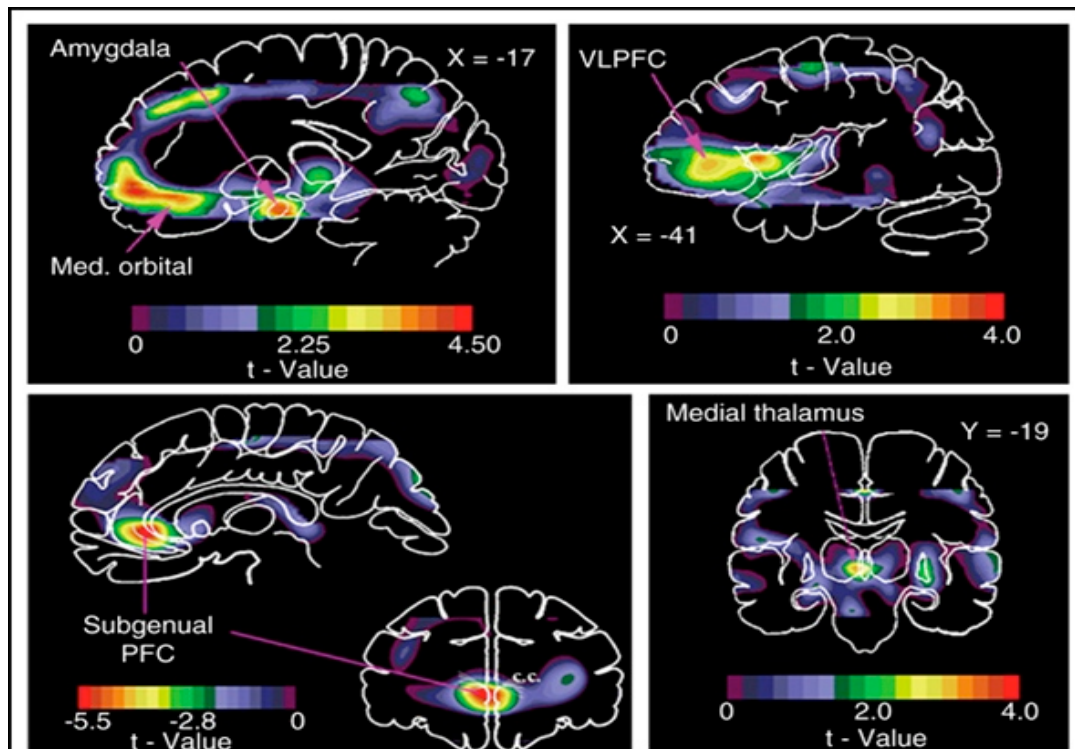


Figura 1. Circuitos neurais da depressão: Áreas de atividade fisiológica anormalmente aumentada na depressão maior mostra na imagem do valor de “p” não pareado, o qual foi computado usando o mapeamento estatístico não-paramétrico para comparar atividades entre depressivos e controles (Drevets et 1992, 1997). No lado esquerdo superior o valor de “t” positivo no corte sagital localizado a 17mm da linha média esquerda (X=-17) mostra áreas onde o CBF (fluxo sanguíneo cerebral) está aumentado nos depressivos versus controles na amígdala e córtex medial e orbital (reproduzido por Price et col. 1996). O valor positivo de “t” na corte sagital 41 mm da linha média esquerda (X=-41) mostra áreas com CBF aumentada em deprimidos no córtex ventrolateral (CPFVL), orbitofrontal lateral C, e ínsula anterior (reproduzido por Drevets et col. 2004). O valor positivo de “t” no corte coronal localizado a 19mm para a comissura anteroposterior (Y= -19) mostra uma área onde o CBF está aumentada nos depressivos no tálamo medial esquerdo (reproduzido por Drevets e Todd, 2005). O corte coronal inferior esquerdo (3 mm da linha média esquerda; X = -3) mostram voxels com valor de “t” negativo onde o metabolismo da glicose está diminuído nos depressivos comparados com controle. A redução na atividade no córtex pré-frontal localizado na no giro cingulado anterior, ventral ao joelho do corpo caloso (giro cingulado anterior subgenual) é representado por uma correspondente redução no volume cortical. Figura obtida de Drevets et al., 1992

Os sintomas clínicos que acompanham os episódios de depressão maior estão diretamente relacionados às disfunções de rede neural e circuitos corticais. Estes circuitos regulam diferentes funções, entre elas a regulação do humor e da emoção, o sistema da recompensa, atenção, motivação, resposta ao estresse, funções neurovegetativas como libido, apetite e energia (Bradley *et al.*, 1995; Phillips *et al.*, 2003; Canli *et al.*, 2004; Drevets, Price, *et al.*, 2008; Drevets, Savitz, *et al.*, 2008; Carver *et al.*, 2013). Além disso, pacientes que apresentam transtorno do humor, especialmente depressão maior, mostram importantes anormalidades morfométricas e morfológicas no circuito vísceromotor (Drevets, 2003; Drevets, Price, *et al.*, 2008).

Considerando alguns estudos experimentais, os achados têm mostrado que as principais áreas corticais relacionada a depressão maior incluem principalmente o córtex pré-frontal orbitomedial (CPFOM), córtex temporal, estriado, tálamo e sistema límbico (Murphy *et al.*, 2003; Price, 2007; Price e Drevets, 2010; 2012). Nestes pacientes, os estudos revelam importantes alterações nos receptores químicos, volume de substância cinzenta, elementos celulares, expressão gênica e atividade neurofisiológica (Davidson, Pizzagalli, *et al.*, 2002; Allen *et al.*, 2009; Allen e Cohen, 2010; Price e Drevets, 2010; Scheuerecker *et al.*, 2010; Stewart, Towers, *et al.*, 2011; Amico *et al.*, 2012; Savitz e Drevets, 2013).

Os principais circuitos envolvidos no comportamento emocional e na depressão maior pertencem, principalmente, ao chamado circuito límbico-cortical-estriatal-pálido-talâmico (CLCEPT), formado pelas conexões com o córtex orbitofrontal (COF), amígdala, hipocampo, *subiculum*, estriado ventromedial, núcleos talâmicos mediodorsal e medial e pálido ventral (Drevets, 2001; Ongur *et al.*, 2003; Drevets, 2007; Drevets, Price, *et al.*, 2008). Uma das mais importantes conexões que existe com o circuito CLCEPT refere-se a sua conectividade com áreas cerebrais responsáveis pelo controle visceral, especialmente o hipotálamo, e a substância cinzenta periaqueductal (SCP) (Nauta e Domesick, 1984; Price, 2007). Este sistema vísceromotor está envolvido diretamente nas funções introspectivas como humor e emoção, além de todas as reações viscerais desencadeadas pelo estímulo emocional. O conhecimento do envolvimento deste circuito na fisiopatologia da depressão ocorreu devido as observações feitas relatando que doenças degenerativas dos núcleos da base, lesões do estriado e córtex orbital, aumentavam o risco de depressão maior (Drevets, Price, *et al.*, 2008; Price e Drevets, 2012). Um

segundo circuito visceromotor também foi identificado na fisiopatologia da depressão, composto pela via córtex cingulado anterior subgenua (CCAsg), amígdala e estriado ventral. Tal circuito parece ter sua atividade patológica suprimida quando exposto a tratamentos farmacológicos, cirúrgicos ou de estimulação profunda para o tratamento de depressão maior (Drevets, Bogers, *et al.*, 2002; Drevets, 2003; Drevets, Savitz, *et al.*, 2008). Nota-se assim, que as manifestações clínicas da depressão maior tem um amplo espectro de sinais e sintomas que envolvem diferentes disfunções estruturais relacionadas com a integração entre o córtex pré-frontal, sistema límbico e visceral.

2.1.3 Outras alterações biológicas encontradas na depressão maior

Existe uma variedade e heterogeneidade dentro do que chamamos transtorno depressivo maior. Fatores genéticos, identificados em estudos com gêmeos, indicam que existe uma associação com o desenvolvimento de depressão maior relacionada à predisposição genética, especialmente nos casos de início precoce (Sullivan *et al.*, 2000; Drevets, Price, *et al.*, 2008). As pesquisas sugerem que uma complexa interação entre múltiplos genes participa da transmissão do transtorno do humor (Drevets, Price, *et al.*, 2008).

Outros fatores associados ao aparecimento da depressão maior incluem fatores estressores relacionados aos problemas sociais e pessoais, condições médicas como distúrbios endócrinos, depressão pós-parto, doenças neurológicas e desordens neurodegenerativas que afetam o sistema dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico (Oliveira *et al.*, 2000; Fleck *et al.*, 2003; Castrioto *et al.*, 2014). É sabido que o uso de substâncias químicas ou medicamentosas também podem precipitar o aparecimento de depressão maior (Drevets & Todd, 2005).

Alterações metabólicas e do fluxo sanguíneo na depressão maior

Estudos do metabolismo glicolítico através do estudo de Tomografia por Emissão de Pósitrons com fluorodeoxiglicose (PET scan cerebral com 18FDG) e do fluxo sanguíneo cerebral com RNMf, mostram que várias regiões relacionadas às desordens do humor apresentam alterações no metabolismo e no fluxo sanguíneo, especialmente as regiões envolvidas no circuito visceromotor (Salvadore *et al.*, 2011). A atividade basal parece estar aumentada na fase depressiva do episódio depressivo

maior (Drevets, Bogers, *et al.*, 2002; Drevets, Price, *et al.*, 2002; Neumeister *et al.*, 2005; Northoff *et al.*, 2011). Estudo de imagem funcional nas regiões do chamado *Default Mode Network*, em pacientes com depressão maior, aponta existência de uma atividade neural anormal no estado de repouso e uma resposta negativa no nível-dependente de oxigênio sanguíneo (BOLD) (NBRs), (Grimm *et al.*, 2011; Nakao *et al.*, 2012).

Estudos volumétricos estruturais revelam que uma das anormalidades mais importantes na depressão maior está relacionada à redução da substância cinzenta da porção ventral do giro do cíngulo anterior esquerdo, especificamente da região subgenual (CCAsg) (Botteron *et al.*, 2002; Price e Drevets, 2010). A substância cinzenta também se encontra reduzida no córtex orbifrontal, área de Brodmann (BA 11 e 47), no córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL; BA 45), córtex frontal anterolateral polar/dorsal (BA 9,10), giro parahipocampal e córtex têmporo-polar (Drevets, 1999; Price e Drevets, 2010) (Figura 1).

Em relação à redução volumétrica do hipocampo na depressão maior não há congruência nos achados. Foi observado que em pacientes com depressão maior recorrente há redução hipocampal posterior, quando comparado ao grupo controle (Neumeister *et al.*, 2005).

Estudos relacionados ao volume da amígdala também se mostram controversos, alguns relatando aumento e outros, redução (Drevets, 1999; Savitz e Drevets, 2009). Um estudo de meta-análise não apontou diferença no volume da amígdala nos deprimidos ao compará-los com os não deprimidos. O mesmo estudo revelou uma correlação positiva entre diferença no volume da amígdala e deprimidos em uso de medicação, sugerindo um fator neurotrófico dos antidepressivos sobre esta estrutura. (Hamilton *et al.*, 2008)

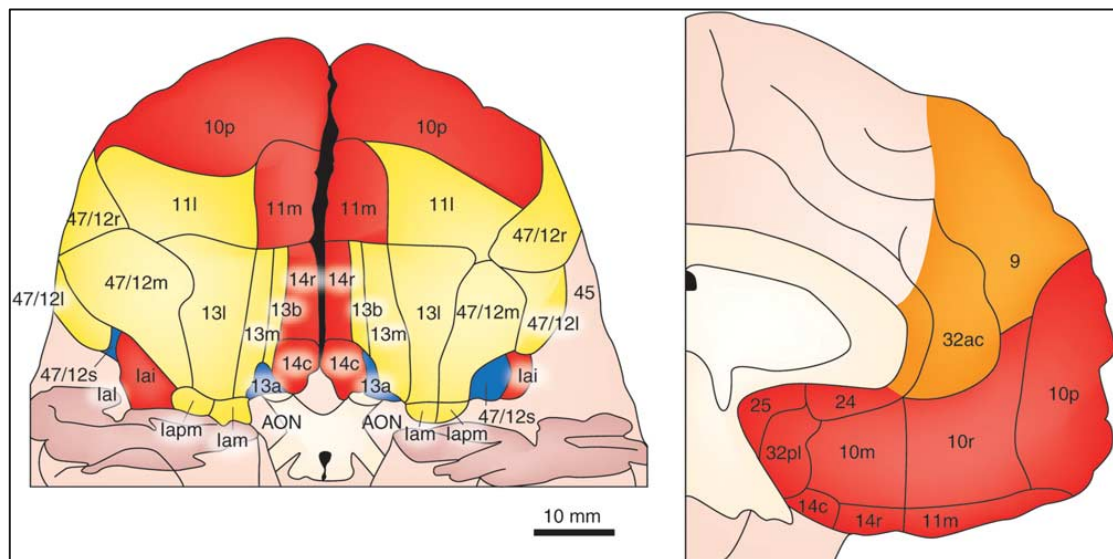


Figura.2 Subdivisão citoarquitetônica do córtex pré-frontal medial (direito) e orbital (esquerda), superfícies são distinguidas aqui com sendo predominantemente na rede neural medial (vermelho) e pré-frontal orbital (amarelo). A área laranja corresponde a parte dorsal do sistema pré-frontal. Adaptado de Ongur et al., 2003.

2.1.3.2 Alterações eletrofisiológicas na depressão maior

2.1.3.2.1 As bases fisiológicas da eletroencefalografia:

Em 1924, Hans Berger, um psiquiatra alemão, realizou o primeiro registro eletroencefalográfico (EEG) em humanos. Registrando com um eletrodo colocado na região occipital, Berger descobriu a existência de um ritmo oscilante de aproximadamente 10Hz que ocorria durante o estado de repouso com olhos fechados, o qual ele dominou de ritmo alfa (Haas, 2003).

A atividade elétrica cerebral é registrada com eletrodos de superfície que captam as oscilações do EEG, supostamente gerados pelas somas dos potenciais pós-sinápticos excitatórios ou inibitórios, disparados pelos neurônios piramidais das terceira e quinta camadas corticais. Sabe-se que a orientação dos troncos dendríticos perpendiculares à superfície cortical permite a somação e propagação em direção ao escalpo (Speckmann e Walden, 1991).

2.1.3.2.2 Fontes geradoras da atividade elétrica cerebral:

Interações entre a rede neural talâmica e cortical parecem assumir um papel chave na atividade de vários ritmos cerebrais (Steriade, 1993). Em animais evidências neurofisiológicas tem demonstrado que neurônios talâmicos, corticais e talamocorticais disparam padrões oscilatórios rítmicos (Fuentelba *et al.*, 2004). O tálamo em particular, assume grande importância nestas oscilações.

Segundo Steriade (1993), oscilações entre 7,5-12,5 Hz são, possivelmente, originadas dos neurônios corticais. Além disso, as interações córtico-corticais e talamocorticais durante o processamento de uma informação desencadeiam as oscilações de alta frequência, incluindo a frequência beta (13-30Hz). O tálamo também tem sido implicado na geração de ondas delta (1-4Hz) oriundas de fontes geradoras mais profundas, que aparecem no sono como resultado da ação inibitória do sistema ativador ascendente sobre o tálamo. O sistema septohipocampal também participa da geração de oscilações na frequência theta (Vinogradova, 1995)

2.1.3.2.3 EEG na depressão

Estudos neurofisiológicos também tem sido utilizados para um melhor entendimento dos circuitos envolvidos na depressão maior. Bem como técnicas de neuroimagem funcional, métodos eletrofisiológicos que também tem sido aplicados para identificar endofenótipos relacionados ao quadro de depressão maior (Schaffer *et al.*, 1983; Davidson *et al.*, 1990; Henriques e Davidson, 1991; Coan *et al.*, 2006; Pizzagalli *et al.*, 2006; Stewart *et al.*, 2010; Stewart, Coan, *et al.*, 2011). Dentre as variáveis eletrofisiológicas para estudar desordens do humor, o estudo do Índice de Assimetria do Alfa Frontal tem se destacado. Sendo considerado como fator preditivo para depressão (Schaffer *et al.*, 1983; Henriques e Davidson, 1991; Davidson, 1998; Stewart *et al.*, 2010; Stewart, Coan, *et al.*, 2011).

A atividade eletroencefalográfica, particularmente na banda alfa (8-13Hz), tem dado suporte à ideia de que as regiões do córtex frontal direito e esquerdo estão

envolvidas nos processos motivacionais e emocionais (Henriques and Davidson 1990). As pesquisas mostram que pacientes deprimidos, ou previamente deprimidos, tem maior potência do alfa no córtex frontal esquerdo, sendo esta inversamente proporcional à ativação cortical. Sendo que maior potência do alfa a esquerda, significa maior ativação do córtex frontal a direita. Considera-se que o alfa é um ritmo de base em repouso ou inatividade (*idling*). (Henriques e Davidson, 1990; 1991; Davidson, 1992; Tomarken *et al.*, 1992; Allen e Kline, 2004; Stewart *et al.*, 2010; Zoon *et al.*, 2013).

Na análise da assimetria frontal do alfa, indivíduos que apresentam ativação cortical frontal anterior esquerda, extrema e estável, tendem a reportar aumento de sentimentos ou emoções positivas e diminuição de sentimentos ou emoções negativas. O índice de assimetria reflete um traço o endofenótipo que foi observado através de estudos de confiabilidade teste-reteste (Tomarken *et al.*, 1992; Sutton e Davidson, 2000).

A princípio a assimetria frontal do alfa foi relacionada à dimensão da valência da emoção, na qual emoções negativas, em termos de valência, estariam mais associadas à ativação cortical frontal direita. Enquanto as emoções positivas associam-se à ativação do córtex frontal esquerdo. (Tomarken *et al.*, 1990). Desta forma, o índice de assimetria do alfa parece funcionar como modulador dos processos afetivos. Davidson (1992) descreveu que não apenas a dimensão emocional da valência (emoção positivo-negativa), mas a própria direção da dimensão (aproximação-aversão da emoção) estaria na base da assimetria do alfa frontal (Harmon-Jones e Allen, 1997; 1998; Sutton e Davidson, 2000). No entanto, Coan e cols. (2006) propôs um modelo de assimetria do alfa frontal baseado na personalidade chamado “*Capability Model*” que infere diferenças individuais para assimetria do alfa. Entretanto, essas diferenças individuais devem ser melhor entendidas como uma interação entre a demanda emocional de uma situação específica e a habilidade de regulação emocional individualizada para determinado tipo de situação vivenciada (Coan *et al.*, 2006).

No EEG, para medição da assimetria anterior do alfa frontal, foi desenvolvido um método baseado no cálculo da potência do alfa frontal nos eletrodos frontais

homólogos (F4, F3, F8,F7). Sendo calculada após a aplicação de um método matemático denominado Transformada Rápida de Fourier (*Fast-Fourier Transformation* - FFT). O FFT decompõe as ondas cerebrais, registradas através do EEG, em diferentes faixas de frequência. Tradicionalmente o cálculo da assimetria do alfa frontal é feito aplicando a FFT para medir a potência do alfa, e depois se aplica um logaritmo natural da potência do alfa direito, subtraindo-se do logaritmo natural da potência do alfa esquerdo (LognF4-LognF3; LognF8-LognF7). Como resultado teremos um escore do índice de alfa no qual $\alpha \geq 0$ indica maior ativação do córtex frontal esquerdo ou maior potência do alfa no hemisfério direito (Davidson, 1988; Coan e Allen, 2003; Prause *et al.*, 2014).

Mais recentemente, Allen e Cohen (2010) sugeriu uma nova métrica para caracterizar a assimetria do alfa frontal, oferecendo uma compreensão neurodinâmica mais aprofundada sobre os processos corticais endógenos recorrentes durante o estado de repouso aperfeiçoando o método descrito por Davidson (1992). Esta métrica assimétrica seria baseada nas chamadas rajadas transitórias de assimetria (*"bursts"*), que ocorreria frequentemente no estado de repouso. Além disso, os *"bursts"* de assimetria foram caracterizados pela supressão transitória e lateralizada do ritmo alfa, que seria altamente consistente em fase, através das rajadas e uma simultânea proeminência da supressão do alfa contralateral, que seria menos fortemente fixada no tempo através dos *"bursts"* (Allen e Cohen, 2010).

Outros métodos eletrofisiológicos usando EEG de alta resolução também têm sido usados para o estudo da atividade cerebral em transtornos do humor como "Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography - (LORETA)" (Pascual-Marqui *et al.*, 1994). Esta técnica tem sido uma alternativa para detectar aumento de densidade de corrente durante tarefas cognitivas (Pizzagalli *et al.*, 2001). O método foi desenvolvido por Pascual-Marqui e Lehman em 1994 no qual o primeiro trabalho descrevia um novo modelo para localização de atividades elétricas cerebrais baseadas nos potenciais elétricos dos múltiplos canais de registro do EEG. Através da observação da soma dos diversos disparos neuronais, o LORETA usa o melhor algoritmo que localiza os geradores corticais e estima a densidade de corrente da fonte em 2394 voxel, o qual são $7 \times 7 \times 7 \text{ mm}^3$. A solução é restrita a substância cinzenta e um modelo esférico da pele, crânio e córtex que é registrado para o atlas de Ressonância

Magnética de Talairach e Tournoux (Pascual-Marqui *et al.*, 1994; Pascual-Marqui *et al.*, 1999). Para análise de domínio de frequência o método LORETA é calculado diretamente da média da matriz cross-spectral e, através do registro da solução espacial pelo atlas cerebral, é possível mapear a atividade elétrica de todas as estruturas corticais (Congedo *et al.*, 2004).

Um dos estudos usando o método LORETA para análise da atividade elétrica cerebral em pacientes deprimidos foi realizado por Lubar e *co/s.* (Lubar *et al.*, 2003). Na análise da assimetria inter-hemisférica, o grupo de deprimidos, comparado com o grupo controle, exibiu uma densidade de corrente esquerdo-direita na frequência Alfa2 (10-12 Hz) no giro pós-central esquerdo. O padrão de dominância esquerdo/direito incluiu a região frontal (especialmente medial e giro frontal medial) e córtex temporal. Na comparação entre grupos da análise espectral, observou-se diminuição da atividade no giro médio temporal direito apenas no grupo de deprimidos (Lubar *et al.*, 2003).

Uma nova versão do LORETA, com zero erro de localização, foi posteriormente desenvolvida e denominada *Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA), apresentando máxima sincronização em orientação e força entre a população neuronal vizinha (representada pelos voxels adjacentes). O modelo do sLORETA foi baseado no modelo esférico da cabeça registrado para o atlas cerebral de Ressonância Magnética de Talairach, oriundo do Centro de Imagem do Instituto de Neurologia de Montreal (MNI), tendo sido considerado apenas os voxels que pertenciam a substância cinzenta e hipocampo. Um total de 6239 voxels com resolução espacial de 5x5x5 mm³ foram produzidos, bem como, a criação de coordenadas dos eletrodos do EEG, baseado no modelo geométrico esférico e realístico da cabeça (Pascual-Marqui, 2002).

O sLORETA tem como fundamento ser um *software* que prioriza a análise estatística das imagens e para tanto comporta um pacote estatístico que proporciona a análise de vários testes não-paramétricos baseado na teoria de permutação e randomização de Nichols e Holmes (Holmes *et al.*, 1996; Nichols e Holmes, 2002). Além disso, para o procedimento de correção do teste de múltiplas hipóteses, um teste conhecido como t-max, é oferecido. O t-max tem mostrado forte controle sobre o

erro estatístico tipo I, e usa-se um nível de significância de 0,05. Partindo da chamada hipótese nula do voxel, se e apenas se, um único voxel exceder o limite de significância do t-max, rejeita-se a hipótese nula, e se declara a existência de diferença estatística em uma dada região (Holmes *et al.*, 1996; Pizzagalli *et al.*, 2001; Nichols e Holmes, 2002; Pascual-Marqui, 2002; Pizzagalli *et al.*, 2002; Painold *et al.*, 2014).

Estudos recentes também usaram o sLORETA para estudar depressão. Pesquisa com sLORETA revelou que homens deprimidos tinham aumento na potência do alfa frontal e hipoatividade do alfa2 médio-frontal esquerdo. Eles também exibiram aumento na atividade theta no CCAsg. No mesmo estudo, as mulheres com depressão apresentaram um aumento na atividade parietal, sugerindo um despertar emocional. Como resultado, os autores sugeriram que adultos deprimidos apresentavam baixa ativação nas regiões implicadas nos circuitos ligados à emoção positiva/aproximação, bem como, uma hipoativação cortical difusa, e que a modulação theta no CCAsg refletiria uma anormalidade na regulação do circuito da emoção (Jaworska *et al.*, 2012).

2.1.3.3 Implicações dos modelos baseados nos neurocircuitos envolvidos na depressão maior.

Após descrever todas as alterações identificadas e estudadas através de diferentes métodos de análise nos transtornos depressivos, torna-se fundamental resumir as diversas implicações dos modelos nos neurocircuitos envolvidos na depressão maior.

No domínio do transtorno do humor, o que predomina são anormalidades das estruturas e funções dentro da rede neural visceromotora, o qual, provoca uma disfunção nas redes que modulam as respostas endócrinas, autonômicas, emocionais e comportamentais para estímulos que promovem comportamentos aversivos e de recompensa (Ongur *et al.*, 2003). Aumento no metabolismo e fluxo sanguíneo evidentes nas regiões do córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL), córtex orbitofrontal (COF), CCAsg, córtex cingulado anterior pregenual (CCAp), amígdala, estriado ventral e tálamo medial implicam no envolvimento do circuito límbico-cortical-estriado-pálido-talâmico na depressão maior (Drevets e Raichle, 1992; Drevets, 2003;

Price e Drevets, 2010).

Do ponto de vista neuroquímico, a elevada ativação do circuito acima descrito, realizado em estudos *post-mortem* de vítimas de suicídio por depressão, revela que o complexo dos receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) que retrata um aumento da transmissão glutamatérgica, encontra-se também aumentada no córtex pré-frontal em pacientes com depressão (Price e Drevets, 2010). Este estudo coincide com outro que revela uma diminuição na atividade metabólica nestas regiões após tratamento com antidepressivo (Drevets, Bogers, *et al.*, 2002; Drevets, 2004). Em resumo, podemos dizer que o aumento da atividade visto na rede neural pré-frontal medial, que ocorre nos episódios de depressão maior, parece refletir uma resposta compensatória que modula os sintomas depressivos (Price e Drevets, 2010).

2.2 Tomada de decisão na depressão maior

2.2.1 Entendendo o processo de tomada de decisão

Uma grande questão que tem sido feita nas últimas décadas e estudada por vários cientistas, é a de como o cérebro humano funciona para nos predispor a tomar certas decisões e escolhas, enquanto não decidimos ou escolhemos outras (Bechara, Damasio, *et al.*, 2000; Sanfey, 2004; Van Den Bos *et al.*, 2006; Brand *et al.*, 2007; Burns e Bechara, 2007; Denburg *et al.*, 2007; Sanfey, 2007; Gupta *et al.*, 2011; Levin *et al.*, 2012; Nakao *et al.*, 2012; Smith *et al.*, 2012; Brevers *et al.*, 2013; Sanfey *et al.*, 2014).

Sabe-se que diferentes regiões do córtex pré-frontal humano estão envolvidas em diferentes operações cognitivas e comportamentais (Bechara, Damasio, *et al.*, 2000). As pesquisas tradicionais argumentam que os seres humanos tomam decisões baseados na sua racionalidade e o seu principal objetivo na decisão é maximizar a utilidade (Kahneman *et al.*, 2011).

Para melhor compreender os processos de tomada de decisão e os circuitos envolvidos, e por termos na última década um progresso imensurável nos métodos de neuroimagem funcional, vários modelos computacionais têm sido implantados. No entanto, muitos desses modelos aplicam e limitam sua atenção para a influência da racionalidade nos processos decisórios, sem considerar a influência dos fatores

emocionais inconscientes (Bechara, Tranel, *et al.*, 2000; Damasio *et al.*, 2000).

Mas quando falamos do papel da emoção influenciando nossas decisões, sempre se pensa que a tomada de decisão sob o efeito de estados afetivos, provocaria um viés negativo e desvantajoso. Os estudos de Damásio, baseado na análise comportamental de pacientes com lesões no córtex pré-frontal ventromedial ou na amígdala, revelou que a emoção tem um papel fundamental na tomada de decisão adaptativa, e que uma disfunção neste circuito promoveria tomada de decisões desvantajosas (Bechara *et al.*, 1997; Damasio *et al.*, 2000).

Considerando que a tomada de decisão é processo de preferência, seleção e execução de atos e avaliação de resultados, vários circuitos cerebrais estão interligados neste complexo sistema (Levin *et al.*, 2012). Os estudos de neuroimagem demonstram através da RNMf do encéfalo e PETscan, que as áreas envolvidas na circuitaria da tomada de decisão envolvem o córtex pré-frontal dorsolateral, ventromedial, amígdala, córtex parietal, temporal, região parahipocampal e giro cingulado anterior. (Gupta, Koscik *et al.* 2011). Ou seja, todas as regiões que, funcionalmente, estão envolvidas no comportamento social e na regulação da emoção.

Sendo assim, torna-se importante compreender os diversos tipos de tomada de decisão, e os circuitos relacionados, objetivando ampliar o entendimento sobre as influências da emoção e da razão nos nossos processos decisórios.

2.2.2 Tomada de decisão do tipo punição/recompensa

Os primeiros estudos sobre tomada de decisão foram realizados por Damásio e *co/s.* (1994) ao estudar pacientes com lesão do córtex ventromedial. Pacientes que apresentavam disfunções nesta área cerebral apresentavam perdas funcionais, financeiras, sociais e familiares, devido a uma severa dificuldade na tomada de decisão guiada por fatores racionais e por processos emocionais (Damasio *et al.*, 1994). Observou-se que estes pacientes se tornavam incapazes de aprender a partir de erros prévios. Esta dificuldade no aprendizado foi identificada quando se notou que tais pacientes se engajavam em decisões que repetidamente levavam a consequências negativas. Por outro lado, estes mesmos pacientes apresentavam

uma capacidade de resolução de problemas e tinham a sua capacidade intelectual totalmente preservada. Além disso, Damásio observou que estes pacientes apresentavam uma resposta emocional comprometida e uma incapacidade de reagir afetivamente aos estímulos com conteúdo emocional (Damasio *et al.*, 1994). A hipótese levantada por Damásio foi a de que, os pacientes com lesões no córtex pré-frontal ventromedial tinham uma incapacidade de usar a emoção para uma tomada de decisão apropriada (Damasio *et al.*, 1994). Esta observação foi fundamental para que fosse construída a chamada hipótese do marcador somático. A ideia do marcador somático partiria do conceito de que a emoção constitui-se peça fundamental para guiar a tomada de decisão em situações em que o resultado de uma escolha, em termos de punição e recompensa era incerta (Damasio *et al.*, 1994; Bechara, Tranel, *et al.*, 2000). A essência da Hipótese do Marcador Somático faz convergir a atenção para o resultado negativo, no qual uma ação pode conduzir e atua como alarme automático que sinaliza a atenção ao perigo decorrente de escolher a ação que gera esse resultado. O sinal pode fazer com que se rejeite imediatamente o rumo da ação negativa, levando o sujeito a escolher alternativas. O sinal automático protegeria de prejuízos futuros, sem mais hesitações, e depois permitiria escolher entre um número menor de alternativas. A análise dos custos/benefícios e a capacidade dedutiva adequada, ainda teria um lugar, mas só depois desse processo automático reduzir drasticamente o número de opções (Bechara *et al.*, 1997; Bechara, Tranel, *et al.*, 2000; Bechara e Van Der Linden, 2005). O grupo de estudo do IGT, posteriormente definiu regiões cerebrais adicionais para a chamada rede neural da Hipótese do Marcador Somático (HMS). Foram postulados duas alças: 1) “*Body Loop*”; 2) “*As-if Body Loop*”. O substrato neural para ambas as alças incluía o córtex pré-frontal medial, amígdala, córtex insular, córtex somatosensorial e núcleos do tronco cerebral (Lin *et al.*, 2008). Foi sugerido que estas regiões constituiriam a representação central do processamento de sinal somático para gerar tomadas de decisão vantajosas. Estudos mais recentes deste grupo passaram a incluir o estriado, giro cingulado anterior (ACC) e o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), como participando do circuito envolvido na SMH (Lin *et al.*, 2008) (Figura 3).

Para testar a hipótese do marcador somático, Bechara e Damásio (2005) desenvolveram um teste baseado em uma simulação de uma tomada de decisão na vida real. Criou-se, assim, um jogo de cartas denominado de *Iowa Gambling Task*

(IGT). O IGT promoveria durante uma jogada, uma recompensa ou punição, de acordo com a escolha de uma determinada carta, feita por cada participante (Bechara e Van Der Linden, 2005).

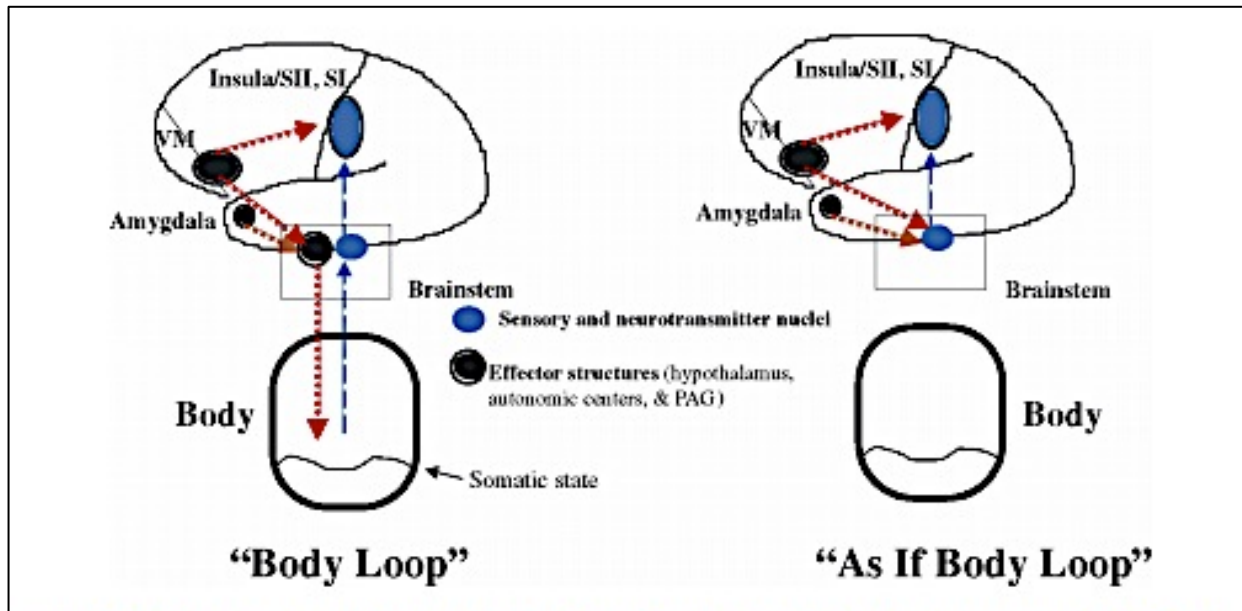


Figure 3. Diagrama simples ilustrando o evento da cadeia fisiológica do "Body loop" (alça do corpo) e o "as if loop" (como se fosse alça). Em ambos o painel do "Body loop" e "as if loop", o cérebro é representado pelo perímetro preto do topo e o corpo pelo botão inferior. Ilustração adaptada de Bechara e Damásio, 2000

2.2.3 Iowa Gambling Task

O IGT consiste na realização de uma tarefa informatizada, em forma de um jogo de cartas, que contempla uma situação de tomada de decisão sob condição de incerteza, envolvendo escolhas monetárias de curto e de longo prazo. A tarefa envolve escolhas de cartas de quatro baralhos distintos, ao longo de 100 jogadas (cinco blocos de vinte jogadas cada). Cada baralho inclui um esquema pré-determinado de recompensa e punição e, sendo assim, a partir de um processo de aprendizagem, os participantes ao longo do jogo podem inferir quais baralhos serão mais vantajosos ao longo prazo. Assim, é possível classificar o comportamento do participante em termos de uma tomada de decisão adaptativa ou prejudicada (busca ou aversão ao risco). Os baralhos A e B são considerados baralhos de risco porque o participante pode ganhar muito dinheiro em curto prazo, mas perde mais dinheiro ao

longo prazo. Já os baralhos C e D são considerados conservadores e mais adaptativos, já que os participantes ganham pouco dinheiro em curto prazo, mas quase não perdem dinheiro, sendo mais vantajosos ao longo do jogo (Bechara, Tranel, *et al.*, 2000; Brand *et al.*, 2007; Brevers *et al.*, 2013).

A versão brasileira do IGT foi testada por Malloy-Diniz em 2008. Foram testados 75 voluntários divididos em três grupos, 25 voluntários saudáveis, outro grupo com 25 para voluntários saudáveis e 25 apresentando transtorno do déficit de atenção (TDAH). Após conclusão do estudo, observou-se o mesmo padrão de resposta de trabalhos previamente realizados, sendo validada a versão para o português (Malloy-Diniz *et al.*, 2008)

2.2.4 Analisando as respostas emocionais do marcador somático no IGT

2.2.4.1: Resposta eletrodérmica (AED)

O *Skin Conductance* (SC) ou AED é uma das principais ferramentas para a análise das respostas emocionais durante a aplicação do IGT. Geralmente se faz o registro usando dois eletrodos, ambos colocados em lugares ativos (registro bipolar), não importando em qual dos eletrodos a direção da corrente possa fluir. Estas análises são tipicamente originadas da palma da mão, com vários locais aceitáveis tendo como mais comuns a eminência tenar da palma da mão e a superfície volar das falanges medial ou distal do dedo.

Scerbo e cols. (1992) identificaram que o *Skin Conductance Response* (SCR), na sua amplitude, o qual corresponderia a resposta evocada a um estímulo, e o *Skin Conductance Level* (SCL), o qual, corresponderia a atividade basal em repouso, eram significativamente maiores nos registros dos locais distais. Esta grande reatividade estava diretamente relacionada ao grande número de glândulas sudoríparas/écrinas nesta região, sendo assim, as mudanças do SC estariam relacionadas com a atividade dessas glândulas écrinas, inervadas pelo sistema nervoso simpático (Scerbo *et al.*, 1992).

O termo atividade eletrodérmica (AED) ou condutância de pele, também chamada de resposta galvânica da pele, refere-se geralmente, a todos os fenômenos elétricos na pele (passivo e ativo). Este é um método bastante satisfatório na medição de reações emocionais implícitas, as quais refletem a forma como as pessoas podem julgar e tomam suas decisões, ou seja, pode ser um forte indicador do envolvimento dos processos afetivos e emocionais diante de um julgamento e escolha (Figner and Murphy, 2012).

Sabe-se que tanto o sistema nervoso simpático (SNS) quanto o parassimpático (SNP), são considerados possíveis mediadores da atividade eletrodérmica (AED). Influências excitatórias e inibitórias do sistema nervoso simpático são distribuídas em várias partes do cérebro. Pesquisas revelam que existem três níveis de influências centrais que participam da resposta eletrodérmica. O primeiro tem relação com controle superior, cujo a AED sofre influências diretas dos núcleos da base e córtex contralateral. Uma segunda via excitatória se origina do córtex pré-motor (BA6), e uma última se origina do córtex frontal, envolvendo ação inibitória e excitatória (Figner and Murphy, 2012).

O segundo nível tem relação com influências ipsilaterais do sistema límbico e hipotalâmico, apresentando uma possível ação excitatória. Há ainda uma via mais subcortical oriunda do tronco cerebral, que inclui, especialmente, a formação reticular ativadora ascendente (FRAA) (Figner and Murphy, 2012).

Especificamente, o termo AED refere-se à forma como a pele conduz eletricidade quando uma corrente externa direta de tensão constante é aplicada. A AED é medida em microSiemens (μS) e a resposta pode ser dividida em fenômenos fásicos e tônicos. As principais diferenças entre esses fenômenos estão relacionadas com a escala de tempo e a relação com os estímulos que evocam. Ou seja, uma resposta tônica se refere ao estado de base, e pode ser medido através do *Skin Conductance Level*, enquanto que a resposta fásica refere-se ao estado de resposta evocada, ou *Skin Conductance Response* (Figner and Murphy, 2012).

Em relação aos métodos para quantificar a resposta eletrodérmica, devemos considerar algumas questões: primeiro, o SCL, que corresponde ao estado basal da resposta eletrodérmica, varia largamente entre diferentes sujeitos, e dentro do mesmo sujeito em diferentes estados psicológicos. A variação típica, no entanto, está entre 2-20 μS . É comum para o SCL gradualmente diminuir, enquanto os sujeitos estão em

repouso, e rapidamente aumentar quando um novo estímulo é introduzido, e depois voltar gradualmente a diminuir após o estímulo ser repetido (Scerbo *et al.*, 1992).

Já o SCR corresponde apenas a uma pequena fração do SCL, e tem sido ligada a ondas superpostas nas oscilações do SCL. Se ocorrer o aparecimento de um SCR na ausência de um estímulo identificável, nos referimos como um SCR espontâneo, ou não específico (NS-SCR). A medida mais usada do NS-SCR é a sua taxa por minuto, o qual tipicamente se encontra entre 1-3/minutos, com o sujeito em repouso. No entanto, respostas podem ser deflagradas com respirações profundas e com os movimentos, e isto não deve ser confundido com o NS-SCR (Scerbo *et al.*, 1992).

Diante do aparecimento de um estímulo inesperado, uma onda de SCR aparecerá como sendo relacionada a uma resposta orientada. Os valores mínimos entre 0,01 e 0,05 microSiemens são geralmente usados. A latência da resposta também apresenta importante valor. Considera-se geralmente uma latência entre 1-5 segundos para que ocorra a onda de SCR (Figner and Murphy, 2012; (Denburg *et al.*, 2006).

2.2.4.2 IGT e resposta eletrodérmica

Como já descrito, o IGT envolve um aprendizado probabilístico baseado em uma recompensa ou punição monetária, onde o desempenho vantajoso da tarefa exige do voluntário recusar recompensas imediatas de alto valor financeiro, com pequena recompensa em longo prazo, e evitar grandes perdas (Brevers *et al.*, 2013). Sabe-se que na vida real, a incerteza implica na possibilidade de ter uma recompensa ou uma punição. Vários estudos confirmam que o IGT é a medida mais precisa para simular e avaliar uma tomada de decisão em situação de incerteza, e a mais usada nos estudos que envolvem transtornos neurológicos e psiquiátricos (Bechara *et al.*, 2005). Estudos com pacientes que apresentaram lesões do córtex pré-frontal ventromedial, demonstraram que esses pacientes escolhiam recompensas imediatas de curto prazo (recompensa), sem se importar com as grandes perdas (punições). Uma das formas de avaliar a resposta emocional durante o IGT, para confirmar a hipótese de marcador somático, foi utilizar à análise da resposta eletrodérmica ou *Skin Conductance Response*.

Segundo Damásio e Bechara (2005), indivíduos saudáveis geram SCRs quando recebem uma recompensa ou uma punição (Bechara *et al.*, 2005). No entanto, o mais interessante é que na medida em que esses indivíduos vão ficando experientes com o jogo, eles começam a gerar SCRs antes da seleção de qualquer carta, por exemplo, durante o tempo em que eles estão ponderando sobre qual carta irão escolher (Bechara *et al.*, 2005). Ressaltando-se que no IGT, as cartas A e B são consideradas cartas de risco, e as cartas C e D são cartas seguras, observou-se que as respostas antecipatórias do SCRs eram mais pronunciadas antes da seleção das cartas A e B (cartas de risco). Damásio (1994) ao observar que os pacientes com lesões no córtex ventromedial e na amígdala não apresentavam SCRs antes da seleção das cartas, sugeriu que o dano na amígdala fazia com que os pacientes não tivessem a consciência do quanto doloroso seria sentir que perdeu algum valor monetário. Isto por sua vez induziria o córtex pré-frontal ventromedial a não identificar o quanto doloroso deveria ser se a tomada de decisão resultasse em uma perda financeira. Incapazes de gerar sinais emocionais para uma tomada de decisão apropriada, estruturas do circuito emocional não passariam a dar suporte à tomada de decisão racional (Bechara *et al.*, 2005).

2.2.4.3 Iowa Gambling Task na depressão maior

Pesquisas avaliando o desempenho do IGT em pacientes com depressão maior revelaram que em pacientes deprimidos existiam preferências por grandes recompensas sem se preocupar com as consequências (Must *et al.*, 2013). O desempenho de pacientes deprimidos em outras tarefas de tomada de decisão, também mostra baixo resultado. Uma das justificativas para esta dificuldade pode ser as evidências de que exista uma dificuldade no aprendizado de recompensa, bem como, uma dificuldade em integrar mudanças do ambiente e, consequentemente, uma mudança nas estratégias pré-estabelecidas dentro das contingências de uma tomada de decisão. Os estudos também mostraram que quanto maior a gravidade do quadro depressivo, menor era o desempenho no IGT (Takahashi *et al.*, 2008; Must *et al.*, 2013).

Como se sabe, o interesse pelo estudo da tomada de decisão em pacientes deprimidos tem ganhado cada vez mais interesse, especialmente pelas

consequências sociais e econômicas que este transtorno provoca. Evidências convergem para um olhar mais amplo sobre como a depressão afeta a tomada de decisão. Pesquisas mostram que existem distúrbios cognitivos no curso longitudinal da depressão, sugerindo que certos domínios neuropsicofisiológicos estão mais relacionados a estados clínicos do que outros (Porter *et al.*, 2007). Déficit nas funções executivas e atenção são considerados como importantes marcadores para depressão (Porter *et al.*, 2007; Must *et al.*, 2013). Pacientes deprimidos tendem a mostrar certa dificuldade em modular comportamentos ligados a função de recompensa, especialmente os pacientes deprimidos que apresentam anedonia, os quais, sempre tendem a apresentar uma expectativa de perda antecipada (Elliott, Baker, *et al.*, 1997; Elliott, Sahakian, *et al.*, 1997; Elliott *et al.*, 1998; Must *et al.*, 2013)

A importância do uso do IGT para investigação da tomada de decisão em pacientes deprimidos tem relação direta com a dificuldade que eles apresentam para modificar suas estratégias, mesmo sofrendo grandes punições durante a escolha de cartas. Pesquisas mostram que esses indivíduos consideram que as perdas serão inevitáveis e que a punição seria mais provável do que a recompensa (Elliott *et al.*, 1998). Na versão adaptada do IGT, observou-se que mesmo com um potencial de grande ganho futuro, isto não superava o sentimento negativo de uma perda no presente. Ou seja, os pacientes com depressão preferiam selecionar cartas de risco, mesmo tendo maiores perdas à longo prazo (Elliott, Sahakian, *et al.*, 1997; Elliott *et al.*, 1998; Must *et al.*, 2013). Estes estudos abriram novos caminhos para o entendimento dos circuitos envolvidos na tomada de decisão na depressão, e ofereceu ferramentas para sua investigação.

Vale salientar, que o estudo sobre tomada de decisão também envolve, além da análise de incerteza, as questões sobre tomada de decisão diante de conflitos morais. Mais recentemente, um grande número de pesquisas sobre tomada de decisão, diante de conflitos morais, tem revelado a complexidade dos processos decisórios e suas conexões com circuitos emocionais e racionais associados aos transtornos neuropsiquiátricos (Greene *et al.*, 2004; Greene, 2007; Greene e Paxton, 2009; Shenhav e Greene, 2010).

2.2.5 Tomada de decisão diante de conflito moral

Essencialmente como um ser social, nós humanos temos a capacidade de imaginar o outro, suas crenças, pensamentos e sentimentos. Além disso, a grande facilidade de conviver em grandes grupos sociais nos tornou, do ponto de vista evolutivo, uma raça superior e mais adaptada às adversidades ambientais (Majdandzic *et al.*, 2012). Por outro lado, no extremo oposto da humanização, podemos encontrar comportamentos desumanos e imorais, colocando o outro no lugar de objeto, sem vínculos de sentimentos ou emoções.

Nos últimos anos, vários estudos usando RNMf têm sido aplicados para a compreensão dos circuitos neurais que participam do processo de tomada de decisão diante de conflitos morais. Estudos de neuroimagem revelam que as regiões do córtex cingulado anterior (CCA), córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM), córtex cingulado posterior e temporal, bem como a ínsula anterior e núcleos da base, são de extrema importância para o domínio geral das funções de moralidade, incluindo avaliação, processamento afetivo, mentalização, controle cognitivo e cognição social (Fumagalli *et al.*, 2011; Fumagalli e Priori, 2012; Majdandzic *et al.*, 2012).

No processo de tomada de decisão relacionada ao julgamento moral, os debates têm origem na Grécia antiga, quando filósofos argumentavam se o julgamento moral seria baseado em uma ação racional ou emocional. Um dos paradigmas para testar a tomada de decisão em julgamento moral, é através dos chamados: dilemas morais, entre eles, o dilema do *Trolley* e do *Footbridge*. Esse dilema foi posto pela primeira vez pelas filósofas Philippa Foot e Judith Jarvis Thompson (Greene *et al.*, 2004).

Segundo Greene e cols. (2004) os dilemas e julgamentos morais pessoais seriam aqueles referentes à apropriação de violações morais e deveria ser considerado uma violação moral se preenchesse três critérios: primeiro, a violação deveria causar uma séria agressão física; segundo, esta agressão deveria ser dirigida a uma pessoa em particular ou um grupo de pessoas; terceiro, a agressão não deveria ser resultado de uma deflexão de uma ameaça existente para diferentes partes (Greene e Paxton, 2009). Para Greene, estes três critérios deveriam ser pensados em termos de “Eu agrido você” (“*Me hurt you*”). O termo “*hurt*” preencheria o critério relacionado ao mais primitivo tipo de violação agressiva (como exemplo: um

assalto); enquanto que o critério “you” significaria que a vítima deveria ser representada como um indivíduo. E finalmente, o critério “me”, que teria a noção de agente, exigindo que a ação tenha um agente direto, e que este deveria ser o autor do ato, mais do que simplesmente o criador. Os dilemas que não preencherem estes três critérios devem ser classificados como dilemas impessoais (Greene e Paxton, 2009).

Um exemplo clássico de um dilema moral impessoal é o conflito do *Trolley* (Figura 4). O dilema do *Trolley* é um teste em que os voluntários se deparam com uma cena de um trem em alta velocidade que, caso não seja parado, irá passar por cima de cinco trabalhadores que estão sobre os trilhos. Ao lado da linha férrea haverá a figura de uma pessoa (que representa o voluntário) e que parece olhar a aproximação do trem, o qual, se não for desviado passará por cima dos cinco trabalhadores. Perto desta pessoa, que observa o trem, existe uma alavanca que pode ser acionada para desviar o trajeto do trem, porém, neste outro desvio existe, também, um trabalhador sobre a linha, e o trem passará por cima dele. Assim, o dilema será: sendo o voluntário a pessoa que pode mudar o destino do trem, qual opção ele escolheria: é moralmente permissível puxar a alavanca para desviar o trem incorrendo no erro de matar um trabalhador para salvar cinco?(Greene *et al.*, 2004).

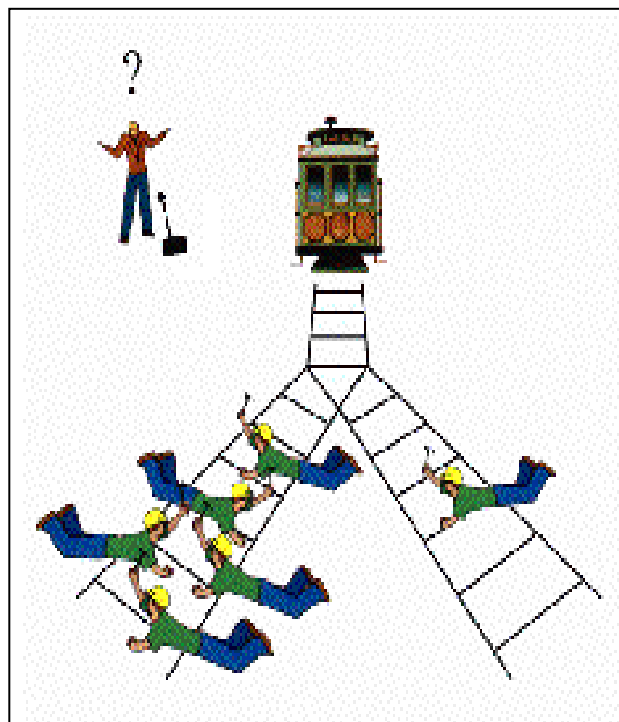


Figura 4: Dilema do Trolley

Por outro lado, um exemplo de um dilema moral “Pessoal”, ou mais emocional, seria o dilema do *Footbridge* (Figura 5). Neste dilema, um trem passará em alta velocidade por baixo de uma ponte e haverá cinco trabalhadores sobre a linha férrea um pouco mais a frente. Sobre a ponte haverá a figura de uma pessoa que representa o voluntário, e outra pessoa ao lado, mais forte e alta, que se for empurrada do alto poderá parar o trem e assim evitar a morte dos outros cinco. Neste dilema a questão moral é: É moralmente permissível empurrar a pessoa da ponte, e incorrer no ato de matá-la, para parar o trem e salvar os cinco trabalhadores? (Greene *et al.*, 2004).



Figura 5: Dilema do Footbridge

Para Greene, o nosso comportamento moral tem relevante história evolucionária, visto que nossos ancestrais viviam uma intensa vida social moldada nas interações emocionais, empatia, parcerias etc. Para apoiar esta hipótese, Greene e *cols.* (2002) se basearam nos estudos de neuroimagem onde áreas como o córtex pré-frontal medial, córtex do cíngulo, precúneo, sulco temporal superior e junção têmporo-parietal, áreas relacionadas a solução de problemas e razão abstrata, estariam ativadas enquanto os voluntários consideravam dilemas pessoais e impessoais (Greene e Haidt, 2002).

Outro estudo, medindo a latência entre o dilema e a tomada de decisão, revelou que o tempo de reação (TR) para a tomada de decisão diante um conflito moral, encontrava-se aumentado quando os participantes comparavam os dilemas e julgava apropriadas as violações morais (Greene *et al.*, 2004).

O comportamento moral anormal implica em violações de regras éticas e direitos civis que podem resultar em atos criminosos. O comportamento moral, além das influências ambientais e genéticas, também deve ser compreendido sobre o aspecto do controle cerebral. Por este motivo, faz-se necessário entender o comportamento de julgamento moral considerando os circuitos neurais envolvidos, bem como, possíveis disfunções corticais encontradas nos transtornos neuropsiquiátricos, entre elas a depressão maior (Fumagalli e Priori, 2012).

Em resumo, o objetivo deste estudo foi aprofundar os conhecimentos dos achados eletrofisiológicos e comportamentais envolvidos na depressão e no comportamento de tomada de decisão. Desta forma, conduzimos este projeto levantando a seguinte pergunta condutora: Existem diferenças nos padrões eletrofisiológicos e comportamentais relacionados a tomada de decisão em pacientes com transtorno depressivo maior quando comparado com controles?

3 HIPÓTESE

A depressão promove prejuízo na tomada de decisão que envolve situação de risco/recompensa e em situação de conflito moral pessoal, bem como, modifica o seu padrão eletrofisiológico.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Verificar o processo de tomada de decisão em situação de risco/recompensa e de conflito moral em indivíduos deprimidos avaliados por métodos neuropsicofisiológicos.

4.2 Objetivos Específicos

Em indivíduos controle e deprimidos:

- Identificar os dados sociodemográficos relacionados ao estudo;
- Analisar a tomada de decisão do conflito moral pessoal e impessoal;
- Analisar o tempo de reação para tomada de decisão durante a apresentação dos conflitos morais;
- Analisar o desempenho do Iowa Gambling Task (IGT) através do Netscore total e por blocos de 20 jogadas.
- Avaliar o efeito antecipatório do aprendizado através da resposta eletrodérmica durante a tarefa do IGT por blocos de 20 jogadas.
- Estudar o IAAF (Índice de Assimetria do Alfa Frontal) em repouso.
- Correlacionar o IAAF com a Escala de Hamilton (gravidade dos sintomas).
- Estudar lateralização hemisférica, frequências cerebrais dominantes e áreas corticais ativadas durante o estado de repouso usando o sLORETA.
- Estudar quais frequências e áreas corticais estão ativadas durante a fase de julgamento moral e tomada de decisão na tarefa do conflito moral usando o sLORETA.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudo

Estudo experimental com corte transversal comparativo entre o grupo dos pacientes deprimidos e o grupo dos não deprimidos.

5.2 Local do Estudo

Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Neurociência Aplicada (Neurolab) localizado em Recife e ligado ao Instituto de Pesquisas Sociais de Pernambuco (IPESPE) (ANEXO E). O laboratório desenvolve pesquisas científicas em parcerias com vários centros de pesquisas e Universidades.

5.3 População do Estudo

A população foi composta por voluntários entre 20-50 anos, de ambos os sexos, destros, saudáveis, e encaminhados para o centro de pesquisa através de consultórios privados.

5.4 Critérios de elegibilidade

5.4.1 Critérios de inclusão para o grupo de deprimidos:

- Ter 12 anos de escolaridade ou mais;
- Ser destro;
- Não usar nenhum tipo de antidepressivo no momento da avaliação;
- Não apresentar nenhum tipo de lesão ou disfunção neurológica (traumatismo cranioencefálico, epilepsia, acidente vascular encefálico) ou psiquiátrico (transtorno bipolar, esquizofrenia, ciclotimia).
- Não fazer uso de álcool ou uso de drogas ilícitas;
- Não fazer uso de café, cocas, 24 horas antes do experimento;
- Preencher os critérios de depressão do SCID-IV;
- Preencher os critérios de depressão de Montgomery-Asberg;
- Preencher os critérios da escala de Hamilton de 17 itens com escore mínimo de 25 pontos.

5.4.2 Critérios de inclusão para o grupo dos não deprimidos:

- Ter mais de 12 anos de escolaridade;
- Ser destro;
- Não usar nenhum tipo de antidepressivo no momento da avaliação;
- Não apresentar nenhum tipo de lesão ou disfunção neurológica (traumatismo cranioencefálico, epilepsia, acidente vascular encefálico) ou psiquiátrico (transtorno bipolar, esquizofrenia, ciclotimia).
- Não fazer uso de álcool ou uso de drogas ilícitas;
- Não preencher os critérios de depressão maior do SCID-IV;

5.4.3 Critérios de exclusão para ambos os grupos

- Apresentar excesso de artefatos que impeçam a leitura adequada do eletroencefalograma;
- Aparecimento de alterações no registro do EEG que sugira algum tipo de disfunção patológica (surgimento de atividades epileptiformes, excesso de ondas lentas ou padrões periódicos);

5.5 Universo e Amostra

O estudo foi conduzido através de uma amostra de conveniência com 40 voluntários, sendo 20 pacientes deprimidos, e 20 controles. Os indivíduos foram recrutados através da solicitação de uma carta convite feito aos psiquiatras das clínicas privadas e ambulatorios de psiquiatria da UPE (Universidade de Pernambuco) e da UFPE (Universidade Federal de Pernambuco).

5.6 Definição das variáveis

5.6.1 Variáveis dependentes

Medidas Comportamentais:

- Tempo de Resposta (TR) para a tomada de decisão de julgamento moral usando o Dilema do *Trolley* e *Footbridge*.
- Escolha na tomada de decisão nos dois dilemas.

- Cálculo do escore total e para cada grupo de 20 jogadas (Netscore 1, 2, 3, 4, 5) no IGT

Medidas Fisiológicas

- Medida da densidade de corrente das áreas corticais ativadas durante os experimentos do *Trolley* e *Footbridge*, usando o sLORETA no domínio de tempo, nas faixas de frequência theta, alfa1, alfa2, beta1, beta2, beta3.
- Média do valor em microSiemens do *Skin Conductance Response* durante a realização dos experimentos do IGT.

5.6.2 Variáveis independentes

- Dilema moral do *Trolley* e *Footbridge*.
- IGT (*Iowa Gambling Task*).

5.7 Instrumentos para coleta de dados

5.7.1 Questionário de Identificação (APÊNDICE A)

Foi criada uma ficha para caracterizar o participante contendo nove questões sobre dados sociodemográficos, tais como: idade, sexo, estado civil e nível de escolaridade. Além desses dados, outros itens investigam: trabalho ativo, profissão, depressão na família, avaliação psicológica ou psiquiátrica prévia, tratamento para depressão e tentativa de suicídio.

5.7.2 SCID IV – Escala de diagnóstico de depressão maior

A entrevista estruturada para o DSM-IV – transtornos do eixo I – versão clínica (SCID-CV) (ANEXO F) foi desenvolvida para padronizar os procedimentos diagnósticos entre profissionais psiquiatras. Essa entrevista inicia-se por uma seção de revisão geral, que segue o roteiro de uma entrevista clínica não estruturada. São realizadas perguntas sobre idade, escolaridade, estado civil entre outros fatores relevantes que fazem parte do perfil do paciente. Em seguida, o questionário é

dividido em módulos que correspondem às categorias diagnósticas de cada transtorno.

Neste item, o rastreamento de episódio referente a essa patologia é fornecido por meio de nove perguntas classificadas de A1 até A9 relacionadas à presença de sintomas depressivos (tristeza, apatia, perda do interesse, perda de peso, alteração do sono, agitação, dificuldade de concentração, pensamentos negativos, pensamentos suicidas, quantos episódios de sentir-se deprimido ocorreram e se os sintomas atrapalham as atividades profissionais).

Os voluntários que foram rastreados com episódio depressivo maior preencheram pelo menos cinco perguntas de A1 a A9, sendo uma dessas A1 ou A2. Foi explicado aos voluntários que seriam feitas perguntas referentes ao seu humor, nas quais poderiam responder SIM, NÃO e NÃO SEI RESPONDER. As primeiras perguntas (A1 e A2) referem-se ao relato de episódio depressivo dos últimos 30 dias e são relacionados à presença de episódios depressivos e perda de interesse ou prazer pelas coisas das quais gostava. Os voluntários que responderam negativamente as perguntas A1 e A2 e menos de cinco perguntas entre A1 e A9 foram classificados como não depressivos.

Faz-se relevante destacar que, para a resposta ser considerada como positiva é necessário atender a critérios que estão inseridos na própria estrutura do instrumento. O critério utilizado para a pergunta A1 é humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, sendo indicado por relatos subjetivos ou observações de terceiros. Já para a pergunta A2, o critério é interesse ou prazer acentuadamente diminuído por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias, por relato subjetivo ou por relato de terceiros. Posteriormente, se A1 ou A2 forem respondidos positivamente, segue-se com as demais perguntas do instrumento seguindo os critérios de cada uma.

Se os critérios essenciais de uma categoria não forem preenchidos, existe a possibilidade de questões remanescentes serem ignoradas, o que permite o descarte rápido de diagnósticos irrelevantes (Del-Ben *et al.*, 2001).

No Brasil foi realizado um estudo para verificar a precisão desse instrumento, pela metodologia teste-reteste com intervalo mínimo de dois dias e no máximo um mês, de uma versão do instrumento traduzido e adaptado para o português (Del-Ben *et al.*, 2001). Para a presente pesquisa foi utilizada somente o módulo que diz

respeito aos transtornos de humor, para confirmação ou não de quadros de episódio ou Transtorno Depressivo Maior.

5.7.3 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)

Esta escala foi elaborada para a avaliação da gravidade do quadro depressivo em pacientes portadores de transtornos do humor. Não deve ser recomendada para outro tipo de paciente, nem para pessoas saudáveis e não constitui instrumento diagnóstico para identificação de depressão (Hamilton, 1960).

Desenvolvida por Hamilton em 1960, tem mais de 40 anos, porém ainda é a mais usada mundialmente. Funciona como escala-padrão para comparação de novas escalas que enfatiza os sintomas somáticos, tornando-a sensível a mudanças ocorridas nos pacientes com depressão grave (Hamilton, 1960).

Os itens da escala HAM-D são pontuados de 0 a 2 ou de 0 a 4. Na versão de 17 itens, o escore total varia de 0 a 50. Embora o autor não tenha proposto um ponto de corte padrão, na prática, considera-se que escores acima de 25 (ou 28) pontos identificam pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos referem-se a graus moderados; e escores entre 7 e 17 pontos indicam graus leves de depressão. Muitos autores consideram escores totais de 7 ou menos pontos como normais; entre 8 e 13, depressão leve; entre 14 e 18, depressão moderada; entre 19 e 22, grave; de 23 ou mais, depressão muito grave (Blacker, 2000).

5.7.4 Análise de tomada de decisão de julgamento moral (Trolley e Footbridge)

O dilema do *Trolley* é um teste em que os voluntários se deparam com uma cena de um trem em alta velocidade que, caso não seja parado, passará por cima de cinco trabalhadores que se encontram sobre os trilhos. Ao lado da linha férrea, há a figura de uma pessoa (que representa o voluntário) e que parece olhar a aproximação do trem, o qual, não sendo desviado passará por cima dos cinco trabalhadores. Perto desta pessoa que observa o trem, existe uma alavanca que poderá, ou não, ser acionada para desviar o trajeto do trem, porém, neste outro desvio, existe também, um trabalhador sobre a linha, e o trem passará por cima dele. O dilema consiste: Sendo você a pessoa que pode mudar o destino do trem, qual opção escolheria. Ou

seja, é apropriado deixar o trem passar e matar os cinco trabalhadores, ou desviar o trem e matar apenas um trabalhador?

No segundo dilema (*Footbridge*), a foto mostra o mesmo trem passando em alta velocidade por baixo de uma ponte com cinco trabalhadores sobre a linha férrea, um pouco mais à frente. Sobre a ponte há a figura de uma pessoa que representa o voluntário e outra pessoa ao lado, mais forte e alta, que se for empurrada poderá parar o trem, evitando a morte dos outros cinco. Neste dilema a pergunta consiste: É apropriado empurrar, da ponte, a pessoa que está ao seu lado, para que o corpo da mesma pare o trem evitando a morte dos cinco trabalhadores?

Durante o experimento de julgamento moral (Dilema do *Trolley* e *Footbridge*) foi feita a monitorização do tempo através do cronômetro do aparelho do *Eye tracker* (equipamento que analisa o movimento dos olhos através do reflexo corneal devido à projeção de um feixe de luz infravermelho), o qual marcou o início e o fim de cada experimento, bem como, o tempo de latência entre o início do estímulo e a resposta do voluntário.

5.7.5 Análise da tomada de decisão de incerteza (IGT)

O IGT analisa como um indivíduo se comporta em um jogo de cartas composto por quatro cartas do baralho. Ao longo de 100 jogadas, o voluntário deveria escolher uma carta dentre as quatro. O objetivo é acumular o máximo de dinheiro ou perder o mínimo possível. Dois blocos de cartas são vantajosos (C e D) e dois são desvantajosos (A e B). As cartas C e D resultam em ganhos em longo prazo e baixa perda monetária, enquanto que as cartas A e B resultam em ganhos em curto prazo, porém, com perdas mais frequentes e intensas. O jogo apresenta uma pontuação e classificação do desempenho do IGT caracterizado pela seleção de cinco blocos de 20 cartas, cada qual com um escore (*Netscore* 1,2,3,4,5) e um escore total (*Netscore* total). O *Netscore* total foi calculado através da contagem das cartas boas ou vantajosas, menos a contagem das cartas ruins ou desvantajosas ($C + D - A + B$). Um ponto de corte, seguindo o modelo de Bechara e Damásio (Bechara *et al.*, 2005), foi usado com distribuição binomial seguindo o escore para classificação: desempenho normal = escore ≥ 18 ; limítrofe = $18 < \text{escore} \leq 18$; baixo desempenho = escore ≤ 18 .

5.7.6 Eletroencefalograma

Para a captação da atividade elétrica cerebral, foi realizada a medição da circunferência craniana do voluntário, tendo a distância entre o nasion e inion como referência para a escolha do tamanho da touca. Cada touca continha 21 eletrodos seguindo o sistema internacional 10-20. Em cada um dos 21 eletrodos foi aplicado um gel condutor e medido a impedância que ficou $< 5K\Omega$. O registro do EEG foi feito através de um amplificador do tipo Nexus 32 com 24 eletrodos unipolares, com 512 amostras/segundos com as seguintes localizações do sistema 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2).

5.7.7 Resposta eletrodérmica

Para a captação da atividade eletrodérmica sensores de alta resolução 1/10000 micro-Siemens (Biotrace-Nexus 32) foram colocados nos dedos médios e indicador da mão não dominante de cada voluntário. A resposta tônica ou “*Skin Conductance Level*” foi registrada, bem como a latência da resposta fásica, a qual corresponde ao tempo entre o estímuloônico e o pico de amplitude da resposta fásica evocado (*Skin Conductance Response*). Para cada carta escolhida o tempo de seleção das amostras foi dividido em duas fases, uma antecipatória e uma fase de resposta. Para fase de resposta foi medido os primeiros cinco segundos que acompanhou a escolha. Para fase antecipatória foi selecionado uma flutuação de amplitude que estivesse dentro do último segundo restante que antecederesse a escolha da próxima carta.

5.7.8 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados e desenvolvidos respeitando as diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964. Adicionalmente os voluntários, através do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B), estão cientes dos riscos e benefícios da sua participação e que a qualquer momento

durante a realização do estudo podem retirar-se do mesmo sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoia este estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE com o CAAE nº 03248012.9.0000.5208 (ANEXO J).

5.8 Procedimentos para coleta dos dados

Os dados foram coletados no laboratório de Neurociência Aplicada (Neurolab), sendo os indivíduos recrutados através da solicitação de uma carta convite encaminhada aos psiquiatras das clínicas privadas e ambulatorios de psiquiatria da UPE (Universidade de Pernambuco) e da UFPE (Universidade Federal de Pernambuco).

Após o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) todos os voluntários receberam uma explicação prévia detalhada do tipo de experimento que seria realizado sem, contudo, revelar o conteúdo do teste.

Os voluntários foram convidados a entrar no laboratório para uma entrevista com o pesquisador. Neste momento, aplicou-se o questionário de identificação e o módulo de depressão do SCID-IV, e a escala de Hamilton. Posteriormente, os voluntários que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a sentar confortavelmente em uma cadeira com altura adequada, seguido da colocação dos equipamentos eletrofisiológicos. Foram mostrados todos os equipamentos e explicados a função de cada um, bem como, a sua inocuidade e higienização.

Para o registro do EEG foi utilizada a montagem "linked ears" com os eletrodos A1 e A2 colocados na mastoide. O experimento começou com o registro em repouso durante 8 minutos com olhos fechados, intercalados com abertura ocular por 15 segundos a cada 3 minutos para captação da atividade elétrica de base. Seguiu-se o registro de base com olhos abertos por 3 minutos em frente a uma tela cinzenta com um ponto preto ao centro e finalmente, o registro durante a tarefa cognitiva. Foram registrados os experimentos de contemplação do dilema do *Trolley* e Footbridge, apresentados como figuras colocadas de forma randomizada em 2 ciclos com duração de 10 segundos. As figuras dos dilemas foram expostas aos voluntários

através do monitor de eye tracker da Tobii, o qual, foi utilizado para a medição precisa do tempo de reação e para registro e gravação da escolha dos dilemas (letra A = sim; B = não). A apresentação das figuras foram intercaladas com 10 figuras neutras, seguido da apresentação de um texto por 20 segundos, onde era descrito o dilema e perguntado se seria moralmente permissível sacrificar a vida de um indivíduo, ou acionando uma alavanca (Dilema do Trolley), ou empurrando uma pessoa da ponte (Dilema do Footbridge), para salvar a vida de cinco trabalhadores. Por fim, era novamente apresentado a foto do dilema sendo colocado abaixo da foto as letras A = Sim e a letra B = Não. Os voluntários já com orientação prévia, teriam um intervalo de tempo de 5 segundos para clicar e tomar uma decisão. Este intervalo de 5 segundos foi considerado o tempo de tomada de decisão e escolhido para as análises futuras. Em concomitância com a captação do EEG foi realizado a monitorização e registro da atividade da resposta eletrodérmica (SCR) através de sensores colocados na falange distal do dedo médio e indicador da mão não dominante.

5.9 Análises dos dados

5.9.1 Análise de julgamento moral

Para análise da tomada de decisão com julgamento moral, foi medido a latência entre a apresentação do estímulo e a decisão, e a escolha da resposta: se o voluntário considerava moralmente permissível desviar o trem (*Trolley*) ou empurrar uma pessoa (*Footbridge*), para matar um e salvar cinco (clicar na letra A = Sim ou B = Não).

5.9.2 Análise de decisão sob risco (*Iowa Gambling Task*)

Para avaliar o desempenho do IGT foram aplicadas 100 jogadas divididas em 5 blocos de 20 jogadas, e aplicado uma fórmula para calcular o chamado Netscore.

O cálculo do *Netscore* total foi baseado na soma das quantidades de cartas escolhidas referente a seguinte fórmula ($C + D - A + B$). E, posteriormente, classificando os voluntários entre desempenho normal, limítrofe ou como baixo desempenho. No caso de escores acima de +18 ($>+18$), os pesquisados tiveram seu

desempenho considerado não prejudicado, já entre (≥ -18) e ($\leq +18$), o desempenho foi classificado como limítrofe e de (< -18) para baixo, como prejudicado.

O segundo critério de análise, comumente mencionado na literatura (BECHARA, 2007), refere-se ao *escore por bloco*, obtido em cada um dos cinco blocos de 20 escolhas (cartas), ao longo das 100 escolhas (jogadas). O cálculo empregado para a obtenção deste resultado é o mesmo utilizado para o cálculo do *escore global* $[(C+D)-(A+B)]$, realizado a cada bloco de 20 cartas. A partir deste escore, é possível verificar se houve o desenvolvimento de uma curva de aprendizado durante a execução da tarefa.

5.9.3 Análise do Eletroencefalograma/sLORETA

Foi utilizado para o registro eletroencefalográfico, o software WinEEG. Os artefatos musculares, de piscamento, movimento ocular e deglutição foram detectados através de inspeção visual auxiliado pela retirada automática de artefatos de movimento ocular e piscamento através da aplicação de Análise de Componente Independente (*Independent Component Analysis - ICA*). Para análise do registro em repouso foram separadas 8 épocas de 2 segundos por minuto, por voluntário, de um total de 6 minutos, perfazendo um total de 96 épocas livres de artefatos. Estas épocas foram separadas em dois grupos, deprimidos e controles, para posterior aplicação da transformada de Fourier (FFT) e aplicação do cálculo do Índice de Assimetria do Alfa Frontal.

Para análise da tomada de decisão dos dilemas morais foram selecionadas épocas de 5 segundos por voluntário. Os dados foram exportados do software WinEEG, os quais foram armazenados e classificados em quatro grupos: grupo deprimidos Footbridge; grupo deprimidos Trolley; grupo controle Footbridge; grupo controle Trolley. Após limpeza dos artefatos, aplicou-se o método de localização de fonte do sLORETA que calcula a densidade de corrente de 6239 voxels na substância cinzenta com $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ de resolução espacial para cada voxel. O software inclui o modelo de cabeça esférica registrados pelo atlas cerebral de Talairach, bem como as coordenadas derivadas a partir do co-registro entre a geometria esférica e realística da cabeça (Pascual-Marqui, 2002). Usando o mapa digital de Talairach e o atlas de

probabilidade do Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute (MNI152) foi computado a densidade de corrente restrita a substância cinzenta e do hipocampo (Pascual-Marqui, 2002). Para cada grupo, selecionou-se 20 épocas dos cinco segundos para uma análise estatística pareada entre: 1) Deprimidos Footbridge x Controle Footbridge; 2) Deprimidos Trolley x Controle Trolley. Primeiro, selecionou-se as coordenadas dos eletrodos de Talairach usando o sistema 10-20. Posteriormente, usou-se estas coordenadas para criar a matriz transformada. Para cada sujeito no estudo, a média das matrizes cross-espectrais foram computadas para as bandas clássicas (δ [1.5...6], θ [6.5...8], α_1 [8.5...10], α_2 [10.5...12], β_1 [12.5...18], β_2 [18.5...21], β_3 [21.5...30], Ω [1.5...30]) considerando o número total de eletrodos (NE) =19, o número de time frames/época = 512 e taxa de amostragem de 102.4Hz. Para cada sujeito a matriz espectral usando a Fast Fourier Transformation (FFT) foi computada e feita a média das épocas dos 5 segundos, resultando em uma matriz cross-spectral (CRS) para cada sujeito e para cada uma das frequências discretas dentro de cada banda, para as duas condições. Finalmente, aplicou-se a transformada de cada arquivo do CRS para o sLORETA, o qual foi computado para cada sujeito e para cada banda de frequência. Usando o pacote estatístico do sLORETA, os registros do EEG foram normalizados (eletrodo/voxel) e depois aplicado um cálculo do logaritmo da relação entre as médias (log of ratio of averages) com posterior aplicação de 5000 randomizações dos dados. Para estudar a densidade de corrente do sLORETA, optou-se pelo sLORETA no domínio de tempo onde foi considerado para análise da tomada de decisão apenas os valores com significância que estiveram dentro da janela dos primeiros 500ms. Para correção das múltiplas comparações, foi utilizado o teste não-paramétrico de limiar único baseado na teoria dos testes de randomização e permutação desenvolvidos por Nichols e Holmes para experimentos de mapeamento funcional (Nichols e Holmes, 2002). O procedimento para correção para o teste de múltiplas hipóteses é conhecido como t-max teste. O t-max teste tem exibido um excelente controle sobre o erro tipo I. Os resultados devem ser considerados significantes com o alfa de 0.05. Foi considerado significativo o teste estatístico bicaudal para o voxel que excedeu o limiar de significância do t-max.

5.9.4 Análise da resposta eletrodérmica

Para a análise do Skin Conductance Response (SCR) foi utilizado o software *Biotrace* que calculou os picos máximos, mínimos e as médias da resposta fásica durante a apresentação do estímulo. Foi considerado como ausência de resposta, um tempo de latência entre a apresentação do estímulo e o início da resposta fásica > 5 segundos. A média foi calculada considerando a diferença entre o pico de amplitude da onda da resposta fásica e a base da onda que corresponde ao nível tônico medido em microsiemens (Figura 6)

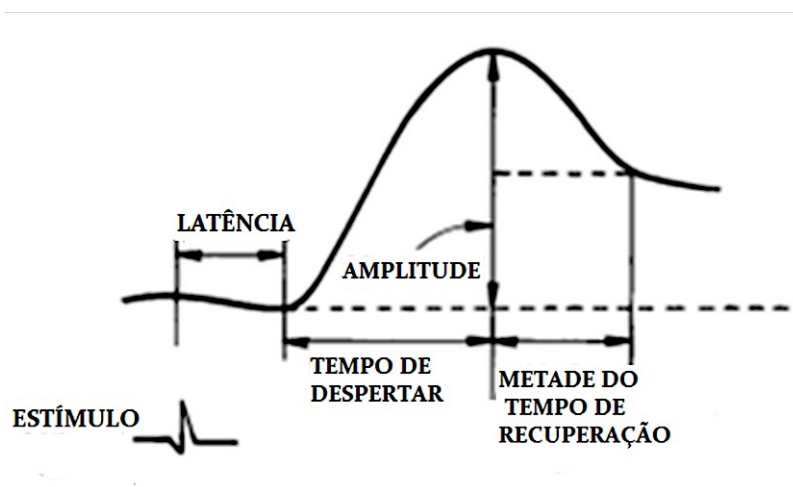


Figura 6: Representação gráfica dos principais componentes do SCR (Cacciopo, 2007).

5.10 Análise estatística dos dados

Considerando as inúmeras variáveis do estudo, a análise estatística foi desenvolvida seguindo os seguintes critérios:

- 1) Criação do banco de dados no pacote estatístico SPSS (for Windows 7, Versão 17, EUA)
- 2) Análise descritiva usando a análise exploratória dos dados (todas as variáveis quantitativas e qualitativas/dicotômicas) para: sexo, idade, ficha de caracterização, respostas dos dilemas do *Trolley* e *Footbridge*.
- 3) Todos os dados quantitativos (tempo de reação; *Skin Conductance Response*; Índice de Assimetria do Alfa; Netscore do IGT) de cada grupo estudado (deprimidos e não-deprimidos) foram submetidos a teste de normalidade e homogeneidade de variância para avaliar o grau de dispersão das amostras (para amostras paramétricas foi escolhido *Shapiro-Wilks*, e para não-paramétrica *Barkett*)
- 4) Estatística Inferencial:
 - A. Cálculo da frequência das respostas do conflito do *Trolley* e *Footbridge* entre deprimidos e não-deprimidos: Usou-se o teste do χ^2 de Pearson.
 - B. Cálculo da média do tempo de reação (segundos) entre os dilemas: Teste *Mann-Whitney*.
 - C. Cálculo da média do tempo de reação entre TR dos dilemas (*Trolley* e *Footbridge*) x (deprimidos e não-deprimidos): Teste de Mann-Whitney.
 - D. Cálculo das médias do *Netscore* total comparando deprimidos e não-deprimidos: *Teste de Mann-Whitney*.
Cálculo das médias do *Netscore* por bloco comparando com deprimidos e não-deprimidos: *Kruskal-Wallis* com Pos-hoc de Dunn's
 - E. Cálculos de comparação das médias do SCR entre as cartas vantajosas e desvantajosas para deprimidos e não deprimidos: Teste de *Kruskal-Wallis*.com Pos-hoc de Dunn

F. Teste de comparação das médias do IAAF entre deprimidos e não deprimidos: Teste de Man-Whitney

Teste de correlação entre as médias da escala de Hamilton e as médias do IAAF: Teste de correlação Bivariada de Spearman.

G. Teste t-max ANOVA (dentro do pacote estatístico do sLORETA):

Para correção das múltiplas comparações foi utilizado o teste não-paramétrico de limiar único baseado na teoria dos testes de randomização e permutação desenvolvidos por Nichols e Holmes para experimentos de mapeamento funcional. O procedimento para correção para o teste de múltiplas hipóteses é conhecido como t-max teste. O t-max teste tem exibido um excelente controle sobre o erro tipo I. Os resultados devem ser considerados significantes ao nível de 0.05. Será considerado significativo o teste estatístico bicaudal para o voxel que exceder o limiar de significância do t-max.

6 RESULTADOS

Dados sociodemográficos da amostra

Para análise dos dados foram avaliados 40 voluntários, vinte (20) deprimidos e vinte (20) não deprimidos. Dez voluntários foram excluídos por motivos técnicos e por não preencherem os critérios do SCID IV. Não houve diferença na idade entre os dois grupos. Houve predomínio do sexo feminino (85%) para o grupo dos deprimidos. Nos dois grupos, a maioria dos voluntários (80%) tinha atividades laborais regulares. No grupo de não deprimidos houve menos relato de história familiar de depressão (30%), no entanto, para grupo deprimido esse percentual foi de 55%. A maioria dos voluntários (70%), deprimidos e não deprimidos, tinham avaliação psiquiátrica prévia. Apenas um voluntário deprimido (6,6%) teve história de tentativa de suicídio (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da amostra

Características da amostra	Grupos	
	Deprimido (D)	Não deprimido (ND)
Número (n)	20	20
Idade anos (média±DP)	33,80 ± 10,60	34,45 ± 10,53
Sexo (%)		
Masculino	3(15%)	11 (55%)
Feminino	17 (85%)	9 (45%)
Estado civil (%)		
Solteiro	6 (30%)	11 (55 %)
Casado	10 (50%)	8 (40 %)
Outros	4 (20%)	1 (5 %)
Atividade laboral (%)		
Sim	16 (80 %)	17 (85 %)
Não	4 (20 %)	3 (15 %)
História familiar (%)		
Sim	11 (55 %)	6 (30 %)
Não	9 (45 %)	14 (70 %)
Avaliação psiquiátrica prévia (%)		
Sim	15 (73,4%)	14 (70 %)
Não	3 (13,3%)	1 (5 %)
Sim, mas sem diagnostico	2 (13,3%)	5 (25%)
Tentativa de suicídio (%)		
Sim	1(6,66%)	0(0%)
Não	14(93,3%)	16(100%)

Diagnóstico de depressão maior

Para avaliar o diagnóstico e gravidade dos sintomas depressivos, optou-se pelo uso da escala diagnóstica do DSM-IV (SCID-IV) e a escala de Hamilton. A média da pontuação da escala de Hamilton para o grupo com depressão foi de $29,95 \pm 7,83$, enquanto que a pontuação para o grupo de não deprimidos foi de $0,95 \pm 1,27$.

Tomada de decisão no conflito moral

Na primeira etapa da tarefa comportamental, realizou-se o experimento do conflito moral usando os dilemas do Trolley e Footbridge. O objetivo foi avaliar a resposta sobre ser moralmente permissível acionar uma alavanca para desviar o trem (dilema impessoal do Trolley), ou empurrar uma pessoa da ponte (dilema pessoal do Footbridge), para salvar cinco trabalhadores, porém, assumindo a decisão de sacrificar a vida de um trabalhador. Observou-se que tanto para deprimidos quanto não deprimidos, não foi constatada diferença nas respostas aos dois dilemas. Dos 40 voluntários, com e sem depressão, 23 (57.5%) responderam **Sim** para o dilema do Trolley, 16 (40%) responderam **Não** e 1 (2.5%) não respondeu. Para o dilema do Footbridge, 5 (12.5%) responderam **Sim**, 34 (85%) responderam **Não**, e apenas 1 (5%) não respondeu. Buscando observar se houve uma associação entre as escolhas dos dilemas de caráter impessoal (Trolley) e pessoal (Footbridge) e o estado de humor, foi aplicado o teste do X^2 de Pearson para identificar a existência de uma relação entre deprimidos e não deprimidos e a escolha das respostas dos dilemas morais pessoais e impessoais. Constatou-se que tanto para o dilema do Trolley (X^2 de Pearson = 1,04 com 2 graus de liberdade e $p < 0,59$) quanto do Footbridge (X^2 de Pearson = 1,31 com 2 graus de liberdade e $p < 0,51$) não houve associação entre estar deprimido ou não e o tipo de escolha da resposta do dilema (tabela 2)

Tabela 2. Depressão e respostas aos dilemas morais pessoal e impessoal

	Deprimidos			Não Deprimidos			Valor de p
	Não respondeu	Sim	Não	Não respondeu	Sim	Não	
Dilema Trolley (%)	1 (5%)	11 (55%)	8 (40%)	0	12 (60%)	8 (40%)	$p^1 < 0,59$
Dilema do Footbridge (%)	1 (5%)	3 (15%)	16 (80%)	0	2 (10%)	18 (90%)	$p^1 < 0,51$

¹ χ^2 de Pearson

Apesar de apresentar respostas aos dilemas semelhantes ao grupo controle, o grupo deprimido apresentou maior ($p < 0,01$) latência das respostas ao conflito moral pessoal, Footbridge ($D = 15,6 \pm 2,9$; $ND = 4,9 \pm 2,1$), ou o tempo de reação para a escolha da letra A (Sim) ou B (Não). Para o dilema impessoal do Trolley não se observou diferença entre os grupos estudados ($D = 3,8 \pm 2,3$; $ND = 4,7 \pm 2,6$) (Figura 7).

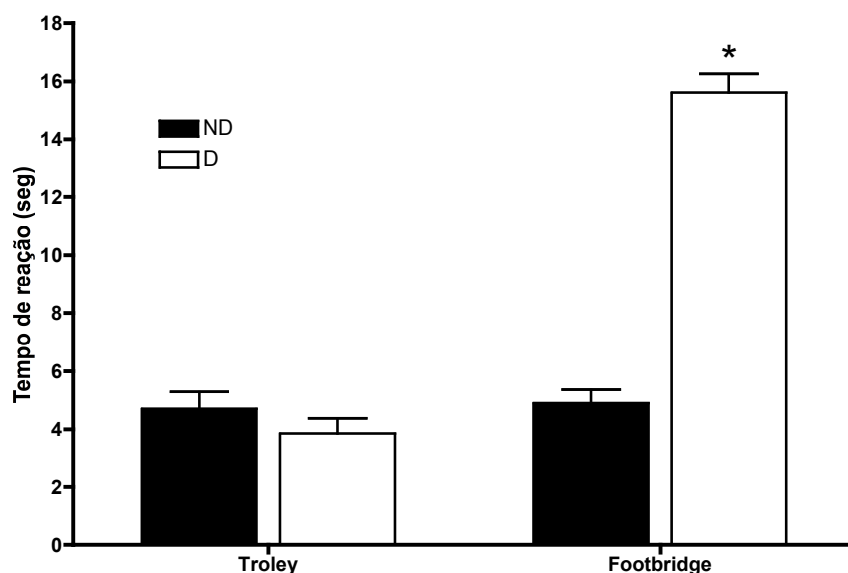


Figura 7: Efeito da depressão maior sobre a latência para responder aos dilemas morais impessoal (Trolley) e pessoal (Footbridge). Foi contabilizado o tempo de reação de cada indivíduo para a escolha do SIM ou Não em resposta aos dilemas. D Deprimido, ND não deprimido ** $p < 0,001$, teste de Mann-Whitney

Tomada de decisão de risco-recompensa

No estudo da tomada de decisão de risco-recompensa, envolvendo o desempenho no jogo do Iowa Gambling Task (IGT), o grupo deprimido ($D = -8,85 \pm 16,34$, $n = 20$) apresentou um Netscore total, de 5 blocos de 20 jogadas, menor ($p < 0,003$) quando comparado ao grupo não deprimido ($ND = 8,7 \pm 11,68$, $n = 20$) (Figura 8).

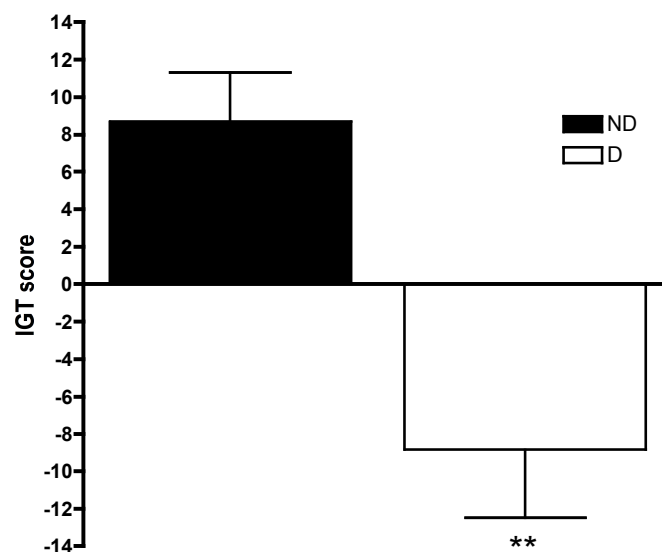


Figura 8: Efeito da depressão maior sobre o desempenho total no teste IGT. Foi contabilizado o desempenho total de cinco blocos de vinte jogadas cada. ** $p < 0,003$. Teste de Mann Whitney.

Na análise do desempenho do IGT por blocos (5 blocos de 20 jogadas) constatou-se que o desempenho para o aprendizado ao longo das 100 jogadas foi menor ($p < 0,001$) para o grupo deprimido no bloco 4 ($D = 1 \pm 9,1$; $ND = 3,88 \pm 7,86$) e bloco 5 ($D = 1 \pm 9,8$; $ND = 7 \pm 9,4$) quando comparado ao grupo não deprimido (Figura 9).

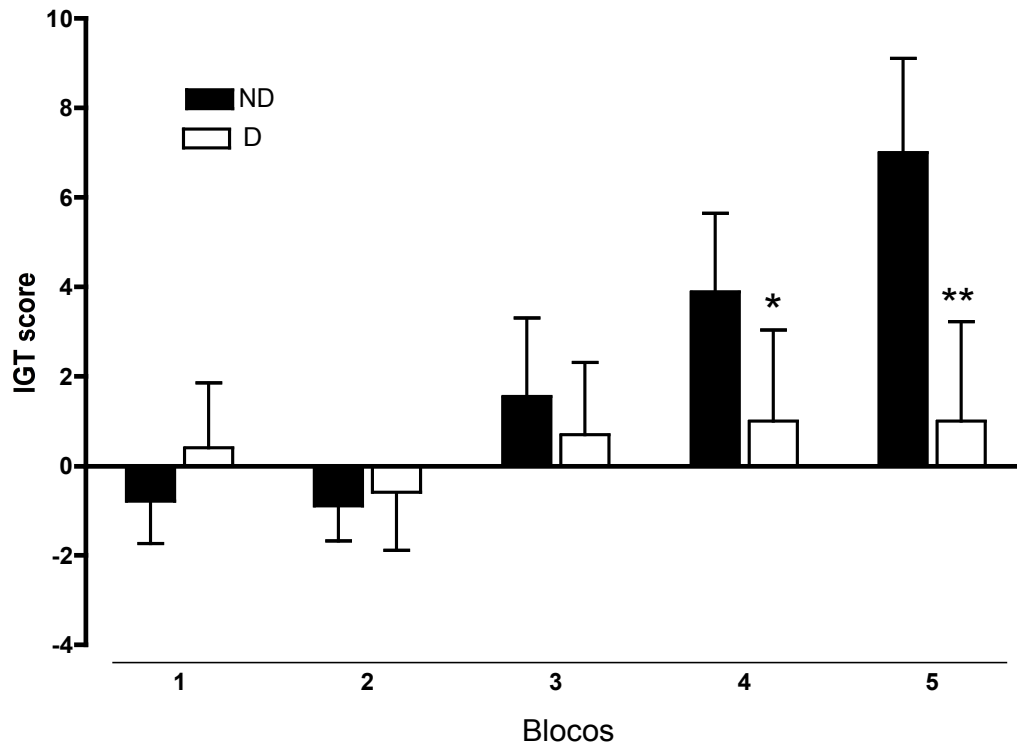


Figura 9: Desempenho de deprimidos no IGT por blocos. Foi analisado o desempenho individual dos indivíduos em cada bloco de vinte jogadas. * $p < 0,016$, ** $p < 0,001$, Kruskal-Wallis, Pos-hoc de Dunn's.

Estudo eletrofisiológico

Análise da resposta eletrodérmica

Para avaliar a resposta do marcador somático (SCR) durante o aprendizado por blocos de 20 jogadas, entre deprimidos e não deprimidos, foi realizada uma análise de comparação entre as médias das respostas por bloco e por cartas vantajosas e desvantajosas, entre os valores do SCR e do bloco de jogada. Para as cartas vantajosas, observou-se que o valor do SCR no bloco 1 ($D = 2 \pm 1,5$; $ND = 3,1 \pm 1,4$) e 2 ($D = 1,6 \pm 1,6$; $ND = 2,6 \pm 1,7$) foi maior ($p < 0,05$) para o grupo de não deprimidos. Para as cartas desvantajosas, observou-se que o valor do SCR no bloco 4 ($D = 1,4 \pm 1,1$; $ND = 2,3 \pm 1,4$) e 5 ($D = 1,3 \pm 0,9$; $ND = 2,3 \pm 1,5$) também foi maior ($p < 0,05$) para o grupo de não deprimidos. Os resultados demonstram resposta de despertar emocional e aprendizado (marcador somático) para o grupo de não deprimidos quando comparado aos deprimidos (Tabela 3).

Tabela 3: Efeito da depressão maior sobre a resposta do marcador somático por blocos de jogadas para cartas vantajosas e desvantajosas

Blocos de jogadas	Cartas	Grupos	
		Deprimidos	Não deprimidos
1	Vantajosa	2±1,5	3,1±1,4 *
	Desvantajosa	2,4±1,7	3,3±1,3
2	Vantajosa	1,6±1,6	2,6±1,7 *
	Desvantajosa	1,9±1,7	2,5±1,6
3	Vantajosa	1,5±1,4	2,5±1,6
	Desvantajosa	1,6±1,4	2,3±1,8
4	Vantajosa	1,4±1,2	2,3±1,7
	Desvantajosa	1,4±1,1	2,3±1,4 *
5	Vantajosa	1,5±1,4	2,4±1,6
	Desvantajosa	1,3±0,9	2,3±1,5 *

* p<0,05, Kruskal-Wallis com Pos-hoc de Dunn's

Análise do Índice de assimetria do Alfa Frontal (IAAF)

No estudo eletrofisiológico foi utilizado o EEG (Índice de Assimetria do Alfa Frontal (IAAF) ($\text{Log}\mu\text{V}^2\text{AlfaFD} - \text{Log}\mu\text{V}^2\text{AlfaFE}$)) com o objetivo de avaliar as áreas corticais ativadas nos indivíduos da amostra. Observou-se que o grupo deprimido quando comparado ao não deprimido apresentou maior ($p<0,001$) ativação do córtex pré-frontal direito (F4 e F8) (Figura 10)

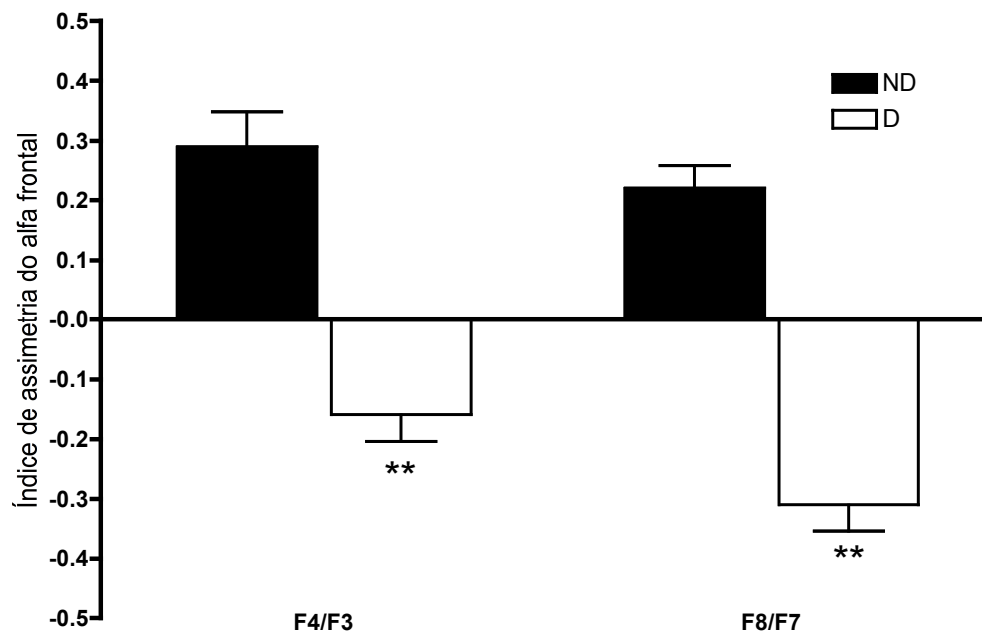


Figura 10. Efeito da depressão maior sobre o Índice de assimetria do Alfa Frontal. Foi realizado análise, com EEG, da ativação do córtex pré-frontal direito (F4 e F8) em deprimidos e não deprimidos. ** $p < 0,001$, Teste de Mann-Whitney

Visando observar a existência de correlação entre os valores médios da escala de Hamilton e os valores médios do IAFF, foi aplicado um teste de correlação bivariada de Spearman (Tabela 4). O resultado revelou uma forte correlação negativa entre o valor da Escala de gravidade de Hamilton e o valor do IAFF. Quanto mais elevado o valor da escala de Hamilton, ou seja, quanto mais grave o quadro depressivo, mais negativo o valor do IAFF (Figura 11). Isto significa que quanto mais grave for o quadro depressivo, maior será a ativação do córtex pré-frontal direito (F4/F8).

Tabela 4. Correlação negativa entre a Escala de Hamilton e o IAFF

			Escala de Hamilton	Índice de Assimetria do Alfa Frontal
Spearman's rho	Escala de Hamilton	Coeficiente de correlação	1,000	-,675**
		Sig. Unicaldal	.	,000
		N	40	40
	Índice de Assimetria do Alfa Frontal	Coeficiente de correlação	-,675**	1,000
		Sig. Unicaldal	,000	.
		N	40	40

** p<0,001

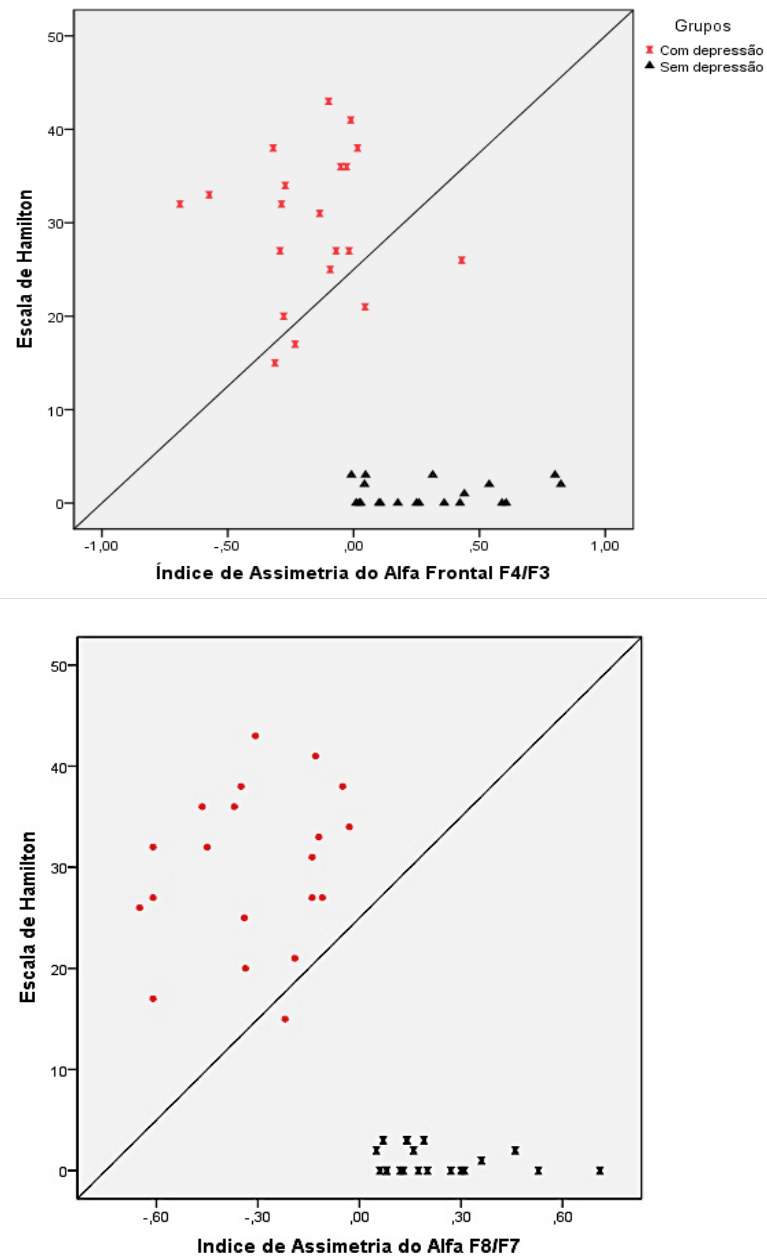


Figura 11. Correlação de valores da escala de Hamilton com o IAFF para o estudo das regiões F4 e F3 , F8 e F7 do córtex frontal direito segundo o sistema internacional 10-20 em indivíduos deprimidos.

Análise de EEG tridimensional (sLORETA)

Para confirmar os achados do estudo analógico do EEG, onde se identificou uma maior ativação do córtex pré-frontal direito nos deprimidos (F4/F8) e identificar as frequências cerebrais e áreas corticais relacionadas, optou-se por complementar o estudo eletrofisiológico usando uma análise de EEG tridimensional de alta resolução através do estudo de Tomografia Eletromagnética de Baixa Resolução (sLORETA). O estudo de densidade de corrente através do sLORETA em repouso, revelou maior ativação na frequência beta 3 e beta 1 ($p < 0,05$; T-maxtest) no córtex pré-frontal direito (BA10,11) e Alfa 2 no córtex cingulado posterior (BA 31) no grupo deprimido (Tabela 5 ; Figura 12).

Tabela 5. Localização de áreas corticais com maior ativação em indivíduos deprimidos

Área de Brodman	Descrição local máxima	Banda de frequência	Local da Max-estatística	Local das coordenadas máximas (x,y,z)
10	giro frontal inferior	Beta 1	3,85	35,55,-15
11	giro frontal médio	Beta 3	3,11	-35,58,-9
31	cíngulo posterior	Alfa 2	2,93	-67,25

frequências relacionadas com ExtremP bicaudal = 1,56 para $\alpha = 0,05$

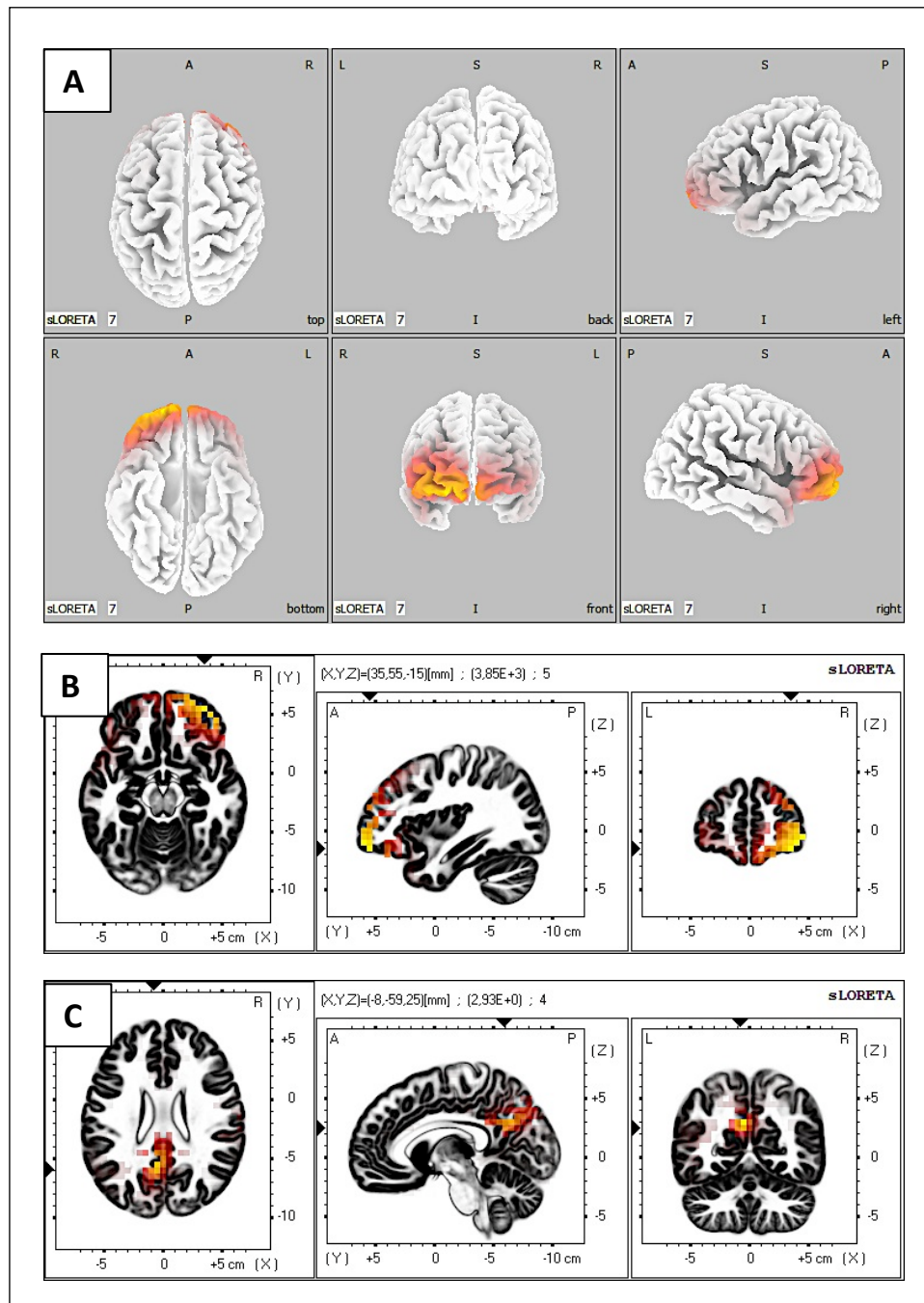


Figura 12. sLORETA revelando maior densidade de corrente em diferentes regiões corticais de indivíduos deprimidos. (A) córtex pré-frontal inferior direito (BA 10) na frequência Beta 1; (B) córtex pré-frontal médio direito (BA 11) frequência Beta 3; (C) córtex cingulado posterior (BA 31) frequência Alfa 2.

Dilema moral e Ativação de regiões cerebrais

Ao usar o sLORETA para identificar áreas ativadas durante o período de decisão na resposta dos dilemas morais, observou-se durante a decisão do dilema do Footbridge para o grupo de deprimidos quando comparado com não deprimidos, uma maior ativação na região do cíngulo posterior (BA 31) e ínsula (BA 13) bilateralmente, na frequência Alfa 1 ($p < 0,05$; T-max teste), ativação no córtex pré-frontal direito (BA 32) ($p < 0,05$; T-max-teste) na frequência Beta 1 e no córtex temporal superior direito (BA42) ($p < 0,05$; T-max teste) na frequência Theta (tabela e gráfico).

Tabela 6. Localização das áreas corticais mais ativadas em deprimidos durante respostas a dilema moral pessoal do Footbridge

Área de Brodman	Descrição local máxima	Tempo ms	Frequência	Local da Max-estatística	Local das coordenadas
31	Cíngulo posterior	282ms	Alfa 1	3,25	-7,58, 3
13	Ínsula	132,5ms	Alfa 1	3,09	37,-3,22
32	Cíngulo anterior	132,8ms	Beta 3	3,09	15,45,10
42	Giro temporal superior	146,2ms	Theta	2,89	70,-25,5

Frequências relacionadas com Extreme P bicaudal = 1,87 para $\alpha = 0,05$.

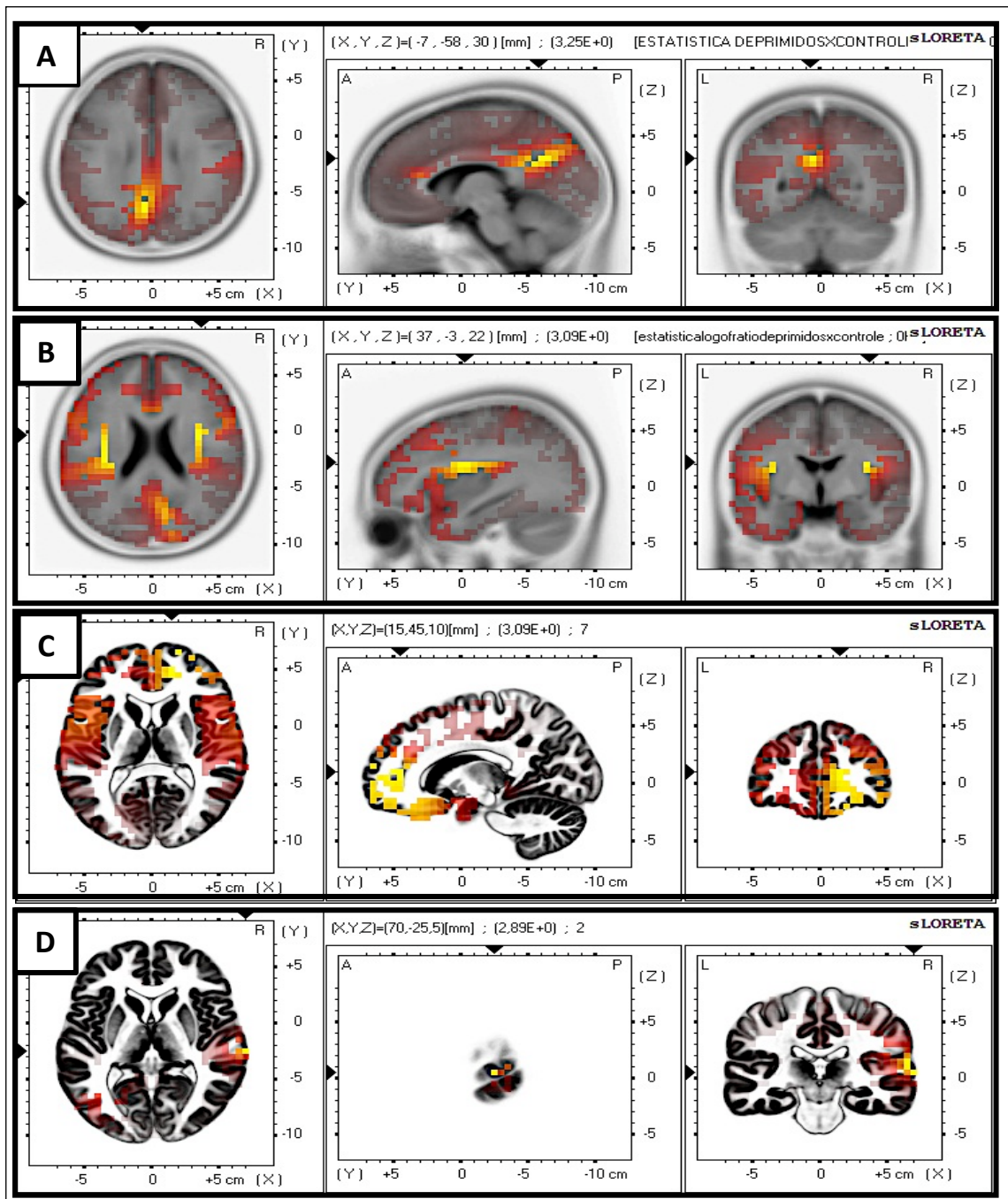


Figura 13. Efeito da depressão sobre ativação cortical durante dilema moral do Footbridge. As figuras são Gráfico sLORETA revelando maior densidade de corrente em deprimidos comparado a não deprimidos em diferentes regiões: (A) no córtex cingulado posterior (BA 31) na frequência Alfa 1; (B) no córtex da ínsula bilateralmente (BA 13) na frequência Alfa 1; (C) no córtex cingulado anterior direito (BA 32) na frequência Beta 3; (D) no córtex temporal superior direito (BA 42) na frequência Theta. As figuras estão em corte transversal, sagital e frontal da esquerda para direita em cada conjunto.

Na decisão do dilema do Trolley para o grupo de deprimidos quando comparado com não deprimidos, observou-se maior ativação na região do precuneus (BA7) ($p < 0,05$; T-max teste) e giro frontal superior e médio (BA10) ($p < 0,05$; T-max-teste) nas frequências Theta e Beta 1, respectivamente (Gráfico 8).

Tabela 7. Localização das áreas corticais mais ativadas em deprimidos durante respostas a dilema moral impessoal do Trolley.

Área de Brodman	Descrição local máxima	Tempo ms	Frequência	Local da Max-estatística	Local das coordenadas
7	Precuneus	42,97ms	Theta	6,15	10,-65, 65
10	Giro Frontal Superior	132,8ms	Beta1	9,30	-35,50,30
10	Giro Frontal Médio	382,8ms	Beta1	9,88	28,60,15

Frequências relacionadas com Extreme P bicaudal = 4,87 para $\alpha = 0,05$.

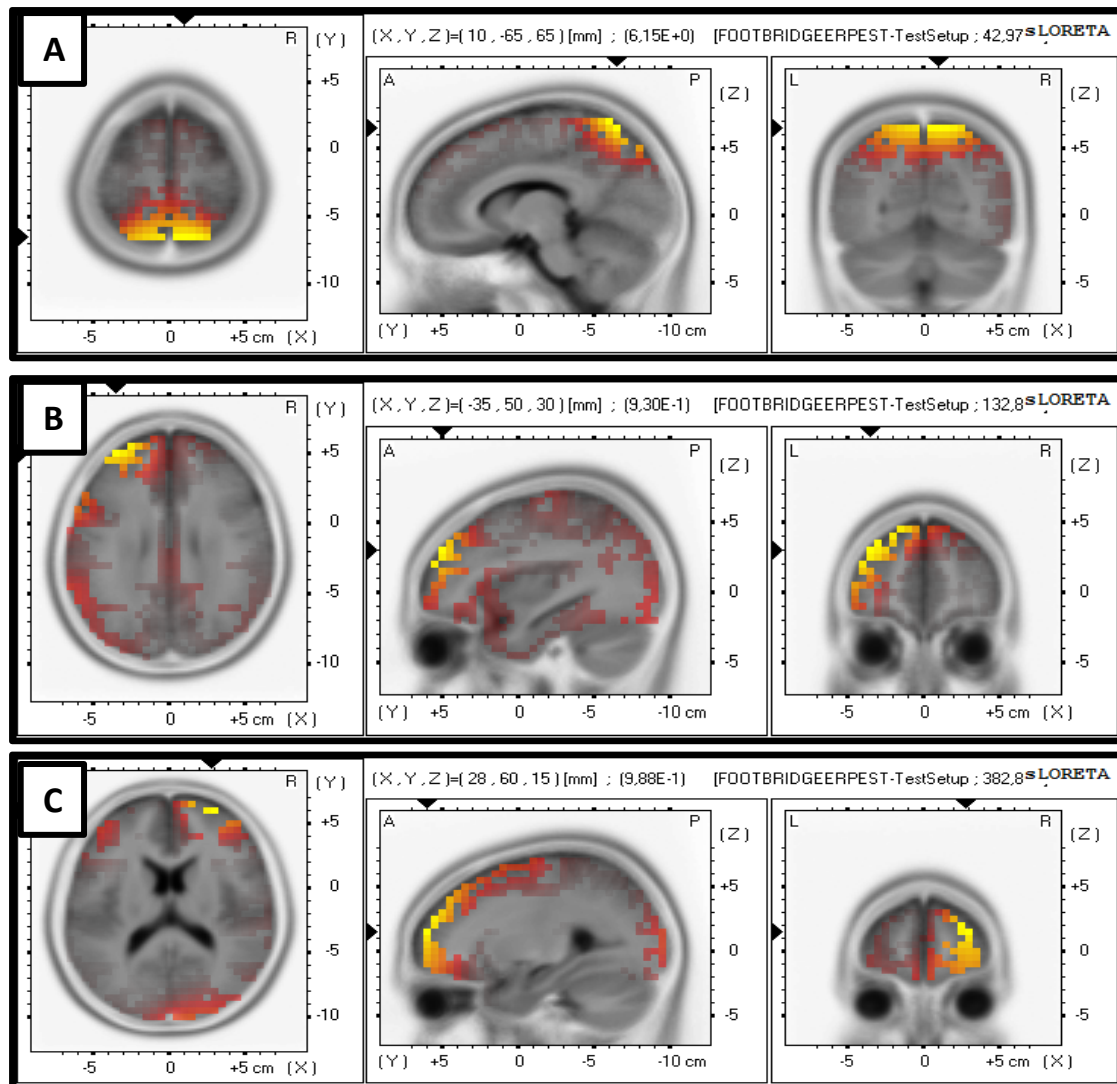


Figura 14. Efeito da depressão sobre ativação cortical durante dilema moral do Trolley. As figuras são Gráfico sLORETA revelando maior densidade de corrente em deprimidos comparado a não deprimidos em diferentes regiões: (A) no Precuneus (BA 7) na frequência Theta; (B) no córtex frontal superior na frequência Beta 1 (BA 10); (C) no córtex frontal medial na frequência Beta 1(BA 10); (H). As figuras estão em corte transversal, sagital e frontal da esquerda para direita em cada conjunto.

7. DISCUSSÃO

Neste estudo ressaltamos, com principal achado, que pacientes com depressão maior apresentam um comprometimento na modulação do circuito sócio-emocional e cognitivo. Tal disfunção altera a fluidez para uma elaboração mais apropriada das estratégias e planejamentos executivos durante uma tomada de decisão que envolve risco-recompensa e dilema moral pessoal.

Quanto aos achados sócio-demográficos, observou-se que a faixa etária no grupo de deprimidos predominou em pessoas jovens, em pleno período de produtividade, a maioria com emprego fixo e estável, e do sexo feminino. Estes dados são compatíveis com os estudos epidemiológicos nacionais e internacionais, (Greenberg *et al.*, 2003; Fleck *et al.*, 2009; Kiyohara e Yoshimasu, 2009; Mclaughlin, 2011; Barger *et al.*, 2014) e confirmam a preocupação que vem crescendo acerca das projeções futuras sobre a depressão passar a ser a principal causa de incapacidade até 2020 (Blanco *et al.*, 2010).

Considerando que um dos problemas que afeta a capacidade produtiva na população com depressão é a dificuldade em tomar decisões devido ao déficit na concentração, falta de motivação e autoconfiança (Radford *et al.*, 1991; Pizzagalli *et al.*, 2008; Harle *et al.*, 2010; Van Randenborgh *et al.*, 2010; Mclaughlin, 2011; Zhang *et al.*, 2012), constatamos através de paradigmas e jogos que avaliam o comportamento de decisão, que tal dificuldade relatada através de questionários aplicados (Van Randenborgh *et al.*, 2010) são identificados nos experimentos aqui apresentados. Esta dificuldade parece ter relação direta com disfunções de circuitos corticais relacionados ao sistema da emoção e da tomada de decisão (Fellows e Farah, 2007; Holmes e Pizzagalli, 2008). Vale ressaltar, no entanto, que os achados encontrados neste estudo avançam na compreensão das disfunções dos circuitos neurais da depressão ao se constatar novos resultados e associações que serão descritos ao longo desta discussão.

Depressão e tomada de decisão durante conflitos morais

No presente estudo, ao se analisar as respostas na tomada de decisão para o dilema impessoal do Trolley e o dilema pessoal do Footbridge, não se observou efeito

da depressão. Até o presente não há estudos que tenham avaliado a relação entre tomada de decisão durante julgamento moral e depressão.

Greene et col., 2004 (Greene *et al.*, 2004) estudaram e levantaram a hipótese de que alguns julgamentos morais denominados de pessoais (Ex. Dilema do Footbridge) seriam guiados por respostas sócio-emocionais, enquanto que julgamentos morais impessoais (Ex. Dilema do Trolley) seriam guiados por circuitos neurais mais cognitivos e menos sócio-emocionais.

No dilema do Trolley, os voluntários deprimidos e não deprimidos responderam que seria moralmente permissível acionar uma alavanca para salvar cinco trabalhadores incorrendo no ato de matar um trabalhador ao desviar o trem. Este resultado é compatível com estudos americanos previamente realizados em indivíduos normais (Greene *et al.*, 2004). Sabe-se que este dilema é considerado mais impessoal porque o indivíduo entende que ele não é o agente direto da ação. Neste dilema, as respostas são guiadas por circuitos mais cognitivos (Greene e Haidt, 2002; Greene *et al.*, 2004; Greene e Paxton, 2009).

Avaliando a escolha da resposta do dilema pessoal do Footbridge para o grupo de deprimidos e não deprimidos, observou-se que os dois grupos optaram por não considerar moralmente permissível empurrar um indivíduo da ponte. Chama atenção que incorrendo no mesmo ato de matar alguém, os voluntários tiveram decisões divergentes entre os dilemas do Trolley e do Footbridge, fato este compatível com estudos prévios (Greene e Haidt, 2002; Greene, 2007). A tomada de decisão no dilema do Trolley aciona circuitos neurais mais cognitivos e o voluntário não se coloca na posição de agente direto do ato (ele aciona uma alavanca que desviará o trem), enquanto que no dilema do Footbridge, aciona-se circuitos mais emocionais e menos cognitivos, porque o voluntário se vê como agente direto do ato (ele empurra uma pessoa da ponte).

Pode-se argumentar com estes achados que pacientes deprimidos não modificam ou alteram suas regras para avaliação de violações morais, mesmo quando existem violações são fortemente emocionais. O comportamento de tomada de decisão e julgamento moral, desta forma, deve ser considerado não influenciado pela depressão maior.

No entanto, ao avaliar o tempo de reação ou latência para escolha da resposta ou a tomada de decisão entre os dilemas, observou-se um resultado extremamente relevante. A depressão aumentou o tempo de reação, ou latência, entre a apresentação do dilema pessoal (Footbridge) e a decisão na escolha das cartas A (sim) ou B (não).

Em estudo prévios, o aumento no tempo de reação durante a tomada de decisão deste dilema, em indivíduos normais, tem sido relacionado a um conflito associado à competição entre uma resposta emocional dominante e uma avaliação ligada a razão abstrata e ao controle cognitivo (Greene e Haidt, 2002; Greene *et al.*, 2004). Este conflito de avaliação poderia levar a maior ativação do córtex cingulado anterior, área que monitora conflitos para uma adequada tomada de decisão (Greene e Haidt, 2002; Greene *et al.*, 2004).

A maior latência para deprimidos observada no presente estudo, pode ser explicado além da visão assumida por Greene *et al.*, ao estudar este dilema em voluntários normais (Greene *et al.*, 2004). Ou seja, pode-se sugerir que a disfunção no circuito sócio-emocional, cognitivo e de monitorização de conflito, encontrados na depressão maior, dificultaria o planejamento e a execução para uma tomada de decisão apropriada. Este raciocínio justificaria os achados encontrados demonstrando uma latência excessivamente alargada nos deprimidos durante a avaliação do dilema pessoal do Footbridge.

Depressão e tomada de decisão do tipo risco-recompensa

Na avaliação da tomada de decisão sob uma condição de incerteza que promove uma punição ou recompensa, utilizou-se o jogo desenvolvido por Bechara e Damásio (Bechara *et al.*, 2005).

A depressão maior promoveu, durante o IGT, um menor desempenho quando avaliado o Netscore total. Para a avaliação do Netscore por blocos de 20 jogadas para um total de 100 jogadas, observou-se que a depressão reduziu consideravelmente o Netscore nos blocos 4 e 5, demonstrando uma curva de aprendizado prejudicada ao longo do jogo. Este resultado demonstra a existência de comprometimento dos circuitos relacionados a emoção e tomada de decisão que altera o comportamento de avaliação e julgamento de risco no IGT. Sabe-se que os

deprimidos tendem a escolher as cartas vantajosas sem se preocupar com as punições (Must *et al.*, 2013). Segundo alguns autores, quanto maior a gravidade do quadro depressivo, menor é o desempenho no IGT (Takahashi *et al.*, 2008; Cusi *et al.*, 2012; Must *et al.*, 2013). No nosso estudo, foi evidente a dificuldade que os pacientes deprimidos apresentaram no desempenho ao longo do jogo do IGT. A possibilidade de existir uma dificuldade no aprendizado de recompensa e a perda do efeito antecipatório dentro das contingências de uma tomada de decisão parece ser plausível considerando os resultados obtidos na avaliação das cartas vantajosas. No presente estudo, a depressão alterou as escolhas das cartas vantajosas nos dois primeiros blocos e desvantajosas nos dois últimos blocos. Podemos afirmar, desta forma, que há uma resposta de efeito antecipatório e de aprendizado (marcador somático) para não deprimidos quando comparado aos deprimidos. Sabe-se que déficits nas funções executivas e de atenção são considerados importantes marcadores para depressão (Porter *et al.*, 2007; Must *et al.*, 2013).

Pacientes deprimidos tendem a mostrar certa dificuldade em modular o comportamento ligado à função de recompensa e tendem a apresentar uma expectativa de perda antecipada (Elliott, Baker, *et al.*, 1997; Elliott, Sahakian, *et al.*, 1997; Elliott *et al.*, 1998; Must *et al.*, 2013). No presente estudo, tais argumentos comportamentais ganham confirmação e maior esclarecimento quando associamos os resultados dos testes comportamentais para tomada de decisão aos achados neurofisiológicos registrados com EEG e sLORETA.

Depressão, tomada de decisão e análise neurofisiológica do EEG e sLORETA

O IAAF indicou maior ativação do córtex frontal direito (emoção negativa) em deprimidos, como descrito em estudos anteriores (Henriques e Davidson, 1991; 1997). Dentre muitos métodos eletrofisiológicos, o Índice de Assimetria do Alfa Frontal (IAAF), que identifica a maior potência do alfa na região frontal (F4-F3), tem sido usado nos estudos com depressão. Pode-se afirmar que o IAAF funciona como um modulador dos processos afetivos (Tomarken *et al.*, 1990; Tomarken *et al.*, 1992).

Quando observamos esta assimetria do IAAF e o baixo desempenho dos deprimidos no IGT, fica claro que a modulação do ritmo alfa frontal, vai além da

dimensão da valência afetiva (emoção positiva = ativação frontal esquerda; emoção negativa = ativação frontal direita), mas se inclina para a própria direção da dimensão (aproximação-aversão da emoção) (Harmon-Jones e Allen, 1997).

Ao avaliarmos a correlação entre a gravidade de depressão e o IAAF, obtivemos resultados relevantes. A gravidade do quadro depressivo, graduado na escala de Hamilton, está correlacionada negativamente com o IAAF. Ou seja, quanto maior a pontuação na escala de Hamilton (maior gravidade do quadro depressivo), menor é o IAAF. Os achados do nosso estudo sugerem que a gravidade do quadro depressivo pode estar relacionada a uma maior ativação do córtex frontal direito e menor ativação do córtex frontal esquerdo, consequentemente, maior inibição no circuito que regula o comportamento emocional.

Depressão, tomada de decisão e sLORETA

Com a intenção de avançar na análise neurofisiológica envolvida na tomada de decisão na depressão, optou-se por associar ao estudo do IAAF, que avalia a ativação regional hemisférica sem descrever os circuitos e áreas mais precisas que possam estar ativadas, com o estudo da densidade de corrente eletromagnética usando o sLORETA.

Em estado de repouso a depressão promoveu maior ativação na frequência beta 3 e beta 1 no córtex pré-frontal direito (BA 10,11) e Alfa 2 no córtex cingulado posterior (BA 31). Sabe-se que o aparecimento de maior densidade de corrente na frequência beta no córtex pré-frontal direito significa maior ativação cortical nesta região. Este dado é compatível com o achado do IAAF, no entanto, observou-se de forma mais precisa que as áreas ativadas eram especificamente BA 10,11. Estas áreas correspondem ao córtex frontal anterolateral e órbito-medial, respectivamente. Com estes achados, avançamos na compreensão dos circuitos envolvidos na depressão maior e podemos sugerir que uma atividade basal aumentada no córtex pré-frontal órbito-medial e anterolateral direito estão supostamente envolvidos na modulação da emoção em indivíduos deprimidos. Esta ativação promove um comportamento emocional mais negativo, aversivo e, consequentemente, contribui para uma dificuldade no planejamento estratégico para uma tomada de decisão apropriada.

Além dos achados acima relatados, vale ressaltar que também se detectou uma ativação na frequência alfa 2 na região do cíngulo posterior (BA 31). Estudo de imagem funcional em pacientes com depressão maior apontam a existência de uma atividade neural anormal no estado de repouso nas regiões do Default Mode Network (DMN) (Grimm *et al.*, 2011; Nakao *et al.*, 2012). A região do cíngulo posterior faz parte deste circuito e sua ativação, observada neste estudo na frequência alfa, caracteriza um importante achado, sugerindo que pacientes com depressão maior parecem ter alteração na modulação do circuito do Default Mode Network. Esta disfunção pode comprometer a rede neural que liga o comportamento mais reflexivo e de introspecção com os circuitos pré-frontais mais cognitivos e emocionais, os quais irão guiar uma tomada de decisão mais apropriada.

Na análise do efeito da depressão sobre as áreas ativadas durante a tomada de decisão diante de um conflito moral, vale ressaltar alguns achados. Durante o dilema do Footbridge, a depressão promoveu maior ativação na região do cíngulo posterior (BA 31) e ínsula (BA 13) bilateralmente na frequência Alfa 1, ativação no cíngulo anterior (BA 32) na frequência beta 3 e na frequência Theta no córtex temporal superior direito (BA 42). Nakao *et al.* em uma meta-análise constatou que o circuito neural ativado durante tomadas de decisões internamente guiadas, neste caso ele inclui a avaliação de conflitos morais pessoais, estavam relacionadas com o córtex pré-frontal ventromedial, córtex cingulado anterior na porção posterior, córtex cingulado posterior e giro temporal superior (Nakao *et al.*, 2012). Estudo com sLORETA em deprimidos havia relatado a presença de aumento da potência do alfa frontal esquerdo e hipoatividade alfa 2 médio-frontal esquerdo. Além disso, houve relato de aumento na atividade Theta no córtex cingulado anterior subgenual. Como resultado, os autores sugeriram que adultos deprimidos apresentavam baixa ativação nas regiões implicadas nos circuitos ligados à emoção positiva/aproximação, bem como, uma hipoativação cortical difusa, e que a modulação Theta no CCAsg refletiria uma anormalidade na regulação do circuito da emoção (Jaworska *et al.*, 2012).

Não existe nenhum estudo com sLORETA avaliando deprimidos diante de uma tomada de decisão com conflito moral. Por outro lado, nos últimos anos, vários estudos usando RNMf têm sido aplicados para a compreensão dos circuitos neurais que participam do processo de tomada de decisão diante de conflitos morais. Estudos de neuroimagem revelam que as regiões do córtex cingulado anterior (CCA), córtex

pré-frontal ventromedial (CPFVM), córtex cingulado posterior e temporal, bem como a ínsula anterior e núcleos da base, são de extrema importância para o domínio geral das funções de moralidade, incluindo avaliação, processamento afetivo, mentalização, controle cognitivo e cognição social (Fumagalli *et al.*, 2011; Fumagalli e Priori, 2012; Majdandzic *et al.*, 2012). No presente estudo usando o sLORETA, constatou-se ativação na região do cíngulo posterior (BA 31) e ínsula (BA 13) bilateralmente na frequência Alfa 1, ativação no córtex cingulado anterior (BA32) na frequência Beta 3 e no córtex temporal superior direito (BA42) na frequência Theta.

Ressaltamos que oscilações de baixa frequência na faixa Alfa 1 e Theta nas regiões do córtex cingulado posterior (área ligada ao DMN que faz parte da mentalização), ínsula e giro temporal superior, regiões que fazem parte das funções da moralidade, associada a oscilações de alta frequência na frequência Beta 3 no cíngulo anterior participam do circuito de avaliação de estímulos internamente guiados. Estes achados sugerem que os circuitos relacionados ao comportamento de avaliação e julgamento moral, não somente, encontra-se preservado nos deprimidos, como parece mais hiperativo. Considerando que o julgamento moral pessoal está relacionado a uma avaliação de conflito que envolve um conteúdo emocional internamente guiado, e que o tempo de reação para esta decisão é significativamente prolongada nos deprimidos, pode-se sugerir que os circuitos neurais de avaliação da moralidade estão aparentemente preservados neste grupo.

Para o dilema impessoal do Trolley, observou-se uma ativação na área do precuneus (BA7) que integra os estímulos sensoriais, bem como, as regiões frontais medial e superior (BA10). Vale ressaltar que os dois sistemas, cognitivo e sócio-emocional, se integram de forma dinâmica para que ocorra uma avaliação, ou julgamento, para uma decisão baseada em uma comunicação entre os processos de tomada de decisão guiados externamente e os guiados internamente (Nakao *et al.*, 2012).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliar o comportamento da tomada de decisão, em paciente deprimidos, usando ferramentas neurofisiológicas, parece algo desafiador. Neste estudo foi possível traçar um raciocínio que culminou com uma grande integração de conceitos e ideias que pareciam separadas. No entanto, ao unir os resultados de vários estudos realizados que demonstravam a associação entre os circuitos neurais da tomada de decisão integrados ao da emoção e cognição, uma grande janela se abriu para avançarmos na compreensão deste complexo sistema. Podemos considerar, resumidamente, que os indivíduos com depressão maior apresentam um comprometimento na modulação dos circuitos sócio-emocional e cognitivos. No entanto, os deprimidos não apresentam diferenças nas suas avaliações de julgamento moral, porém apresentam, por conta da disfunção no circuito da emoção e cognição, um comprometimento na fluidez para avaliar estratégias e planejamentos executivos diante de uma tomada de decisão, tanto no contexto da moralidade mais pessoal, quanto na tomada de decisão de risco. Neste estudo fica claro que quanto mais grave é o quadro depressivo, maior é a assimetria do alfa frontal ou maior é a ativação do córtex pré-frontal direito (emoção negativa). Além disso, observa-se que as áreas corticais ativadas em repouso nos deprimidos encontra-se dentro do circuito que envolve a regulação da emoção e da tomada de decisão. Associar o estudo de imagem do sLORETA com o estudo do EEG (IAAF) contribuiu para entender que, não apenas as áreas corticais e a gravidade do quadro depressivo, mas sobretudo as oscilações das frequências cerebrais e a lateralização hemisférica têm papéis fundamentais na regulação do comportamento de tomada de decisão em indivíduos com depressão maior. Novos estudos comparando pacientes com depressão maior em tratamento, comparados com os sem tratamento, servirão para entender qual tipo de medicamento antidepressivos, poderá contribuir para regular e modular os circuitos da tomada de decisão, auxiliando na melhora da capacidade produtiva e no planejamento estratégico para uma tomada de decisão mais efetiva.

Desta forma podemos afirmar que o estudo cumpriu sua meta de aprofundar os conhecimentos neurofisiológicos sobre o comportamento de tomada de decisão em indivíduos com depressão maior.

REFERÊNCIAS

- ADOLPHS, R. The social brain: neural basis of social knowledge. **Annu Rev Psychol**, v. 60, p. 693-716, 2009. ISSN 0066-4308 (Print)
0066-4308 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771388> >.
- ALLEN, J. J.; COHEN, M. X. Deconstructing the "resting" state: exploring the temporal dynamics of frontal alpha asymmetry as an endophenotype for depression. **Front Hum Neurosci**, v. 4, p. 232, 2010. ISSN 1662-5161 (Electronic)
1662-5161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228910> >.
- ALLEN, J. J.; KLINE, J. P. Frontal EEG asymmetry, emotion, and psychopathology: the first, and the next 25 years. **Biol Psychol**, v. 67, n. 1-2, p. 1-5, Oct 2004. ISSN 0301-0511 (Print)
0301-0511 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15130523> >.
- ALLEN, J. J. et al. Alteration of frontal EEG asymmetry during tryptophan depletion predicts future depression. **J Affect Disord**, v. 115, n. 1-2, p. 189-95, May 2009. ISSN 1573-2517 (Electronic)
0165-0327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801582> >.
- AMICO, F. et al. Functional anomalies in healthy individuals with a first degree family history of major depressive disorder. **Biol Mood Anxiety Disord**, v. 2, n. 1, p. 1, 2012. ISSN 2045-5380 (Electronic)
2045-5380 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22738278> >.
- BARGER, S. D.; MESSERLI-BURGY, N.; BARTH, J. Social relationship correlates of major depressive disorder and depressive symptoms in Switzerland: nationally representative cross sectional study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 273, 2014. ISSN 1471-2458 (Electronic)
1471-2458 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656048> >.
- BECHARA, A.; DAMASIO, H.; DAMASIO, A. R. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. **Cereb Cortex**, v. 10, n. 3, p. 295-307, Mar 2000. ISSN 1047-3211 (Print)
1047-3211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731224> >.
- BECHARA, A. et al. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. **Science**, v. 275, n. 5304, p. 1293-5, Feb 28 1997. ISSN 0036-8075 (Print)
0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036851> >.
- _____. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. **Trends Cogn Sci**, v. 9, n. 4, p. 159-62; discussion 162-4, Apr 2005. ISSN 1364-6613 (Print)
1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15808493> >.

BECHARA, A.; TRANEL, D.; DAMASIO, H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. **Brain**, v. 123 (Pt 11), p. 2189-202, Nov 2000. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11050020> >.

BECHARA, A.; VAN DER LINDEN, M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. **Curr Opin Neurol**, v. 18, n. 6, p. 734-9, Dec 2005. ISSN 1350-7540 (Print) 1350-7540 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280687> >.

BEITZ, K. M.; SALTHOUSE, T. A.; DAVIS, H. P. Performance on the Iowa Gambling Task: From 5 to 89 Years of Age. **J Exp Psychol Gen**, Feb 10 2014. ISSN 1939-2222 (Electronic) 0022-1015 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512562> >.

BLANCO, C. et al. The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **J Clin Psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1645-56, Dec 2010. ISSN 1555-2101 (Electronic) 0160-6689 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190638> >.

BOLLON, T.; BAGNEUX, V. Can the uncertainty appraisal associated with emotion cancel the effect of the hunch period in the Iowa Gambling Task? **Cogn Emot**, v. 27, n. 2, p. 376-84, 2013. ISSN 1464-0600 (Electronic) 0269-9931 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928723> >.

BOTTERON, K. N. et al. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. **Biol Psychiatry**, v. 51, n. 4, p. 342-4, Feb 15 2002. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11958786> >.

BRADLEY, B. P.; MOGG, K.; WILLIAMS, R. Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. **Behav Res Ther**, v. 33, n. 7, p. 755-70, Sep 1995. ISSN 0005-7967 (Print) 0005-7967 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677713> >.

BRAND, M. et al. Decisions under ambiguity and decisions under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 29, n. 1, p. 86-99, Jan 2007. ISSN 1380-3395 (Print) 1380-3395 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162725> >.

BREVERS, D. et al. Iowa Gambling Task (IGT): twenty years after - gambling disorder and IGT. **Front Psychol**, v. 4, p. 665, 2013. ISSN 1664-1078 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24137138> >.

BRUDER, G. E. et al. Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. **Biol Psychiatry**, v. 41, n. 9, p. 939-48, May 1 1997. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9110099> >.

- BURNS, K.; BECHARA, A. Decision making and free will: a neuroscience perspective. **Behav Sci Law**, v. 25, n. 2, p. 263-80, 2007. ISSN 0735-3936 (Print) 0735-3936 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393405> >.
- CANLI, T. et al. Brain activation to emotional words in depressed vs healthy subjects. **Neuroreport**, v. 15, n. 17, p. 2585-8, Dec 3 2004. ISSN 0959-4965 (Print) 0959-4965 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570157> >.
- CARVER, C. S.; JOHNSON, S. L.; JOORMANN, J. Major depressive disorder and impulsive reactivity to emotion: toward a dual-process view of depression. **Br J Clin Psychol**, v. 52, n. 3, p. 285-99, Sep 2013. ISSN 0144-6657 (Print) 0144-6657 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23865405> >.
- CASTRIOTO, A. et al. Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, May 23 2014. ISSN 1468-330X (Electronic) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24860137> >.
- COAN, J. A.; ALLEN, J. J. Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. **Psychophysiology**, v. 40, n. 1, p. 106-14, Jan 2003. ISSN 0048-5772 (Print) 0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12751808> >.
- COAN, J. A.; ALLEN, J. J.; MCKNIGHT, P. E. A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry. **Biol Psychol**, v. 72, n. 2, p. 198-207, May 2006. ISSN 0301-0511 (Print) 0301-0511 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316717> >.
- CONGEDO, M.; LUBAR, J. F.; JOFFE, D. Low-resolution electromagnetic tomography neurofeedback. **IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng**, v. 12, n. 4, p. 387-97, Dec 2004. ISSN 1534-4320 (Print) 1534-4320 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15614994> >.
- COSTELLO, E. J. Information processing for decision making in depressed women. A study of subjective expected utilities. **J Affect Disord**, v. 5, n. 3, p. 239-51, Aug 1983. ISSN 0165-0327 (Print) 0165-0327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6224836> >.
- COTRENA, C. et al. Impaired decision-making after traumatic brain injury: The Iowa Gambling Task. **Brain Inj**, Mar 21 2014. ISSN 1362-301X (Electronic) 0269-9052 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654680> >.
- CUI, J. F. et al. Neural correlates of uncertain decision making: ERP evidence from the Iowa Gambling Task. **Front Hum Neurosci**, v. 7, p. 776, 2013. ISSN 1662-5161 (Electronic) 1662-5161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24298248> >.

CUSI, A. M. et al. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. **J Psychiatry Neurosci**, v. 37, n. 3, p. 154-69, May 2012. ISSN 1488-2434 (Electronic) 1180-4882 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297065> >.

DAMASIO, A. R. et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. **Nat Neurosci**, v. 3, n. 10, p. 1049-56, Oct 2000. ISSN 1097-6256 (Print) 1097-6256 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017179> >.

DAMASIO, H. et al. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. **Science**, v. 264, n. 5162, p. 1102-5, May 20 1994. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178168> >.

DAVIDSON, R. J. EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. **Int J Neurosci**, v. 39, n. 1-2, p. 71-89, Mar 1988. ISSN 0020-7454 (Print) 0020-7454 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3290140> >.

_____. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. **Brain Cogn**, v. 20, n. 1, p. 125-51, Sep 1992. ISSN 0278-2626 (Print) 0278-2626 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1389117> >.

_____. Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums. **Psychophysiology**, v. 35, n. 5, p. 607-14, Sep 1998. ISSN 0048-5772 (Print) 0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715104> >.

DAVIDSON, R. J. et al. Asymmetrical brain electrical activity discriminates between psychometrically-matched verbal and spatial cognitive tasks. **Psychophysiology**, v. 27, n. 5, p. 528-43, Sep 1990. ISSN 0048-5772 (Print) 0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2274616> >.

DAVIDSON, R. J. et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. **Biol Psychiatry**, v. 52, n. 6, p. 478-502, Sep 15 2002. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12361665> >.

DAVIDSON, R. J. et al. Depression: perspectives from affective neuroscience. **Annu Rev Psychol**, v. 53, p. 545-74, 2002. ISSN 0066-4308 (Print) 0066-4308 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752496> >.

DENBURG, N. L. et al. The orbitofrontal cortex, real-world decision making, and normal aging. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1121, p. 480-98, Dec 2007. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872394> >.

DENBURG, N. L. et al. Psychophysiological anticipation of positive outcomes promotes advantageous decision-making in normal older persons. **Int J Psychophysiol**, v. 61, n. 1, p. 19-25, Jul 2006. ISSN 0167-8760 (Print) 0167-8760 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426691> >.

DILLON, D. G.; PIZZAGALLI, D. A. Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression. **Psychiatry Res**, v. 212, n. 2, p. 99-107, May 30 2013. ISSN 1872-7123 (Electronic) 0165-1781 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570916> >.

DREVETS, W. C. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. **Ann N Y Acad Sci**, v. 877, p. 614-37, Jun 29 1999. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415674> >.

_____. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. **Prog Brain Res**, v. 126, p. 413-31, 2000a. ISSN 0079-6123 (Print) 0079-6123 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105660> >.

_____. Neuroimaging studies of mood disorders. **Biol Psychiatry**, v. 48, n. 8, p. 813-29, Oct 15 2000b. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063977> >.

_____. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. **Curr Opin Neurobiol**, v. 11, n. 2, p. 240-9, Apr 2001. ISSN 0959-4388 (Print) 0959-4388 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11301246> >.

_____. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. **Ann N Y Acad Sci**, v. 985, p. 420-44, Apr 2003. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724175> >.

_____. Neuroplasticity in mood disorders. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 6, n. 2, p. 199-216, Jun 2004. ISSN 1294-8322 (Print) 1294-8322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033747> >.

_____. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1121, p. 499-527, Dec 2007. ISSN 0077-8923 (Print) 0077-8923 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872395> >.

DREVETS, W. C.; BOGERS, W.; RAICHLE, M. E. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 12, n. 6, p. 527-44, Dec 2002. ISSN 0924-977X (Print) 0924-977X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468016> >.

DREVETS, W. C. et al. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 71, n. 3, p. 431-47, Mar 2002. ISSN 0091-3057 (Print) 0091-3057 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830178> >.

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Struct Funct**, v. 213, n. 1-2, p. 93-118, Sep 2008. ISSN 1863-2653 (Print) 1863-2653 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704495> >.

DREVETS, W. C.; RAICHLE, M. E. Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. **Psychopharmacol Bull**, v. 28, n. 3, p. 261-74, 1992. ISSN 0048-5764 (Print) 0048-5764 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1480730> >.

DREVETS, W. C.; SAVITZ, J.; TRIMBLE, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. **CNS Spectr**, v. 13, n. 8, p. 663-81, Aug 2008. ISSN 1092-8529 (Print) 1092-8529 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704022> >.

ELLIOTT, R. et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. **Psychol Med**, v. 27, n. 4, p. 931-42, Jul 1997. ISSN 0033-2917 (Print) 0033-2917 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234470> >.

ELLIOTT, R. et al. Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 63, n. 1, p. 74-82, Jul 1997. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9221971> >.

ELLIOTT, R. et al. Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. **Psychol Med**, v. 28, n. 3, p. 559-71, May 1998. ISSN 0033-2917 (Print) 0033-2917 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626713> >.

FELLOWS, L. K.; FARAH, M. J. The role of ventromedial prefrontal cortex in decision making: judgment under uncertainty or judgment per se? **Cereb Cortex**, v. 17, n. 11, p. 2669-74, Nov 2007. ISSN 1047-3211 (Print) 1047-3211 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259643> >.

FLECK, M. P. et al. [Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 31 Suppl 1, p. S7-17, May 2009. ISSN 1516-4446 (Print) 1516-4446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565151> >.

FLECK, M. P. et al. [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version)]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 25, n. 2, p. 114-22, Jun 2003. ISSN 1516-4446 (Print) 1516-4446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975710> >.

FRODL, T. et al. Functional connectivity bias of the orbitofrontal cortex in drug-free patients with major depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 161-7, Jan 15 2010. ISSN 1873-2402 (Electronic) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19811772> >.

- FUENTEALBA, P. et al. Experimental evidence and modeling studies support a synchronizing role for electrical coupling in the cat thalamic reticular neurons in vivo. **Eur J Neurosci**, v. 20, n. 1, p. 111-9, Jul 2004. ISSN 0953-816X (Print) 0953-816X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245484> >.
- FUMAGALLI, M. et al. Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions. **Soc Neurosci**, v. 6, n. 3, p. 243-56, 2011. ISSN 1747-0927 (Electronic) 1747-0919 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21061226> >.
- FUMAGALLI, M.; PRIORI, A. Functional and clinical neuroanatomy of morality. **Brain**, v. 135, n. Pt 7, p. 2006-21, Jul 2012. ISSN 1460-2156 (Electronic) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334584> >.
- GAVIN, A. R. et al. The associations between socio-economic status and major depressive disorder among Blacks, Latinos, Asians and non-Hispanic Whites: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Studies. **Psychol Med**, v. 40, n. 1, p. 51-61, Jan 2010. ISSN 1469-8978 (Electronic) 0033-2917 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460189> >.
- GOLD, C.; FACHNER, J.; ERKKILA, J. Validity and reliability of electroencephalographic frontal alpha asymmetry and frontal midline theta as biomarkers for depression. **Scand J Psychol**, v. 54, n. 2, p. 118-26, Apr 2013. ISSN 1467-9450 (Electronic) 0036-5564 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278257> >.
- GREENBERG, P. E. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? **J Clin Psychiatry**, v. 64, n. 12, p. 1465-75, Dec 2003. ISSN 0160-6689 (Print) 0160-6689 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728109> >.
- GREENE, J.; HAIDT, J. How (and where) does moral judgment work? **Trends Cogn Sci**, v. 6, n. 12, p. 517-523, Dec 1 2002. ISSN 1879-307X (Electronic) 1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475712> >.
- GREENE, J. D. Why are VMPFC patients more utilitarian? A dual-process theory of moral judgment explains. **Trends Cogn Sci**, v. 11, n. 8, p. 322-3; author reply 323-4, Aug 2007. ISSN 1364-6613 (Print) 1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625951> >.
- GREENE, J. D. et al. The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. **Neuron**, v. 44, n. 2, p. 389-400, Oct 14 2004. ISSN 0896-6273 (Print) 0896-6273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15473975> >.
- GREENE, J. D.; PAXTON, J. M. Patterns of neural activity associated with honest and dishonest moral decisions. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 30, p. 12506-11, Jul 28 2009. ISSN 1091-6490 (Electronic) 0027-8424 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622733> >.

GRIMM, S. et al. Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. **World J Biol Psychiatry**, v. 12, n. 8, p. 627-37, Dec 2011. ISSN 1814-1412 (Electronic) 1562-2975 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247256> >.

GUPTA, R. et al. The amygdala and decision-making. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 4, p. 760-6, Mar 2011. ISSN 1873-3514 (Electronic) 0028-3932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920513> >.

HAAS, L. F. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9, Jan 2003. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12486257> >.

HAMILTON, J. P.; SIEMER, M.; GOTLIB, I. H. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Mol Psychiatry**, v. 13, n. 11, p. 993-1000, Nov 2008. ISSN 1476-5578 (Electronic) 1359-4184 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504424> >.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, Feb 1960. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14399272> >.

HARLE, K. M.; ALLEN, J. J.; SANFEY, A. G. The impact of depression on social economic decision making. **J Abnorm Psychol**, v. 119, n. 2, p. 440-6, May 2010. ISSN 1939-1846 (Electronic) 0021-843X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455617> >.

HARLE, K. M.; SANFEY, A. G. Social economic decision-making across the lifespan: An fMRI investigation. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 7, p. 1416-24, Jun 2012. ISSN 1873-3514 (Electronic) 0028-3932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414593> >.

HARMON-JONES, E.; ALLEN, J. J. Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. **J Abnorm Psychol**, v. 106, n. 1, p. 159-63, Feb 1997. ISSN 0021-843X (Print) 0021-843X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9103728> >.

_____. Anger and frontal brain activity: EEG asymmetry consistent with approach motivation despite negative affective valence. **J Pers Soc Psychol**, v. 74, n. 5, p. 1310-6, May 1998. ISSN 0022-3514 (Print) 0022-3514 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9599445> >.

HASIN, D. S. et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 10, p. 1097-106, Oct 2005. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203955> >.

- HELLER, A. S. et al. Relationships between changes in sustained fronto-striatal connectivity and positive affect in major depression resulting from antidepressant treatment. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 2, p. 197-206, Feb 1 2013. ISSN 1535-7228 (Electronic)
0002-953X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223803> >.
- HENRIQUES, J. B.; DAVIDSON, R. J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. **J Abnorm Psychol**, v. 99, n. 1, p. 22-31, Feb 1990. ISSN 0021-843X (Print)
0021-843X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2307762> >.
- _____. Left frontal hypoactivation in depression. **J Abnorm Psychol**, v. 100, n. 4, p. 535-45, Nov 1991. ISSN 0021-843X (Print)
0021-843X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757667> >.
- _____. Brain electrical asymmetries during cognitive task performance in depressed and nondepressed subjects. **Biol Psychiatry**, v. 42, n. 11, p. 1039-50, Dec 1 1997. ISSN 0006-3223 (Print)
0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386856> >.
- HENRIQUES, J. B.; GLOWACKI, J. M.; DAVIDSON, R. J. Reward fails to alter response bias in depression. **J Abnorm Psychol**, v. 103, n. 3, p. 460-6, Aug 1994. ISSN 0021-843X (Print)
0021-843X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930045> >.
- HOLMES, A. J.; PIZZAGALLI, D. A. Response conflict and frontocingulate dysfunction in unmedicated participants with major depression. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 12, p. 2904-13, Oct 2008. ISSN 0028-3932 (Print)
0028-3932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577391> >.
- HOLMES, A. P. et al. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 16, n. 1, p. 7-22, Jan 1996. ISSN 0271-678X (Print)
0271-678X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530558> >.
- JARACZ, M.; BORKOWSKA, A. [Iowa gambling task--tool for assessment of decision making]. **Psychiatr Pol**, v. 46, n. 3, p. 461-72, May-Jun 2012. ISSN 0033-2674 (Print)
0033-2674 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045899> >.
- JAWORSKA, N. et al. alpha Power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 11, p. 1483-91, Nov 2012. ISSN 1879-1379 (Electronic)
0022-3956 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939462> >.
- KAHNEMAN, D.; LOVALLO, D.; SIBONY, O. Before you make that big decision. **Harv Bus Rev**, v. 89, n. 6, p. 50-60, 137, Jun 2011. ISSN 0017-8012 (Print)
0017-8012 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714386> >.

KESSLER, R. C. et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 9, p. 1561-8, Sep 2006. ISSN 0002-953X (Print)
0002-953X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946181> >.

KESSLER, R. C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**, v. 289, n. 23, p. 3095-105, Jun 18 2003. ISSN 1538-3598 (Electronic)
0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813115> >.

KESSLER, R. C. et al. The World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. **Epidemiol Psichiatr Soc**, v. 15, n. 3, p. 161-6, Jul-Sep 2006. ISSN 1121-189X (Print)
1121-189X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128617> >.

KESSLER, R. C. et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. **Br J Psychiatry Suppl**, n. 30, p. 17-30, Jun 1996. ISSN 0960-5371 (Print)
0960-5371 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864145> >.

KIYOHARA, C.; YOSHIMASU, K. Molecular epidemiology of major depressive disorder. **Environ Health Prev Med**, v. 14, n. 2, p. 71-87, Mar 2009. ISSN 1342-078X (Print)
1342-078X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568851> >.

LEVIN, I. P. et al. A neuropsychological approach to understanding risk-taking for potential gains and losses. **Front Neurosci**, v. 6, p. 15, 2012. ISSN 1662-453X (Electronic)
1662-453X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347161> >.

LI, X. et al. The Iowa Gambling Task in fMRI images. **Hum Brain Mapp**, v. 31, n. 3, p. 410-23, Mar 2010. ISSN 1097-0193 (Electronic)
1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777556> >.

LIN, C. H. et al. Brain maps of Iowa gambling task. **BMC Neurosci**, v. 9, p. 72, 2008. ISSN 1471-2202 (Electronic)
1471-2202 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18655719> >.

LUBAR, J. F.; CONGEDO, M.; ASKEW, J. H. Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. **Int J Psychophysiol**, v. 49, n. 3, p. 175-85, Sep 2003. ISSN 0167-8760 (Print)
0167-8760 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507437> >.

MAJDANDZIC, J. et al. The human factor: behavioral and neural correlates of humanized perception in moral decision making. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e47698, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic)
1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082194> >.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Brazilian Portuguese version of the Iowa Gambling Task: transcultural adaptation and discriminant validity. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 30, n. 2, p. 144-8, Jun 2008. ISSN 1516-4446 (Print) 1516-4446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470405> >.

MCCULLOUGH, J. P., JR. Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). **J Clin Psychol**, v. 59, n. 8, p. 833-46, Aug 2003. ISSN 0021-9762 (Print) 0021-9762 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12858425> >.

MCLAUGHLIN, K. A. The public health impact of major depression: a call for interdisciplinary prevention efforts. **Prev Sci**, v. 12, n. 4, p. 361-71, Dec 2011. ISSN 1573-6695 (Electronic) 1389-4986 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732121> >.

MUNOZ, R. A. et al. Major depressive disorder in Latin America: the relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life. **J Affect Disord**, v. 86, n. 1, p. 93-8, May 2005. ISSN 0165-0327 (Print) 0165-0327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820276> >.

MURPHY, F. C.; NIMMO-SMITH, I.; LAWRENCE, A. D. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. **Cogn Affect Behav Neurosci**, v. 3, n. 3, p. 207-33, Sep 2003. ISSN 1530-7026 (Print) 1530-7026 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672157> >.

MUST, A. et al. The Iowa Gambling Task in depression - what have we learned about sub-optimal decision-making strategies? **Front Psychol**, v. 4, p. 732, 2013. ISSN 1664-1078 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133474> >.

NAKAO, T.; OHIRA, H.; NORTHOFF, G. Distinction between Externally vs. Internally Guided Decision-Making: Operational Differences, Meta-Analytical Comparisons and Their Theoretical Implications. **Front Neurosci**, v. 6, p. 31, 2012. ISSN 1662-453X (Electronic) 1662-453X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403525> >.

NAUTA, W. J.; DOMESICK, V. B. Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. **Ciba Found Symp**, v. 107, p. 3-29, 1984. ISSN 0300-5208 (Print) 0300-5208 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6437774> >.

NEUMEISTER, A. et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. **Biol Psychiatry**, v. 57, n. 8, p. 935-7, Apr 15 2005. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820716> >.

NICHOLS, T. E.; HOLMES, A. P. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. **Hum Brain Mapp**, v. 15, n. 1, p. 1-25, Jan 2002. ISSN 1065-9471 (Print) 1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747097> >.

NIERENBERG, A. A. Major depressive disorder: epidemiology, course of illness, and treatment. **CNS Spectr**, v. 13, n. 5 Suppl 8, p. 4-7, May 2008. ISSN 1092-8529 (Print) 1092-8529 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496482> >.

NORTHOFF, G. et al. The 'resting-state hypothesis' of major depressive disorder-a translational subcortical-cortical framework for a system disorder. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 35, n. 9, p. 1929-45, Oct 2011. ISSN 1873-7528 (Electronic) 0149-7634 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21192971> >.

OLIVEIRA, J. R. et al. Analysis of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in Brazilian patients affected by dysthymia, major depression and bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 5, n. 4, p. 348-9, Jul 2000. ISSN 1359-4184 (Print) 1359-4184 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889543> >.

ONGUR, D.; FERRY, A. T.; PRICE, J. L. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. **J Comp Neurol**, v. 460, n. 3, p. 425-49, Jun 2 2003. ISSN 0021-9967 (Print) 0021-9967 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692859> >.

PAINOLD, A. et al. Brain electrical source imaging in manic and depressive episodes of bipolar disorder. **Bipolar Disord**, Mar 17 2014. ISSN 1399-5618 (Electronic) 1398-5647 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636537> >.

PASCUAL-MARQUI, R. D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 24 Suppl D, p. 5-12, 2002. ISSN 0379-0355 (Print) 0379-0355 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12575463> >.

PASCUAL-MARQUI, R. D. et al. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. **Psychiatry Res**, v. 90, n. 3, p. 169-79, Jun 30 1999. ISSN 0165-1781 (Print) 0165-1781 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10466736> >.

PASCUAL-MARQUI, R. D.; MICHEL, C. M.; LEHMANN, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. **Int J Psychophysiol**, v. 18, n. 1, p. 49-65, Oct 1994. ISSN 0167-8760 (Print) 0167-8760 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7876038> >.

PATTERSON, R.; ROTHSTEIN, J.; BARBEY, A. K. Reasoning, cognitive control, and moral intuition. **Front Integr Neurosci**, v. 6, p. 114, 2012. ISSN 1662-5145 (Electronic) 1662-5145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264763> >.

PAXTON, J. M.; UNGAR, L.; GREENE, J. D. Reflection and reasoning in moral judgment. **Cogn Sci**, v. 36, n. 1, p. 163-77, Jan-Feb 2012. ISSN 1551-6709 (Electronic) 0364-0213 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22049931> >.

PHILLIPS, M. L. et al. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. **Biol Psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 504-14, Sep 1 2003. ISSN 0006-3223 (Print)
0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946879> >.

PIZZAGALLI, D. et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. **Am J Psychiatry**, v. 158, n. 3, p. 405-15, Mar 2001. ISSN 0002-953X (Print)
0002-953X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229981> >.

PIZZAGALLI, D. A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 183-206, Jan 2011. ISSN 1740-634X (Electronic)
0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861828> >.

PIZZAGALLI, D. A. et al. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. **J Psychiatr Res**, v. 43, n. 1, p. 76-87, Nov 2008. ISSN 0022-3956 (Print)
0022-3956 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433774> >.

PIZZAGALLI, D. A. et al. Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. **Biol Psychiatry**, v. 52, n. 2, p. 73-85, Jul 15 2002. ISSN 0006-3223 (Print)
0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113998> >.

PIZZAGALLI, D. A. et al. Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms: a 128-channel EEG study. **Hum Brain Mapp**, v. 27, n. 3, p. 185-201, Mar 2006. ISSN 1065-9471 (Print)
1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16035102> >.

PORTER, R. J.; BOURKE, C.; GALLAGHER, P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 41, n. 2, p. 115-28, Feb 2007. ISSN 0004-8674 (Print)
0004-8674 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464689> >.

PRAUSE, N.; STALEY, C.; ROBERTS, V. Frontal alpha asymmetry and sexually motivated states. **Psychophysiology**, v. 51, n. 3, p. 226-35, Mar 2014. ISSN 1540-5958 (Electronic)
0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460762> >.

PRICE, J. L. Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1121, p. 54-71, Dec 2007. ISSN 0077-8923 (Print)
0077-8923 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698999> >.

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neurocircuitry of mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 192-216, Jan 2010. ISSN 1740-634X (Electronic)
0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19693001> >.

_____. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. **Trends Cogn Sci**, v. 16, n. 1, p. 61-71, Jan 2012. ISSN 1879-307X (Electronic) 1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197477> >.

RADFORD, M. H. et al. Decision making in clinically depressed patients. A transcultural social psychological study. **J Nerv Ment Dis**, v. 179, n. 12, p. 711-9, Dec 1991. ISSN 0022-3018 (Print) 0022-3018 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1744628> >.

RUBIO, J. M. et al. Epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. **Depress Anxiety**, v. 28, n. 8, p. 622-31, Aug 2011. ISSN 1520-6394 (Electronic) 1091-4269 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796739> >.

SALVADORE, G. et al. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. **Neuroimage**, v. 54, n. 4, p. 2643-51, Feb 14 2011. ISSN 1095-9572 (Electronic) 1053-8119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073959> >.

SANFEY, A. G. Neural computations of decision utility. **Trends Cogn Sci**, v. 8, n. 12, p. 519-21, Dec 2004. ISSN 1364-6613 (Print) 1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15556018> >.

_____. Social decision-making: insights from game theory and neuroscience. **Science**, v. 318, n. 5850, p. 598-602, Oct 26 2007. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17962552> >.

SANFEY, A. G.; STALLEN, M.; CHANG, L. J. Norms and expectations in social decision-making. **Trends Cogn Sci**, v. 18, n. 4, p. 172-4, Apr 2014. ISSN 1879-307X (Electronic) 1364-6613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582437> >.

SAVITZ, J. B.; DREVETS, W. C. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. **Neuroscience**, v. 164, n. 1, p. 300-30, Nov 24 2009. ISSN 1873-7544 (Electronic) 0306-4522 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358877> >.

_____. Neuroreceptor imaging in depression. **Neurobiol Dis**, v. 52, p. 49-65, Apr 2013. ISSN 1095-953X (Electronic) 0969-9961 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691454> >.

SCERBO, A. S. et al. A major effect of recording site on measurement of electrodermal activity. **Psychophysiology**, v. 29, n. 2, p. 241-6, Mar 1992. ISSN 0048-5772 (Print) 0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635967> >.

SCHAFFER, C. E.; DAVIDSON, R. J.; SARON, C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. **Biol Psychiatry**, v. 18, n. 7, p. 753-62, Jul 1983. ISSN 0006-3223 (Print)

0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6615936> >.

SCHEUERECKER, J. et al. Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. **J Psychiatry Neurosci**, v. 35, n. 5, p. 311-20, Sep 2010. ISSN 1488-2434 (Electronic)

1180-4882 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569645> >.

SCHONING, S. et al. Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression. **Hum Brain Mapp**, v. 30, n. 9, p. 2746-56, Sep 2009. ISSN 1097-0193 (Electronic)

1065-9471 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086021> >.

SEGRAVE, R. A. et al. Individualized alpha activity and frontal asymmetry in major depression. **Clin EEG Neurosci**, v. 42, n. 1, p. 45-52, Jan 2011. ISSN 1550-0594 (Print) 1550-0594 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309442> >.

SHENHAV, A.; GREENE, J. D. Moral judgments recruit domain-general valuation mechanisms to integrate representations of probability and magnitude. **Neuron**, v. 67, n. 4, p. 667-77, Aug 26 2010. ISSN 1097-4199 (Electronic)

0896-6273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20797542> >.

_____. Integrative moral judgment: dissociating the roles of the amygdala and ventromedial prefrontal cortex. **J Neurosci**, v. 34, n. 13, p. 4741-9, Mar 26 2014. ISSN 1529-2401 (Electronic)

0270-6474 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672018> >.

SIMON, G. E.; VONKORFF, M. Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population. **Am J Epidemiol**, v. 147, n. 2, p. 155-60, Jan 15 1998. ISSN 0002-9262 (Print)

0002-9262 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457005> >.

SIMON, G. E. et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. **N Engl J Med**, v. 341, n. 18, p. 1329-35, Oct 28 1999. ISSN 0028-4793 (Print)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10536124> >.

SMITH, D. G.; XIAO, L.; BECHARA, A. Decision making in children and adolescents: impaired Iowa Gambling Task performance in early adolescence. **Dev Psychol**, v. 48, n. 4, p. 1180-7, Jul 2012. ISSN 1939-0599 (Electronic)

0012-1649 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081879> >.

SPECKMANN, E. J.; WALDEN, J. Mechanisms underlying the generation of cortical field potentials. **Acta Otolaryngol Suppl**, v. 491, p. 17-23; discussion 24, 1991. ISSN 0365-5237 (Print)

0365-5237 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1814150> >.

STEINGROEVER, H.; WAGENMAKERS, E. J. Performance and awareness in the Iowa Gambling Task. **Behav Brain Sci**, v. 37, n. 1, p. 41-2, Feb 2014. ISSN 1469-1825 (Electronic)

0140-525X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461621> >.

STERIADE, M. Modulation of information processing in thalamocortical systems: chairman's introductory remarks. **Prog Brain Res**, v. 98, p. 341-3, 1993. ISSN 0079-6123 (Print)

0079-6123 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7902594> >.

STEWART, J. L. et al. Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: sex-specific patterns of frontal brain asymmetry. **J Abnorm Psychol**, v. 119, n. 3, p. 502-12, Aug 2010. ISSN 1939-1846 (Electronic)

0021-843X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677839> >.

STEWART, J. L. et al. Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder. **J Affect Disord**, v. 129, n. 1-3, p. 167-74, Mar 2011. ISSN 1573-2517 (Electronic)

0165-0327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870293> >.

_____. Resting and task-elicited prefrontal EEG alpha asymmetry in depression: support for the capability model. **Psychophysiology**, v. 51, n. 5, p. 446-55, May 2014. ISSN 1540-5958 (Electronic)

0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611480> >.

STEWART, J. L. et al. The oft-neglected role of parietal EEG asymmetry and risk for major depressive disorder. **Psychophysiology**, v. 48, n. 1, p. 82-95, Jan 2011. ISSN 1540-5958 (Electronic)

0048-5772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525011> >.

STEWART, W. F. et al. Cost of lost productive work time among US workers with depression. **JAMA**, v. 289, n. 23, p. 3135-44, Jun 18 2003. ISSN 1538-3598 (Electronic)

0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813119> >.

STEWART, W. F. et al. Lost productive work time costs from health conditions in the United States: results from the American Productivity Audit. **J Occup Environ Med**, v. 45, n. 12, p. 1234-46, Dec 2003. ISSN 1076-2752 (Print)

1076-2752 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665809> >.

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-62, Oct 2000. ISSN 0002-953X (Print)

0002-953X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007705> >.

SUPPRIAN, T. et al. MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. **Psychiatry Res**, v. 131, n. 3, p. 269-76, Sep 15 2004. ISSN 0165-1781 (Print)

0165-1781 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465296> >.

- SUTTON, S. K.; DAVIDSON, R. J. Prefrontal brain electrical asymmetry predicts the evaluation of affective stimuli. **Neuropsychologia**, v. 38, n. 13, p. 1723-33, 2000. ISSN 0028-3932 (Print)
0028-3932 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11099730> >.
- TAKAHASHI, T. et al. Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects--an analysis based on Tsallis' statistics. **Neuro Endocrinol Lett**, v. 29, n. 3, p. 351-8, Jun 2008. ISSN 0172-780X (Print)
0172-780X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580849> >.
- TOMARKEN, A. J.; DAVIDSON, R. J.; HENRIQUES, J. B. Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films. **J Pers Soc Psychol**, v. 59, n. 4, p. 791-801, Oct 1990. ISSN 0022-3514 (Print)
0022-3514 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254854> >.
- TOMARKEN, A. J. et al. Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. **J Pers Soc Psychol**, v. 62, n. 4, p. 676-87, Apr 1992. ISSN 0022-3514 (Print)
0022-3514 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583591> >.
- VAN DEN BOS, R.; HOUX, B. B.; SPRUIJT, B. M. The effect of reward magnitude differences on choosing disadvantageous decks in the Iowa Gambling Task. **Biol Psychol**, v. 71, n. 2, p. 155-61, Feb 2006. ISSN 0301-0511 (Print)
0301-0511 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095798> >.
- VAN RANDENBORGH, A.; DE JONG-MEYER, R.; HUFFMEIER, J. Decision making in depression: differences in decisional conflict between healthy and depressed individuals. **Clin Psychol Psychother**, v. 17, n. 4, p. 285-98, Jul-Aug 2010. ISSN 1099-0879 (Electronic)
1063-3995 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19844960> >.
- VANDERHASSELT, M. A. et al. Decreased cognitive control in response to negative information in patients with remitted depression: an event-related potential study. **J Psychiatry Neurosci**, v. 37, n. 4, p. 250-8, Jul 2012. ISSN 1488-2434 (Electronic)
1180-4882 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433449> >.
- VINOGRADOVA, O. S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. **Prog Neurobiol**, v. 45, n. 6, p. 523-83, Apr 1995. ISSN 0301-0082 (Print)
0301-0082 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7624485> >.
- WOODY, S. et al. Treatment of major depression in the context of panic disorder. **J Affect Disord**, v. 53, n. 2, p. 163-74, May 1999. ISSN 0165-0327 (Print)
0165-0327 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360411> >.

ZHANG, H. J.; SUN, D.; LEE, T. M. Impaired social decision making in patients with major depressive disorder. **Brain Behav**, v. 2, n. 4, p. 415-23, Jul 2012. ISSN 2162-3279 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950045> >.

ZIMMERMAN, M. et al. Diagnosing major depressive disorder XII: can a self-report depression questionnaire be used to examine questions about the DSM-IV diagnostic criteria? **J Nerv Ment Dis**, v. 195, n. 2, p. 158-64, Feb 2007. ISSN 0022-3018 (Print) 0022-3018 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299304> >.

ZOON, H. F. et al. EEG alpha power as an intermediate measure between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and depression severity in patients with major depressive disorder. **J Clin Neurophysiol**, v. 30, n. 3, p. 261-7, Jun 2013. ISSN 1537-1603 (Electronic) 0736-0258 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733090> >.

Silva de Lima, M. **Epidemiologia e Impacto Social**. Ver. Bras. Psiquiatr, 1999; 21: 1-5.

APÊNDICE A
QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO

Data: ____/____/____ **1 - Sexo:** 1() Masculino 2() Feminino

2- Idade:

3- Curso:

4 - Estado Civil:

1() Solteiro 4() Desquitado/ Divorciado

2() Casado 5() Recasado

3() Viúvo 6() Outros:

5- Trabalha atualmente?

1() Não 2() Sim. Qual profissão? : _____

6 – Alguém da sua família já foi diagnosticado com depressão, por psicólogo ou psiquiatra?

1() Não 2() Sim. Quem? _____

7 – Você já passou por avaliação psiquiátrica ou psicológica?

1() Não 2() Sim, com diagnóstico de depressão

3() Sim, sem nenhum diagnóstico 4() Sim, com outro diagnóstico. Qual? _____

8 –Atualmente está passando por tratamento para depressão?

psicológico 1() Não 2() Sim Há quanto tempo? _____

medicamentoso 1() Não 2() Sim Há quanto tempo? _____

9 – Já houve alguma tentativa de suicídio? Sim 1() Não 2()

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convido o (a) Sr.(a)..... para participar, como voluntário (a), da pesquisa: Tomada de Decisão em pacientes deprimidos: Estudo comparativo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Sla 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740- 600, Tel.: 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Tomada de decisão em pacientes deprimidos: Estudo comparativo.

Pesquisador Responsável: Silvia Gomes Laurentino

Endereço/Telefone/e-mail para contato (inclusive ligações a cobrar): Rua das Pernambucanas 407/sala 101. Empresarial Kronos. Derby-Recife. CEP: 52011010.

e-mail: silvia laurentino@gmail.com

Pesquisadores participantes: Prof. Dr. Everton Botelho Sougey (8132315633)

Profa. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz (21263903)

O objetivo principal desta pesquisa é estudar o comportamento de tomada de decisão em indivíduos deprimidos, e não deprimidos, quando expostos a uma tarefa cognitiva envolvendo uma tomada de decisão em um momento de incerteza, ou de julgamento moral. Através do uso de equipamentos como eletroencefalograma e condutância eletrodérmica, vamos também, analisar quais as reações emocionais, e as áreas, no cérebro, envolvidas nos processos decisórios de julgamento moral e de incerteza. Os voluntários que preencherem os critérios de inclusão serão convidados a sentar confortavelmente em uma cadeira com altura adequada, e depois será feito a colocação dos equipamentos eletrofisiológicos. Serão mostrados todos os equipamentos e explicados a função de cada um, bem como, a sua inocuidade e higienização. O experimento terá um tempo de duração de 50 minutos, sendo 10 minutos para colocação dos equipamentos neurofisiológicos (EEG (eletroencefalograma), sensores, toucas, gel condutor, agulha de aplicação do gel, monitores), e 40 minutos para a aplicação do experimento (dois dilemas morais) e um jogo de cartas (Iowa gambling Task). O registro do EEG será realizado em repouso por 3 minutos com olhos fechados seguindo-se o registro de base com olhos abertos, e finalmente, durante a tarefa cognitiva. Serão registrados os experimentos do dilema do Trolley e do Footbridge. Por fim, será feito a captação do EEG durante a tarefa do jogo de cartas. Haverá monitorização simultânea da atividade biométrica através de sensores colocados na falange distal do dedo médio e indicador da mão não dominante. Os resultados desses experimentos serão armazenados por cinco anos no arquivo do laboratório (Neurolab Brasil), ficando sob minha responsabilidade, e será preservado o anonimato de todos os voluntários. Não haverá nenhum benefício financeiro durante a participação no estudo. Fica esclarecido que o voluntário pode

sair do estudo na hora em que quiser, sem nenhum ônus. Os resultados divulgados estarão de acordo com os objetivos descritos neste estudo.

Durante os experimentos os voluntários usarão equipamentos neurofisiológicos que são indolores e não causam nenhum tipo de agressão física ou psíquica. O estudo pode oferecer risco mínimo à saúde dos indivíduos envolvidos, podendo ocasionar leve desconforto durante a realização do exame de eletroencefalograma e/ou constrangimento ao responder o que lhe for solicitado durante as avaliações sobre a tomada de decisão.

Os voluntários serão beneficiados pela oportunidade de serem avaliados por uma médica com experiência na área e por avaliação eletroencefalográfica através de equipamento de última geração de forma gratuita, recebendo um laudo completo do EEG realizado. Além disso, dependendo dos resultados encontrados, os voluntários receberão encaminhamento detalhando os achados dos exames e encaminhamento para maior investigação por parte do médico que o acompanhe. Espera-se com os resultados desta pesquisa, um maior conhecimento sobre o comportamento de decisão em pacientes deprimidos. Este achado poderá servir como instrumento de ajuda para os profissionais e pesquisadores que trabalham com depressão e ciência comportamental, bem como, para a sociedade, visto que a depressão afeta 4,1 % da população ativa do país.

Nome e Assinatura do pesquisador:

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/ CPF/ _____,

abaixo assinado, concordo em participar do estudo: Tomada de decisão em pacientes deprimidos:

Estudo comparativo.

Como sujeito: Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) Silvia Gomes Laurentino sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha

participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer

momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data: Recife,

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO A

Produção Técnica – Publicação de artigo científico

NEUROSCIENCE OF DECISION MAKING

Research Article • DOI: 10.2478/ndm-2013-0003 • NDM • 2013 • 19–25



Decision-making in moral conflict: A brain electrical tomography analysis

Abstract

Background: The study of moral behavior has expanded to the area of neuroscience, with an increasing interest in understanding the neuronal network and anatomical brain structures involved in this complex human behavior. We studied decision-making during moral judgments using a philosophical moral dilemma, namely the trolley and footbridge dilemmas. Recent studies have shown that the trolley dilemma activates rational brain areas whereas the footbridge dilemma activates emotional brain areas. Our aim was to compare activation of the emotional network during personal moral conflict (footbridge dilemma) with impersonal moral conflict (trolley dilemma) through Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA). We detected a high beta 3 oscillation source located bilaterally in the insular cortex as well as in the anterior and posterior cingulate gyri. Furthermore, we detected hypoactivation in alpha 1 oscillation source located in the anterior and posterior cingulate cortices. Our results confirmed the relationship between personal moral decision-making and the emotional network. We propose that brain electrical tomography analyses can make an important contribution towards the neuroscience of decision-making.

Keywords

Moral judgments • Moral decision-making • Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA)

© 2013 Silvia Laurentino et al., licensee Versita Sp. z o. o.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>), which means that the text may be used for non-commercial purposes, provided credit is given to the author.

Silvia Laurentino^{1,2*},
Antônio Lavareda²,
Pablo E. L. Oliveira²,

Sandra L. Souza^{1,3},
Paula R. B. Diniz^{1,3},
Everton B. Sougey¹

¹Neuropsychiatric and Cognitive
Neuroscience Post-Graduation Program
– Federal University of Pernambuco
– UFPE, Av. Prof. Moraes Rego s/n
University Campus – 50670-901- Recife-
PE-Brazil

²Núcleo de Telehealth, Clinical Hospital-
Federal University of Pernambuco,
Av. Prof. Moraes Rego s/n University
Campus – 50670-420- Recife-PE-Brazil

³Applied Neuroscience Laboratory-
NeuroLabBrasil, Rua das
pernambucanas 407 sala
101- 52011-010-Recife-PE-Brazil

Received 13 April 2013

Accepted 01 August 2013

ANEXO B**Carta de Anuência do Laboratório de Neurociência Aplicada - Neurolab**

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciência da Saúde
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE): Recife- PE

Carta de Anuência

Venho através desta, declarar a anuência do Laboratório de Neurociência Aplicada – NEUROLAB Brasil (Rua das Pernambucanas, 407, sala 101) à realização do projeto de pesquisa intitulado “TOMADA DE DECISÃO EM PACIENTES DEPRIMIDOS: ESTUDO COMPARATIVO” realizado pela doutoranda Sílvia Gomes Laurentino sob a orientação do Prof.Dr. Everton Botelho Sougey.

Atenciosamente,


Marcela Montenegro

Diretora executiva do Laboratório de Neurociência Aplicada
(NEUROLAB Brasil)

Recife, 07 de julho de 2012

ANEXO C

SCID IV – Escala de diagnóstico de depressão maior

[illegible]

ANEXO D**Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)**

Nome do paciente:

Entrevistador

Data: ____/____/____

Introdução:

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0- ausente

1- sentimentos relatados somente se perguntados

2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro

4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal

*Se pontuou de 1 a 4, pergunte: **Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?***

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

Sentimentos de culpa:

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2- idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado

3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa

4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: o que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

Suicídio:

- 0- ausente
- 1- acha que não vale a pena viver
- 2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si
- 3- idéias ou atitudes suicidas
- 4- tentativas de suicídio

4. Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

Insônia inicial:

- 0- sem dificuldades para iniciar o sono
- 1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora
- 2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

Insônia intermediária:

- 0- sem dificuldade
- 1- queixa de agitação e perturbação durante a noite
- 2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

Insônia tardia:

- 0- sem dificuldade
- 1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir
- 2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

Trabalho e atividades:

- 0- sem dificuldades
- 1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos
- 2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)
- 3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem

4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

- 0 pensamentos e fala normais
- 1 lentificação discreta à entrevista
- 2 lentificação óbvia durante a entrevista
- 3 entrevista difícil
- 4 estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Agitação:

- 0 nenhuma
- 1 inquietação
- 2 mexe as mãos, cabelos etc.
- 3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?
Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

Ansiedade psíquica:

- 0 sem dificuldade
- 1 tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 preocupa-se com trivialidades
- 3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?
Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:
GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações
CV: palpitação, cefaléias
Respiratórios: hiperventilação, suspiros
Ter de urinar frequentemente
Sudorese

- 0 ausente
- 1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
- 2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)
Você tem tido que se força a comer?
As outras pessoas têm insistir para você comer?

Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

0 ausentes

1 leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 preocupação com a saúde

3 queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação**Crítica (Consequência da doença):**

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 nega estar doente

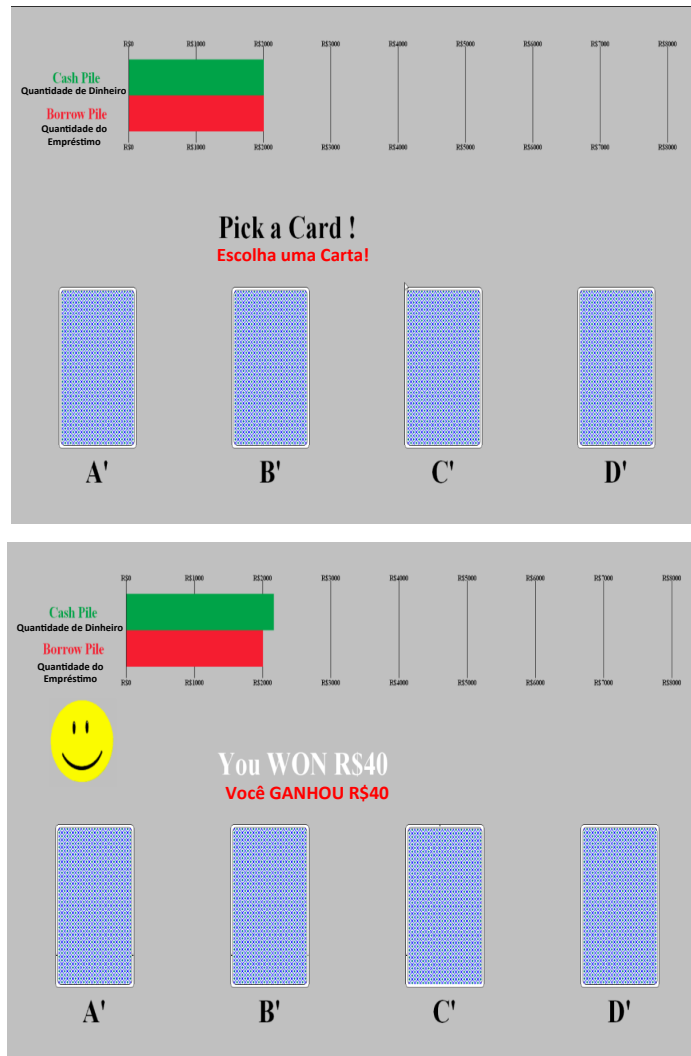
Escore total HAM-D – 17 itens

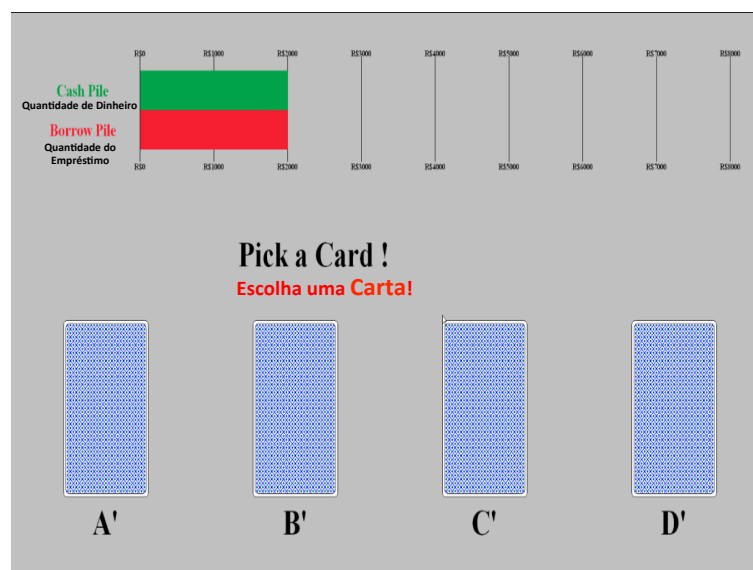
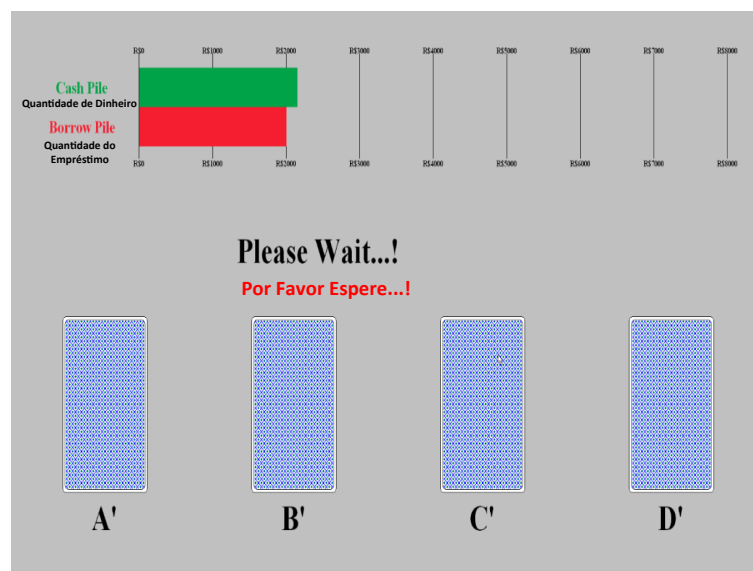
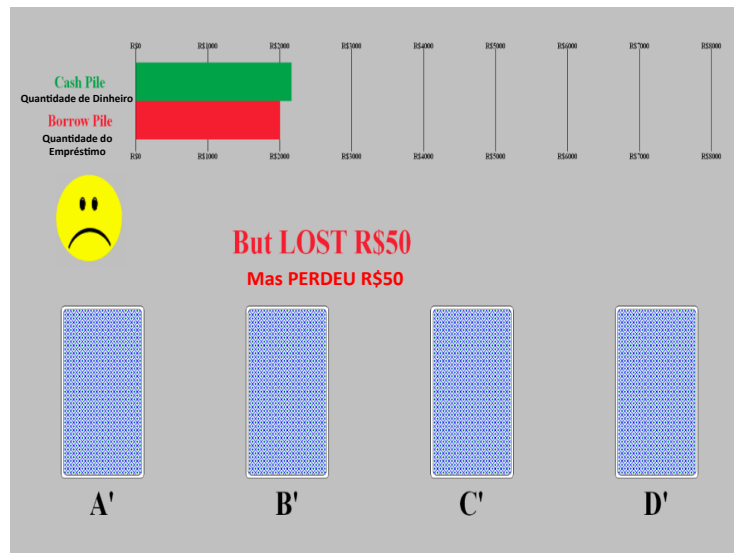
1. Humor depressivo	0-4
2. Sentimento de Culpa	0-4
3. Suicídio	0-4
4. Insônia Inicial	0-2
5. Insônia Intermediária	0-2
6. Insônia tardia	0-2
7. Trabalho e Atividades	0-4
8. Retardo	0-4
9. Agitação	0-4
10. Ansiedade psíquica	0-4
11. Ansiedade somática	0-4
12. Sintomas Somáticos Gastrointestinais	0-2
13. Sintomas Somáticos Gerais	0-2
14. Sintomas Genitais	0-2
15. Hipocondria	0-4
16. Alteração de peso	0-2
17. Crítica (Insight)	0-2

18. Variação Diurna	0-2
19. Despersonalização e Desrealização	0-4
20. Sintomas Paranóides	0-4
21. Sintomas Obsessivos e Compulsivos	0-4

ANEXO E**Iowa Gambling Task**

Orientações para a Tarefa IGT





ANEXO F**Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da**

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde / UFPE-CCS**PROJETO DE PESQUISA****Título:** Tomada de decisão em pacientes deprimidos: Estudo comparativo**Área Temática:****Pesquisador:** Sílvia Gomes Laurentino**Versão:** 2**Instituição:** Universidade Federal de Pernambuco - UFPE**CAAE:** 03248012.9.0000.5208**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****Número do Parecer:** 76934**Data da Relatoria:** 24/07/2012**UFPE****Apresentação do projeto:**

O projeto ora apresentado "Tomada de decisão em pacientes deprimidos: estudo comparativo" reporta sobre O impacto social da depressão, que inclui tanto a incapacidade individual, como o fardo familiar associado à doença. Sintomas depressivos e depressão maior são problemas comuns e importantes em termos de saúde pública (SILVIA DE LIMA, 1999). Um dos sintomas menos conhecidos e estudados na depressão é a indecisão.

Pessoas com depressão podem ter problemas para tomar decisões devido a vários fatores, entre eles, a diminuição da concentração, a forma negativa como veem as coisas e a diminuição na motivação e autoconfiança. Portanto, a pesquisa se propõe a estudar o processo de tomada de decisão em pacientes deprimidos e não deprimidos, utilizando experimentos já reconhecidos cientificamente e que servem para avaliar o comportamento decisório em situações de incerteza e de julgamento moral. Justificando a importância

desta pesquisa como uma forma de contribuir para uma melhor avaliação no que diz respeito ao impacto social desta morbidade.

Objetivo da pesquisa:**Objetivo Primário:**

Como se comporta o processo de tomada de decisão de risco e de julgamento moral em indivíduos deprimidos e não deprimidos, considerando as características culturais do nordeste do Brasil.

Objetivo Secundário:

1- Estudar quais são as áreas corticais envolvidas nos processos decisórios de julgamento moral e de incerteza. 2- Testar o método de Low Resolution Electromagnetic Tomography (SLORETA) nos estudos de tomada de decisão. 3- Comparar a diferença entre grupo, dos pacientes deprimidos e não deprimidos, no que diz respeito ao comportamento de tomada de decisão tanto para tarefas envolvendo incerteza, quanto tarefas com julgamento moral. 4- Relacionar o gênero com o desempenho nas tarefas de tomada de decisão de incerteza e julgamento moral. 5- Analisar a resposta emocional através do registro psicofisiológico

eletrodérmica ou galvânica (Skin Conductance Response) antes e durante a apresentação dos estímulos para tomada de decisão de julgamento moral (Dilema do Trolley e Footbridge) e de incerteza (IGT).

Avaliação dos riscos e benefícios:**Riscos:**

O estudo oferece risco mínimo a saúde dos indivíduos envolvidos, podendo oferecer leve desconforto durante a realização do exame de eletroencefalograma e/ou constrangimento ao responder o que lhe for solicitado durante as avaliações sobre a tomada de decisão.

Benefícios:

Os voluntários serão beneficiados pela oportunidade de serem avaliados por uma neurologista/neurofisiologista com experiência na área, e por avaliação eletroencefalográfica através de equipamento de última geração de forma gratuita, recebendo um laudo completo do EEG realizado. Além disso, dependendo dos resultados encontrados, os voluntários receberão encaminhamento detalhando os achados dos exames e encaminhamento para maior investigação por parte do médico que o acompanhe. Espera-se com os resultados desta pesquisa um maior conhecimento sobre o comportamento de decisão em pacientes deprimidos. Este achado poderá servir como instrumento de ajuda para os profissionais e pesquisadores que trabalham com depressão e ciência comportamental, bem como, para a sociedade, visto que a depressão afeta 4,1 % da população ativa do país.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo experimental com corte transversal comparativo. Os experimentos serão conduzidos no laboratório de Neurociência Aplicada (Neurolab-Brasil). A população será composta por voluntários entre 20-60 anos, de ambos os sexos, destros, saudáveis, e encaminhados para o centro de pesquisa através do ambulatório de depressão da UFPE e de consultórios privados. O estudo será conduzido através de uma amostra de conveniência com 60 voluntários, sendo 30 pacientes deprimidos, e 30 controles. Os Instrumentos para Coleta de Dados: Ficha de Caracterização, Entrevista estruturada desenvolvida para padronizar os procedimentos diagnósticos. O questionário será dividido em módulos que correspondem às categorias diagnósticas de cada transtorno. Será realizado eletroencefalograma e Skin Conductance. Espera-se que nos estudos comportamentais, possa ser observada diferença na tomada de decisão de julgamento moral e do IGT, entre os pacientes deprimidos e não deprimidos, e entre gêneros, bem como adquirir um maior conhecimento sobre a neurociência comportamental nos processos de tomada de decisão em pacientes deprimidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta: Introdução, objetivos, metodologia, cronograma, orçamento, TCLE, folha de rosto e o curriculum lattes do pesquisador responsável e dos demais participantes, de acordo com as

normas. No entanto, observamos que a carta de anuência foi assinada por Silvia Gomes Laurentino – pesquisadora responsável pelo projeto.

Recomendações:

De acordo com as considerações apresentadas recomendamos a aprovação do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pendência foi atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão para início da coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, por meio de ofício impresso, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE.

RECIFE, 18 de Agosto de 2012

Assinado por:

GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO