

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

LEONARDO MOLINA SGOBIN

ROBERTO CICOTTI CILENTO

**A IMPORTÂNCIA DAS ATUAIS PESQUISAS EM NEUROIMAGEM
UTILIZANDO IMAGENS POR TENSORES DE DIFUSÃO (DTI) EM
CASOS DE DEPRESSÃO MAIOR**

SÃO PAULO

2016

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

LEONARDO MOLINA SGOBIN

ROBERTO CICOTTI CILENTO

**A IMPORTÂNCIA DAS ATUAIS PESQUISAS EM NEUROIMAGEM
UTILIZANDO IMAGENS POR TENSORES DE DIFUSÃO (DTI) EM
CASOS DE DEPRESSÃO MAIOR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina do Centro Universitário
São Camilo, orientado pela Prof^a Cristiane Ruiz,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

SÃO PAULO

2016

LEONARDO MOLINA SGOBIN

ROBERTO CICOTTI CILENTO

**A IMPORTÂNCIA DAS ATUAIS PESQUISAS EM NEUROIMAGEM
UTILIZANDO IMAGENS POR TENSORES DE DIFUSÃO (DTI) EM
CASOS DE DEPRESSÃO MAIOR**

São Paulo, 26 de Outubro de 2016

Professora Orientadora Prof^a Dr^a Cristiane Regina Ruiz

Professor Examinador Prof. Dr^o Alex Kors Vidsiunas

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a Deus e a Santíssima Virgem Maria, a nossa família, em especial aos nossos pais, e a todos aqueles que sofrem com as mazelas desta moléstia.

AGRADECIMENTOS

As palavras aqui são curtas, pois acreditamos que as emoções mais profundas, como as que sentimos por todos aqui citados, ocorrem em um local onde nenhuma palavra jamais penetrou. Agradecemos, acima de tudo, a Deus; a nossa família por todo carinho, apoio, compreensão e dedicação empreendidos em nossa educação; aos nossos amigos, que através do amor alteram nossa percepção da vida, tornando-a muito mais divertida; nossa orientadora Prof^a Cris, ser humano excepcional que nos guiou e iluminou nosso caminho nos momentos mais difíceis deste trabalho e através de sua ética nos mostrou como um verdadeiro mestre guia seus discípulos.

EPÍGRAFE

“(...)quando percebo que as nossas atividades não tendem senão a satisfazer necessidades,
cujo fim unicamente é prolongar a nossa miserável existência (...)”

Johann Wolfgang von Goethe

CILENTO, Roberto C., SGOBIN, Leonardo M. A importância das atuais pesquisas em neuroimagem utilizando imagens por tensores de difusão (DTI) em casos de depressão maior. 2016. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2016.

O Transtorno Depressivo Maior é caracterizado, principalmente, pela proeminência do sentimento de tristeza ou a perda da capacidade de experimentar prazer na realização de grande parte das atividades cotidianas, tornando-se uma doença incapacitante muito recorrente na sociedade, existindo assim uma necessidade de atenção especial ao planejamento relacionado à saúde pública, tanto no campo de diagnóstico quanto na realização do tratamento adequado. Os avanços em pesquisas de neuroimagem nas últimas décadas são notáveis, sendo que, os campos de estudo da ressonância magnética têm mostrado grande progresso em relação à pesquisa e diagnóstico de doenças ou transtornos com base neural, dentre eles, estudos de imagens por tensores de difusão (DTI). Através de uma revisão bibliográfica, descrevemos as pesquisas atuais em neuroimagem relacionadas à depressão maior, bem como demonstramos alterações encontradas no tecido encefálico a partir das técnicas de DTI. As regiões afetadas, majoritariamente, fazem conexões com o sistema límbico. Os artigos encontrados variaram imensamente em suas metodologias e resultados, devido à heterogeneidade da doença. Mesmo sugerindo-se novas pesquisas com um número maior de sujeitos e com uma metodologia exemplar capaz de igualar todos os sujeitos pesquisados, a caracterização da depressão maior por neuroimagem ainda seria desafiadora, mas não impossível. Por fim, o diagnóstico clínico através do DSM é a ferramenta ideal para caracterização destes indivíduos, tornando a neuroimagem atualmente, um complemento ao diagnóstico.

Palavras chave: 1. Imagem de tensor de difusão 2. Neuroimagem 3. Pesquisa 4. Transtorno depressivo maior

CILENTO, Roberto C., SGOBIN, Leonardo M. The importance of actual researches on neuroimaging images using diffusion tensor (DTI) in cases of major depression. 2016. 49f. Final Paper (Biomedical Sciences Bachelor's Degree) - São Camilo University Center, São Paulo, 2016.

Major Depressive Disorder is characterized mainly by the prominence of the feeling of sadness or loss of ability to experience pleasure in carrying out much of the daily activities, making it a very recurrent disabling disease in society, in a way that there is a need for special attention in planning for public health, both in the diagnostic field and in appropriate treatments. Advances in neuroimaging research in recent decades are remarkable, and the MRI fields of study have shown great progress in relation to the research and diagnosis of diseases or disorders with neural basis, including, DTI studies. Through a literature review, we described the current researches in major depression neuroimaging, as well as demonstrated changes found in the brain tissue from the DTI techniques on those articles. The regions affected, mostly, establish connections to the limbic system. Articles found varied greatly in their methods and results, due to the heterogeneity of the disease. Even suggesting to further research with a larger number of subjects and an exemplary methodology able to match all study subjects, the characterization of major depression neuroimaging would still be challenging, but not impossible. Finally, the clinical diagnosis by DSM-IV is the ideal tool for characterizing these individuals, making currently neuroimaging a complement to the diagnosis.

Keywords: Tensor diffusion imaging, Neuroimaging, Research, Major Depression

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema dos tipos de difusão.	20
Figura 2 – Localização das regiões com diminuição significativa da anisotropia fracional.....	22
Figura 3 - Localização do ROI derivado do método TBSS e quantificação do FA neste ROI.	23
Figura 4 - Imagens tridimensionais da tratografia probabilística	25
Figura 5 - Resultados da anisotropia fracional pelo método TBSS	26
Figura 6 - Regiões com valores de anisotropia fracional diminuídos em pacientes com depressão maior	27
Figura 7 - Comparação voxel por voxel entre os grupos de anisotropia fracional	29
Figura 8 - Voxels mais significantes encontrados no esplênio do corpo caloso.....	31
Figura 9 - Voxels mais significantes encontrados na região temporal.....	31
Figura 10 - Resultado do rastreamento das fibras	33
Figura 11 - Resultados TBSS.....	34
Figura 12 - Resultados obtidos através do uso da ferramenta TBSS.....	35
Figura 13 - Resultados da análise através da ferramenta TBSS com alterações na área do corpo estriado	36
Figura 14 - Resultados da análise através da ferramenta TBSS com alterações na área do giro do cíngulo direito (região média) e corpo caloso.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
fMRI	<i>Functional Magnetic Ressonance Imaging</i>
FA	<i>Fractional anisotropy</i>
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
RM	Ressonância Magnética
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
TBSS	<i>Tract-based spatial statistics</i>
HAMD	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HAMA	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
KSADS-PL	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children</i>
MINI	<i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
CAMDEX	<i>Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 METODOLOGIA.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 TRANSTORNO DE HUMOR	15
3.2 NEUROIMAGEM	19
3.3 ESTUDOS RECENTES	21
4. DISCUSSÃO.....	37
5 CONCLUSÕES	41
6. REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A depressão foi classificada como a quarta maior doença incapacitante do mundo e estima-se que em 2020 ocupará a segunda posição neste ranking (MURRAY; LOPEZ, 1996), existindo assim uma necessidade de atenção especial ao planejamento relacionado à saúde pública, tanto no campo de diagnóstico quanto na realização do tratamento adequado, levando em conta que a depressão é uma doença subtratada (SUOMINEM *et al.*, 1998), com devida preocupação relacionada ao risco de suicídio que estes pacientes podem apresentar.

O Transtorno Depressivo Maior é caracterizado, principalmente, pela proeminência do sentimento de tristeza ou a perda da capacidade de experimentar prazer na realização de grande parte das atividades cotidianas. Para fins diagnósticos, é encontrada também a apreciável redução ou ganho de peso (sem a realização de dieta), relacionadas com a alteração do apetite como, por exemplo, a necessidade de realizar um grande esforço para se alimentar ou apresentar maior avidez por alimentos específicos como doces; perturbações do sono levando a insônia ou hipersonia; diminuição da concentração e capacidade de realizar decisões; presença pensamentos suicidas, que podem incluir o planejamento do ato com a aquisição de materiais como cordas ou armas de fogo (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014). Este quadro leva, portanto, a uma alteração funcional na vida psíquica, social e laboral do indivíduo.

A etiologia do Transtorno Depressivo Maior está correlacionada com alterações neuroquímicas, principalmente sobre os níveis sinápticos dos neurotransmissores do sistema monoaminérgico com um déficit funcional de norepinefrina, 5-hidroxitriptamina (setoronina) e dopamina em determinados locais do encéfalo (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Não só o risco de suicídio leva ao aumento da taxa de mortalidade na depressão, mas também, os distúrbios físicos crônicos associados a ela como doenças cardiovasculares (NEMEROFF; MUSSELMAN; EVANS, 1998) e diabetes (ANDERSON *et al.*, 2001). Uma possível correlação entre estes distúrbios e o transtorno depressivo maior se dá, principalmente, pelos hábitos comportamentais

dos indivíduos acometidos pela doença como o consumo excessivo de álcool e tabaco (DAVIS *et al.*, 2008), baixa adesão e comprometimento aos tratamentos propostos (ZIEGELSTEIN *et al.*, 2000) e obesidade (CIZZA, 2008). Não obstante, o número de óbitos relacionados a episódio depressivo aumentou de 52 casos em 1996 para 468 casos em 2013 nos hospitais do Sistema Único de Saúde do Brasil (BRASIL, 2015).

Avanços em pesquisas de neuroimagem nas últimas décadas são notáveis, sendo que, os campos de estudo da ressonância magnética têm mostrado grande progresso em relação à pesquisa de doenças ou transtornos com base neural, e este tipo de exame se revelou um possível aliado no diagnóstico destas doenças. Dentro da grande diversidade de exames existentes hoje em dia, as pesquisas em depressão utilizam como principais métodos de obtenção de dados imagens por tensores de difusão (DTI), ressonância magnética funcional (fMRI) e 3DT1, que são utilizadas para avaliar e mostrar uma possível alteração em regiões de interesse que podem culminar na caracterização de um transtorno depressivo maior (POWER, *et al.*, 2015).

Estudos recentes utilizam o DTI para realizar técnicas tractográficas, permitindo a identificação e orientação dos tratos de substância branca, podendo relacionar conectividade neuronal e funcionalidade do encéfalo (LAGOPOULOS J. 2007). A conectividade neuronal foi um objeto de estudo de LIAO *et al.* (2013) onde, utilizando a técnica de DTI, foi constatado que a anisotropia fracional dos fascículos da substância branca conectoras do córtex pré-frontal a áreas do córtex (lobo frontal, temporal e occipital) e subcórtex (amígdala e hipocampo) foram diminuídas em indivíduos com depressão maior.

Já em relação à técnica funcional, é notável, principalmente a utilização de fMRI, que fornece evidências para avaliações cognitivas da comprovação da eficácia de tratamentos, entre outros. Um estudo de DITCHER *et al.* (2010), e BUCHHEIM *et al.* (2012), utilizando fMRI constatou que a psicoterapia pode modular a ativação de diversas regiões encefálicas e circuitos relacionados ao processamento de emoções em indivíduos com depressão maior.

Finalmente, as imagens ponderadas em 3DT1 (volumétricas) nos dão capacidade de observar o volume das estruturas, podendo assim identificar regiões

de microinfartos ou até mesmo redução de volume de determinadas áreas encefálicas (O'BRIEN *et al.*, 2011). Reduções de volume foram observadas em regiões hipocâmpais em indivíduos com depressão maior, as quais se tornaram maiores com o decorrer da doença, e, o tratamento prévio antes da progressão da doença foi capaz de evitar a redução do volume em determinados pacientes (MACQUEEN *et al.*, 2003).

Como os avanços da neuroimagem têm causado um grande impacto na compreensão dos processos neurais que formam a base de desordens psíquicas, há a tendência de que no futuro estas técnicas, principalmente as de imagens por tensores de difusão, venham a se tornar rotineiramente requisitadas por psiquiatras. Tendo em vista que estas técnicas são amplamente utilizadas em pesquisa, mas não em diagnóstico clínico, sugere-se que há necessidade de aprofundar os estudos sobre quais alterações no âmbito do diagnóstico por imagem são comumente encontradas em indivíduos diagnosticados com depressão maior, para que a clínica tenha no futuro subsídios para tratamentos não somente focado em sinais psíquicos, mas também em alterações de sinais em neuroimagens (LAGOPOULOS, J. 2007).

Pretendemos a partir de uma revisão bibliográfica, descrever pesquisas atuais em neuroimagem relacionadas à depressão maior, bem como demonstrar alterações encontradas no tecido encefálico a partir das técnicas de DTI.

2 METODOLOGIA

Utilizamos a base de dados PubMed, além do portal eletrônico de revistas SciElo a partir dos seguintes descritores: mri, depression, DTI, FA, *fractional anisotropy*, MD, *major depression*; incluindo estudos que seguissem as seguintes características: artigos de língua inglesa, datados entre 2010 e 2016, cujos indivíduos pesquisados diagnosticados com depressão maior sem doenças neurológicas ou psiquiátricas associadas fossem comparados a um grupo controle referente a alterações na anisotropia fracional ou coeficiente de difusão aparente utilizando a técnica de imagens por tensor de difusão. Também foi utilizada a biblioteca Padre Inocente Radrizzani para consulta de livros pertinentes à área de neuropsiquiatria e imagem entre os anos de 1984 e 2016.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TRANSTORNO DE HUMOR

O termo “transtorno de humor” foi cunhado em oposição ao termo anterior “transtornos afetivos”, dado que, por sua definição, constitui um estado emocional persistente e não uma manifestação afetiva transitória. Por conseguinte, caracteriza-se o humor pela emoção que expressa a percepção da realidade; apresentando-se de maneira normal ou, quando alterado, de maneira deprimida ou elevada. Quando esta alteração ocorre de forma duradoura e implica em um distanciamento do indivíduo de seu estado natural e habitual, levando a um detrimento da realização de suas atividades cotidianas, experimentação da sensação de perda de controle e sofrimento, pode ser denominada como transtorno de humor (SADOCK; SADOCK, 2007).

As características notadas em sujeitos que possuem o estado de humor elevado são, em geral, ideias grandiosas, elevação da auto-estima, redução do sono e expansividade que se contrastam com aquelas apresentadas pelos sujeitos com humor deprimido que apresentam baixa energia e diminuição do interesse pelas atividades cotidianas, sentimentos de culpa e perda de apetite (SADOCK; SADOCK, 2007).

Os transtornos de humor mais comumente relatados são o transtorno depressivo maior, escopo do presente trabalho, caracterizado por sujeitos que possuem apenas episódios depressivos, e transtorno bipolar, quando o sujeito apresenta episódios depressivos bem como de episódios de mania (SADOCK; SADOCK, 2007).

O Transtorno Depressivo Maior é caracterizado, principalmente, pela proeminência do sentimento de tristeza ou a perda da capacidade de experimentar prazer na realização de grande parte das atividades cotidianas. Para fins diagnósticos, é encontrada também a apreciável redução ou ganho de peso (sem a realização de dieta), relacionadas com a alteração do apetite como, por exemplo, a necessidade de realizar um grande esforço para se alimentar ou apresentar maior avidez por alimentos específicos como doces; perturbações do sono levando a

insônia ou hipersonia; diminuição da concentração e capacidade de realizar decisões; presença pensamentos suicidas, que podem incluir o planejamento do ato com a aquisição de materiais como cordas ou armas de fogo (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014).

Os impactos na qualidade de vida no âmbito da cognição social nestes pacientes são menores quando comparados a outras doenças psiquiátricas, como esquizofrenia ou autismo; sendo caracterizado pela tendência a interpretações negativas de expressões faciais emocionais, a qual compromete a convivência em sociedade (WEIGHTMAN *et al.*, 2014), justificado pelos indivíduos apresentarem sentimentos de auto-crítica, inutilidade e desesperança em níveis elevados, tornando as suas avaliações pessoais a estímulos externos, incluindo as expressões faciais, mais negativas em comparação a indivíduos saudáveis (DEMENESCU *et al.*, 2010).

A compreensão da etiologia do transtorno depressivo maior se dá fundamentalmente, pela investigação da interação genético-ambiental e alterações neurobiológicas, bem como, suas interrelações. Alguns modelos, como o de Estresse-Diátese, elucidam a origem dos transtornos mentais através da conexão entre uma pré-disposição biológica para o desenvolvimento de um transtorno, engatilhado por um evento de estresse ao decorrer da vida (GOFORTH *et al.*, 2011).

A depressão envolve uma complexa rede de fatores de risco, que culminarão em minudências que atingem os diversos campos científicos da pesquisa; Portanto, para compreender as origens desta enfermidade, é necessário, antes de tudo, caracterizar a depressão como uma enfermidade de origem biológica, psicológica e social (biopsicosocial) (LOPRESTI *et al.*, 2013).

Segundo TENG *et al.* (2005) fatores biológicos incluem, mas não se limitam à falta de regulação emocional do cérebro, vulnerabilidade genética, medicações, e comorbidades associadas como doenças cardiovasculares, endocrinológicas, neurológicas, renais, oncológicas e outras síndromes dolorosas crônicas.

Para pontuar os fatores de risco sociais e psicológicos, deve-se levar em conta o grupo social estudado bem como as diversas experiências vividas em cada estágio da vida. Na infância, encontram-se ocasiões predispositoras da depressão como a morte dos pais/tutores ou privações maternas ou paternas por conta de

abandono, separação, divórcio, dentre outras; deve-se salientar que o trauma por perda possui um grande papel na associação com recorrência de depressão na vida adulta (ZAVASCHI, 2002).

Já na adolescência, os principais fatores de risco encontrados são histórico familiar de doenças afetivas e experiência com a perda de um familiar; alguns fatores psicossociais menos esclarecidos porém, que desenvolvem um papel importante e possuem um desempenho corroborado à depressão na adolescência, são problemas como a aspiração de carreira e abuso de substâncias nocivas (WELLS *et al.*, 1984).

Indivíduos adultos apresentam, além de alguns fatores supracitados, outros aspectos relacionados ao surgimento da depressão ocorridos diretamente durante a vida adulta, como exemplo: morar sozinho e perda de emprego, bem como outros fatores não somente limitados à vida adulta, como acidente com lesão corporal, assalto, migração, presença de familiar com doença crônica entre outros e fatores sociais como pobreza, raça, religião, geografia, doenças concomitantes e inteligência (LIMA, 1999).

A religiosidade é um fator protetor contra episódios depressivos que possam afetar a saúde mental (Al *et al.*, 2013), porém se o indivíduo religioso encontra-se em episódios de instabilidade espiritual ou momentos de decepção com Deus, estes podem precipitar ou agravar quadros depressivos, independente do grau de envolvimento religioso (PAINE; SANDAGE, 2016). Outros fatores incluem a idade, onde em um estudo, indivíduos entre 20 e 24 anos apresentaram alta taxa de prevalência de depressão. Na educação segundo o mesmo estudo, foi observada uma prevalência maior de depressão em indivíduos com ensino superior (AKHTAR-DANESH; LANDEEN, 2007). *Hobbies* como por exemplo a prática de exercícios físicos são descritos como grandes aliados na prevenção da depressão, onde pessoas mais ativas possuem menor probabilidade de adquirir este transtorno de humor, demonstrando também ter efeito redutor em indivíduos já acometidos por episódios depressivos (BLUMENTHAL *et al.*, 2012).

Com relação às características sócio-demográficas, observa-se que mulheres possuem duas vezes mais risco de apresentarem Transtorno Depressivo Maior quando comparado a homens (VAN DE VELDE; BRACKE; LEVECQUE, 2010) e

indivíduos que estão em uma relação conjugal possuem taxas significativamente menores de depressão do que aqueles que estão divorciados (WEISSMAN *et al.*, 1996).

Um estudo comparacional, de base populacional, realizado com dados de dez países (Canadá, Estados Unidos, Brasil, Chile, México, República Tcheca, Alemanha, Holanda e Japão) obtidos através da aplicação do CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) possuía, dentro seus achados que, a prevalência durante a vida variou de 1% na República Checa à 16,9% nos Estados Unidos, sendo que no Brasil a esta foi de 12,6%, e quando analisada a prevalência dentro de 12 meses, as taxas variam entre 0,3% (República Tcheca) a 10% (Estados Unidos) e 3,9% no Brasil (ANDRADE *et al.*, 2003).

A compreensão inicial da neurobiologia do transtorno depressivo maior foi norteadada, preliminarmente, pelo déficit funcional ou quantitativo dos neurotransmissores norepinefrina, 5-hidroxitriptamina (setoronina) e dopamina. Esta hipótese se fundamentou, sobretudo, na observação de que fármacos que atuam na depleção de monoaminas (como a reserpina) levavam os pacientes a episódios depressivos enquanto os fármacos utilizados para o tratamento do transtorno (como por exemplo, inibidores da monoaminoxidase e inibidores da recaptação de serotonina) que aumentam a quantidade destes transmissores na fenda sináptica, podem ser utilizados no tratamento efetivo de pacientes depressivos (KATZUNG *et al.*, 2014).

Alguns estudos corroboram com esta hipótese: a depleção de triptano (aminoácido essencial utilizado para síntese de serotonina) foi capaz de levar a experimentação de sintomas depressivos em pacientes com depressão em estado de remissão (NEUMEISTER *et al.*, 2005); não obstante, o mesmo efeito foi evidenciado com o uso de α -metilparatirosina (um inibidor da Tirosina hidroxilase, enzima passo-limitante para síntese de norepinefrina) (BERMAN *et al.*, 1999). Através da análise do líquido cefalorraquidiano de pacientes com depressão, foi possível constatar que níveis diminuídos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, principal metabólito da serotonina) eram encontrados em pacientes com depressão e estava relacionado com a tentativa ou planejamento objetivo de suicídio (MANN *et al.*, 1996); Um estudo conduzido por Secunda *et al.*, análise de 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (metabólito da norepinefrina) na urina demonstrou menor excreção

deste em pacientes com características suicidas em comparação com pacientes depressivos que não apresentavam tal característica. A serotonina parece também ter uma relação com a mediação de sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com o transtorno que experimentaram um evento de estresse na vida. Sabe-se da existência de um polimorfismo encontrado na região promotora do gene transportador de serotonina (que regula a quantidade disponível da proteína transportadora); dois possíveis alelos são encontrados: Alelo longo L e o Alelo curto S, que está correlacionado com uma menor eficiência transcricional. Indivíduos homozigotos e heretozigotos para o alelo curto “S” apresentaram mais sintomas depressivos e ideais suicidas em face a eventos estressantes (CASPI et al., 2003).

O sentimento de anedonia é largamente experimentado por pacientes com transtorno depressivo, sendo considerado um sinal patognomônico para seu diagnóstico. Neurônios dopaminérgicos desenvolvem um papel crucial na regulação do comportamento de prazer e recompensa (DUNLOP; NEMEROFF, 2007). Um estudo realizado por Tremblay et al. (2005) demonstrou que pacientes que foram submetidos a utilização de dextroanfetamina experimentaram hipersensitividade a resposta do fármaco em comparação com o grupo controle. Uma possível explicação para o fato é que indivíduos com depressão possuem uma menor liberação de dopamina, com posterior mecanismo de compensação (como aumento da expressão de receptores em neurônios pós-sinápticos) levando assim a uma maior transdução de sinal (DUNLOP; NEMEROFF, 2007).

Uma das maneiras de compreender os processos ocorridos na patofisiologia da depressão é pela utilização de imagens de ressonância magnética, que fornece imagens químicas-anatômicas do tecido observado.

3.2 NEUROIMAGEM

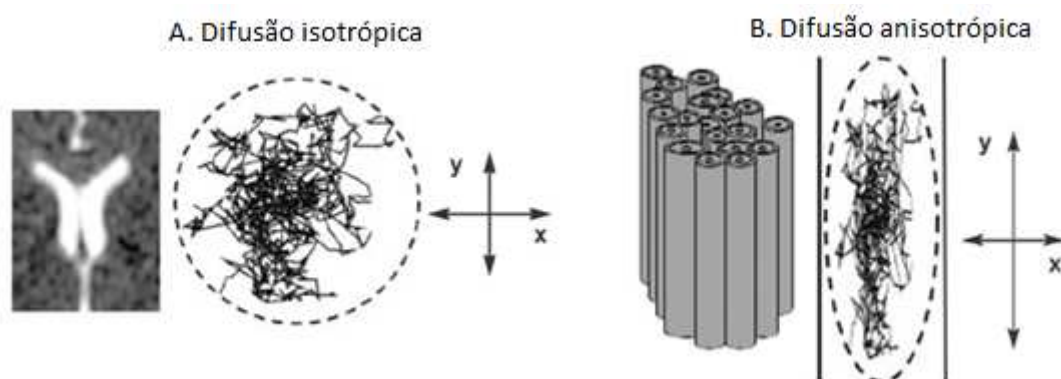
A geração de imagens por ressonância magnética (RM) revolucionou as ferramentas diagnósticas deste século, tornando, a sua aquisição, um poderoso aliado na identificação, caracterização e tratamento de enfermidades, podendo ser um indicador precoce de diversas doenças (FRISONI *et al.*, 1996; FRISONI *et al.*, 2003; TEIPEL *et al.*, 2005; FRISONI & CAROLI, 2007; BRUEN *et al.*, 2008; TEIPEL

et al., 2008; LI *et al.*, 2008). Através da exposição do tecido a um forte campo magnético em conjunto com ondas de radiofrequência, é possível estimular as moléculas de hidrogênio presentes no tecido estudado, a fim de captar diferentes sinais provindos destas moléculas, transformando-as em imagens anatômicas do órgão. Novos métodos de aquisição são criados a cada momento fornecendo dados não somente anatômicos, mas também funcionais, dentre outros (MAZZOLA, 2009).

Um destes novos métodos é o de imagem por tensor de difusão, caracterizado por ser promissor e recentemente descrito como uma perspectiva complementar na elucidação de doenças envolvendo tratos de substância branca (MADDEN *et al.*, 2011). Através da difusão da água, é possível determinar a integridade e direção dos feixes de substância branca por meio da anisotropia fracional (FA).

A anisotropia fracional é caracterizada no quão direcional é a difusão de determinada região de interesse e é disposta em uma escala de 0 a 1, onde valores próximos a 0 são isotrópicos (difusão não especificamente orientada, Figura 1, item A), e 1 são anisotrópicos (difusão majoritariamente orientada em um sentido específico. Figura 1, item B).

Figura 1 - Esquema dos tipos de difusão.



Fonte: Extraído e adaptado de ROSENBLOOM *et al.*, 2003

Seus valores são menores em regiões corticais onde a difusão encontra-se menos limitada por membranas celulares em comparação à substância branca, onde os valores de FA são maiores e a difusão ocorre de uma maneira limitada por feixes

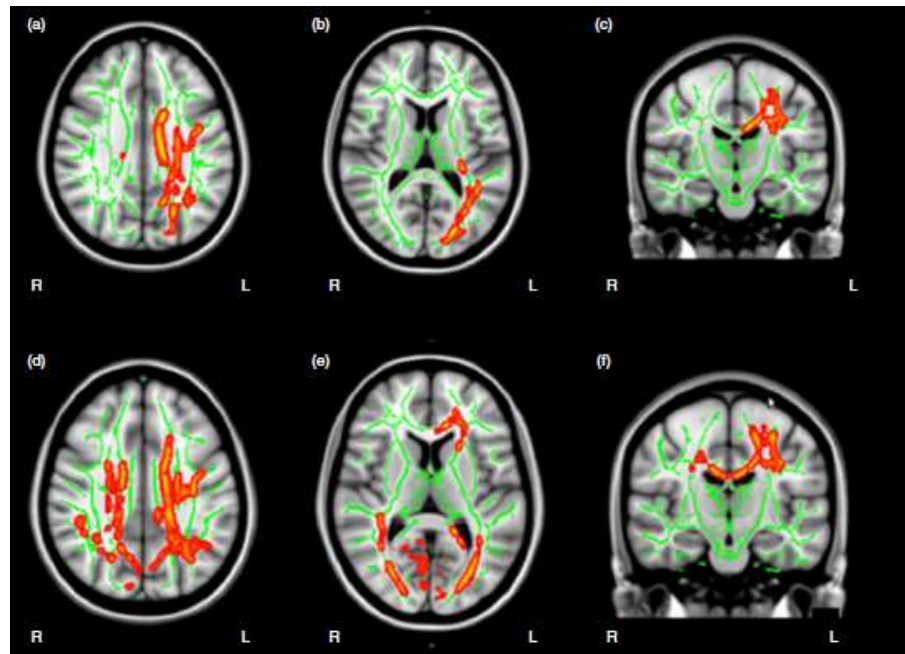
dos tratos. Altos valores podem, também, caracterizar regiões com grande grau de mielinização e densidade axonal. Sendo assim, a perda da difusão anisotrópica pode estar relacionada com anormalidades dentro da microestrutura tecidual, que resultaria em um aumento da difusibilidade não co-linear e diminuição da FA, abrindo possibilidades de identificação de regiões lesionadas por meio da comparação destes valores diminuídos a valores pré-estabelecidos de determinadas regiões, encontrados na literatura (SILVA, 2014; ENGELHARDT & MOREIRA, 2008).

Parâmetros de DTI têm sido utilizados para a análise da substância branca em transtornos de humor, sendo que um deles é a depressão maior. Apresentaremos a seguir os estudos mais recentes nesta área do conhecimento para subsidiar nossa discussão.

3.3 ESTUDOS RECENTES

Em um estudo realizado por Ota *et al.* (2015), foram analisadas a anisotropia fracional de 21 pacientes com diagnóstico de depressão maior atípica (grupo 1) e 24 com depressão maior melancólica (grupo 2) segundo a subclassificação de depressão encontrada no DSM-IV, e comparados à um grupo de pacientes saudáveis (controle), utilizando o método voxel por voxel TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*). A seleção dos participantes diagnosticados com depressão levou em conta a exclusão de pacientes que possuíam algum transtorno ou doença neurológica. A aquisição das imagens foi realizada em um aparelho de 1,5T, em torno de 6 minutos, com 12 direções não-colineares. Os resultados demonstram uma diminuição significativa da anisotropia fracional em ambos os grupos no fascículo longitudinal superior (Figura 2. A e D), fascículo fronto-occipital (Figura 2. B e E) e corpo caloso (Figura 2.C e F) em comparação ao controle, com o grupo melancólico apresentando diferenças em ambos os hemisférios. Não houve diferença significativa nos valores de anisotropia fracional entre os dois grupos.

Figura 2 – Localização das regiões com diminuição significativa da anisotropia fracional



Fonte: Modificado de (OTA, *et al* 2015) a) fascículo longitudinal superior esquerdo, b) fascículo fronto-occipital esquerdo, c) corpo caloso, d) fascículo longitudinal superior bilateral, e) fascículo fronto-occipital bilateral, f) corpo caloso. R: direito, L: esquerdo. A imagem de fundo é um modelo padrão de encéfalo. Voxels em verde representam o esqueleto de anisotropia fracional. $p < 0,05$.

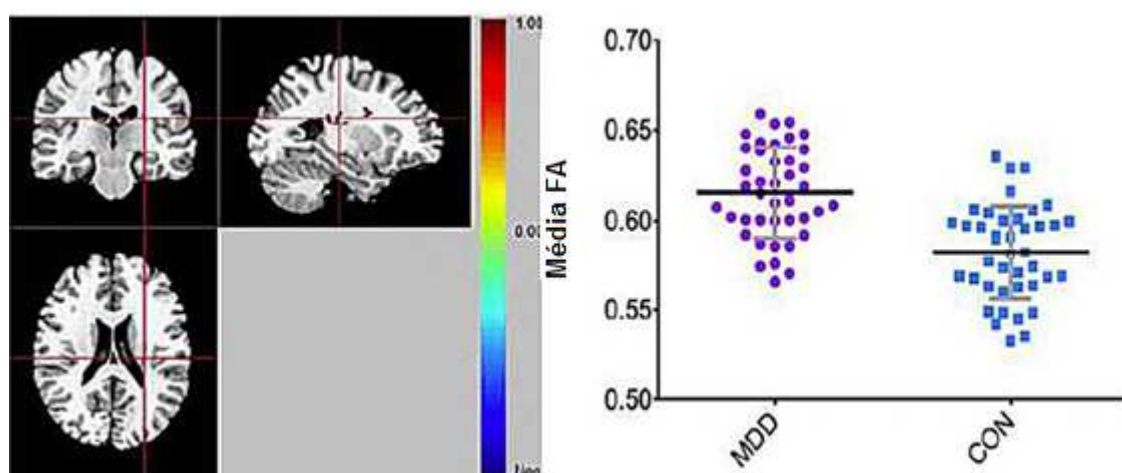
Segundo os autores, a diminuição da anisotropia fracional no fascículo longitudinal superior é um achado descrito em meta-análises prévias de tensores de difusão, e este fascículo forma uma ligação articulada entre os circuitos frontal, parietal, temporal e os circuitos límbicos, o qual desempenha um papel crítico no controle de processos cognitivos e na modulação emocional, e, por conseguinte, um comprometimento neste fascículo teria efeitos prejudiciais sobre o regulamento emocional (OTA *et al.*, 2015). Segundo os autores, o fascículo fronto-occipital tem conexões com as margens inferiores e laterais do lobo occipital, e com as regiões inferiores e dorso-laterais do lobo frontal, cujo qual é envolvido em função visual emotiva. Os autores relatam que estudos mostram que pacientes com depressão maior possuem alterações na percepção visual emocional, a qual pode ser atribuída, em partes, à diminuição do valor de anisotropia fracional nesta região (OTA *et al.*, 2015). Diminuições na anisotropia fracional no corpo caloso podem contribuir

parcialmente para problemas de memória, funções executivas e regulação emocional em pacientes com depressão maior (OTA *et al.*, 2015).

Os autores concluem que houve diferença entre os pacientes com depressão maior e o controle, mas não entre os dois grupos depressivos. É levado em conta o número de direções utilizadas (12), e a força do campo magnético (1,5T), sugerindo que um aumento de ambos poderiam sugerir resultados mais sensíveis e robustos (OTA *et al.*, 2015).

Em outro artigo de Wang *et al.*, (2014) foram analisados 41 pacientes que nunca usaram medicação, os quais possuíam depressão maior, com 41 controles. Para inclusão na pesquisa, os pacientes precisavam se enquadrar em critérios de diagnóstico por ao menos dois psiquiatras através do DSM-IV e ter 18 a 50 anos; para o grupo controle, ter entre 18 e 50 anos, escore na escala HAMD (*Hamilton Depression Rating Scale*) e HAMA (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) menor que 7, e sem diagnóstico de depressão. Todos os sujeitos envolvidos não poderiam ter histórico de trauma craniano, doenças sistêmicas, quaisquer outro diagnóstico psiquiátrico, tratamento com antidepressivos, entre outros. As imagens foram adquiridas em um equipamento de 3T, 12 direções do gradiente de difusão e tempo de aquisição de 4 minutos e 14 segundos. Utilizando o método voxel por voxel, foi analisada a anisotropia fracional através do método TBSS. A área mais afetada foi o fascículo longitudinal superior esquerdo, conforme demonstrado na Figura 3.

Figura 3 - Localização do ROI derivado do método TBSS e quantificação do FA neste ROI.



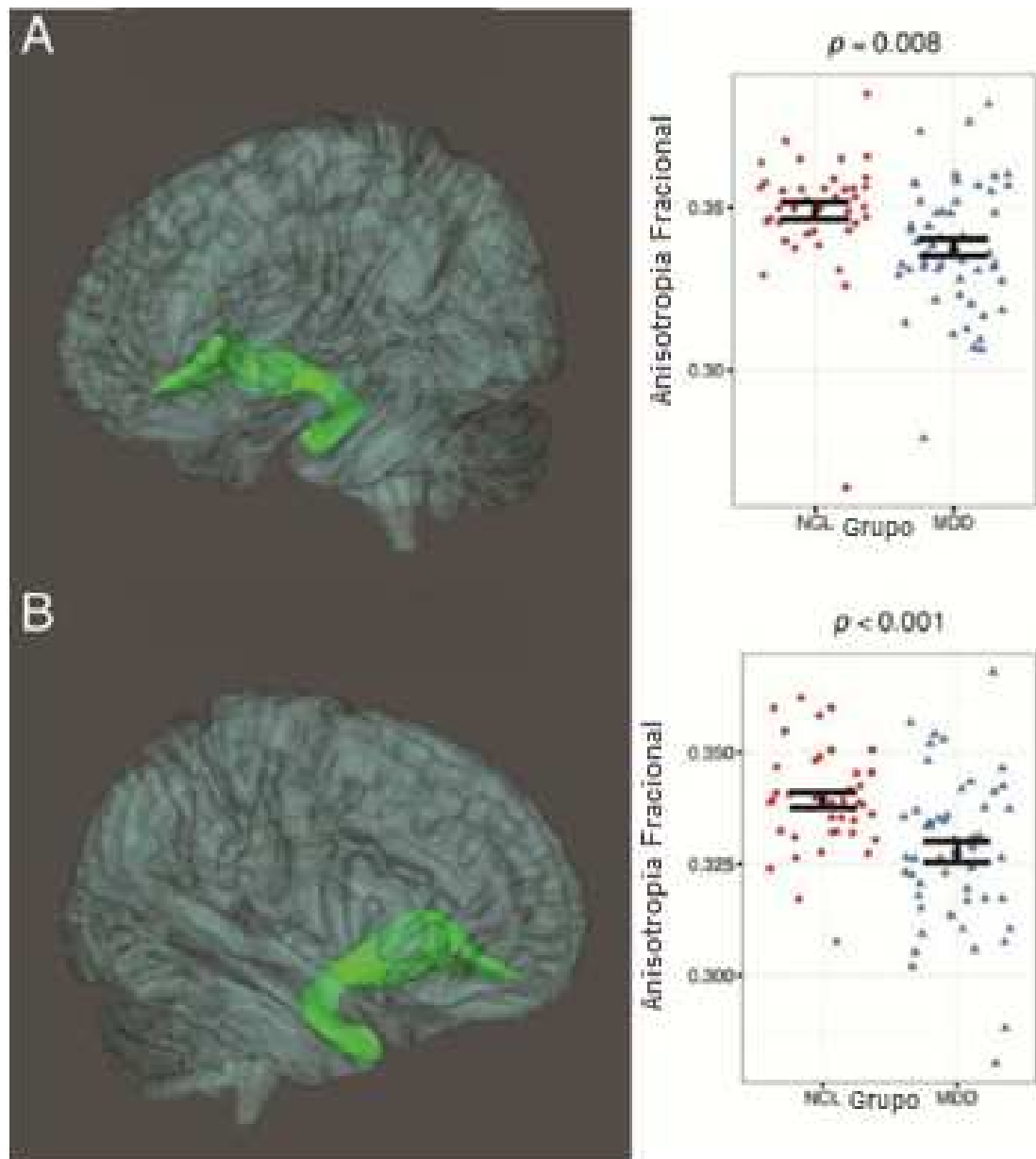
Fonte: Modificado de (WANG *et al.*, 2014). A) A média dos mapas de FA dos 41 pacientes e controles foram juntadas e os voxels em vermelho mostram a região na qual o FA é maior em pacientes com depressão maior comparados ao controle. A região é o fascículo

longitudinal superior esquerdo. O encéfalo utilizado é o padrão MNI152. B) Quantificação da média dos valores de FA demonstram que os pacientes com depressão maior apresentam maiores valores de FA que o controle no fascículo longitudinal superior esquerdo. ($p < 0,001$).

Os valores de FA foram maiores nesta região do que nos indivíduos controle, o que, segundo os autores, sugere uma potencial regeneração compensatória das fibras nervosas que pode ocorrer no curso inicial do desenvolvimento da depressão maior. O fascículo longitudinal superior esquerdo foi afetado nestes pacientes, fato indicador que esta alteração pode sugerir um envolvimento desta região nos transtornos depressivos. Porém, o fato do valor de FA encontrado ser maior nos indivíduos com depressão maior é inconsistente com a literatura, onde o valor de FA nesta região foi reduzido, e não aumentado (WANG *et al.*, 2014). Segundo os autores, esta discrepância pode ter sua origem devida à idade dos pacientes, duração dos episódios depressivos, idade de surgimento da depressão, severidade da depressão, falta do uso de medicamentos, métodos de imagem, processamento e análise dos dados (WANG *et al.*, 2014). Os autores concluem como limitações a utilização do método TBSS (por ser um método de análise do cérebro todo, ele pode acarretar em mais falsos positivos comparados a um método puramente por ROI), e que a utilização de tabaco ou álcool não foi critério de exclusão para os indivíduos analisados.

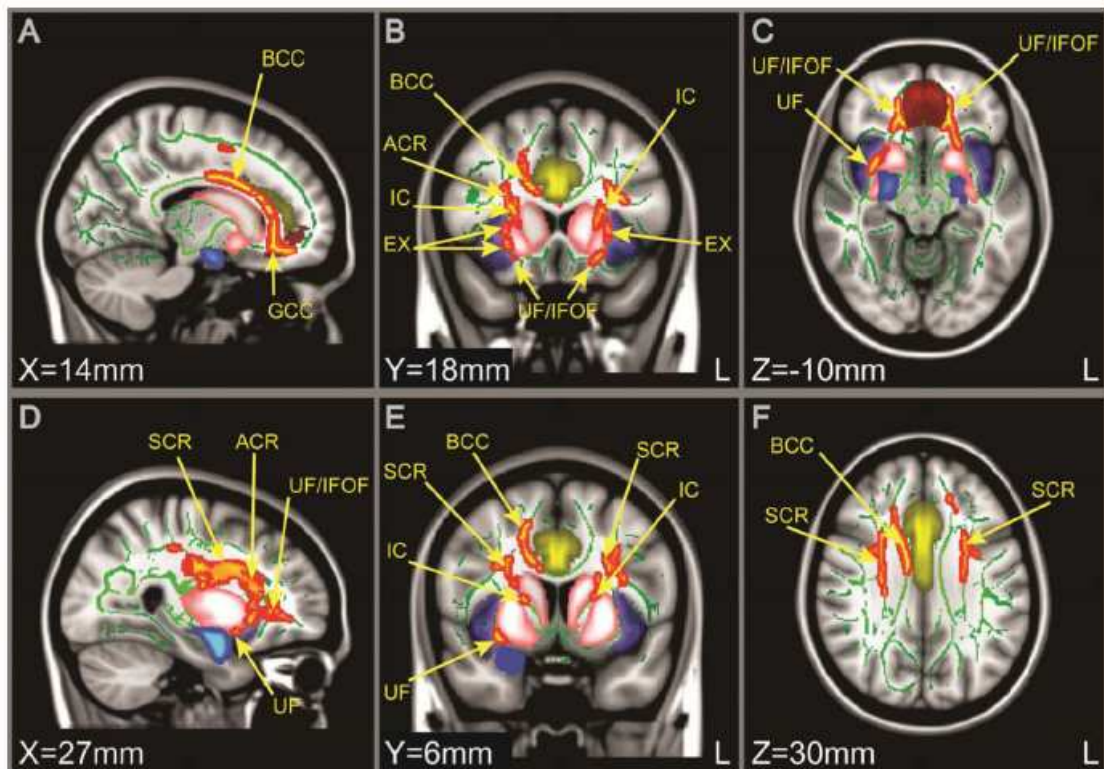
No estudo de Lewinn *et al.* (2014) foram realizadas aquisições de DTI no cérebro de 52 adolescentes não medicados, com depressão maior, e 42 controles. Foi calculada a anisotropia fracional do fascículo uncinado e do cíngulo através de tratografia probabilística, e utilizando o método voxel por voxel TBSS, dos dois grupos estudados, para posterior comparação. Como critérios de inclusão no estudo, os adolescentes deveriam ter entre 13 e 17 anos, sem comorbidades associadas como psicose, transtorno bipolar, abuso de substância, trauma craniano, entre outros; para o indivíduos com depressão maior, era necessário o diagnóstico através de critérios do KSADS-PL (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children*) e consulta com psiquiatra. As aquisições foram feitas em um equipamento de 3T, com 30 direções de gradientes de difusão. Na Figura 4 é possível observar o resultado dos autores na tratografia probabilística, e na Figura 5 pelo método TBSS.

Figura 4 - Imagens tridimensionais da tratografia probabilística



Fonte: Modificado de (LEWINN et al., 2014). A) Fascículo uncinado direito e scatterplot da anisotropia fracional $p=0,007$. B) Fascículo uncinado esquerdo e scatterplot da anisotropia fracional $p<0,001$. A imagem representa a média dos tratos pelos seu grupo. NCL: Controle. MDD: Depressão maior.

Figura 5 - Resultados da anisotropia fracional pelo método TBSS



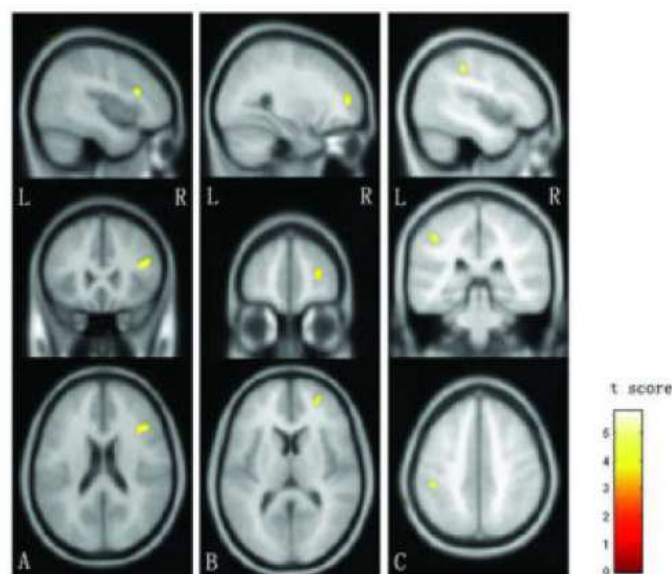
Fonte: Modificado de (LEWINN et al., 2014). Comparação da anisotropia fracional entre o controle e os pacientes com depressão maior $p < 0,05$. Voxels verde representam áreas não alteradas, áreas amarelo-avermelhadas representam regiões com valores de anisotropia fracional diminuídas em pacientes com depressão maior comparados ao controle. ACR = coroa radiada anterior; BCC = tronco do corpo caloso; EX = capsula externa; GCC = joelho do corpo caloso; IC = capsula interna; IFOF = fascículo fronto-occipital inferior; SCR = coroa radiada superior; UF = fascículo uncinado. Região amarela: cíngulo; azul: amígdala; roxo: insula; vermelho: córtex fronto-medial; rosa: corpo estriado (estas representam regiões de substância cinzenta adjacentes aos tratos de substância branca identificados, para fins interpretativos).

Os resultados dos autores na Figura 4 indicam uma diminuição significativa da anisotropia fracional em ambos os fascículos uncinados, e nenhuma diferença significativa foi observada no cíngulo. Na Figura 5, os resultados através do método TBSS revelaram diminuição dos valores de anisotropia fracional no fascículo uncinado, joelho e tronco do corpo caloso, coroa radiada superior e anterior, capsula interna e externa e fascículo fronto-occipital inferior. Estes resultados indicam que há uma grande diversidade de áreas afetadas nos indivíduos depressivos em comparação ao controle, particularmente no circuito límbico-córtico-talâmico-estriatal. Segundo os autores, alterações no corpo caloso também foram encontradas em outros artigos com indivíduos portadores de outras doenças como,

por exemplo, esquizofrenia e transtorno bipolar (LEWINN *et al.*, 2014). Os autores identificam como limitação a não exclusão de indivíduos com ansiedade dentro do grupo de pacientes com depressão maior, e a utilização de voxels não-isotrópicos durante a aquisição de imagens de DTI: os autores confirmam o fato de que voxels isotrópicos seriam ideais para identificação de tratos, pois voxels não-isotrópicos podem levar a uma superestimação da anisotropia fracional em regiões de cruzamento de fibras (LEWINN *et al.*, 2014).

No estudo de Wu *et al.* (2011) foram comparadas a anisotropia fracional de 23 pacientes diagnosticados com depressão maior que seguiam o critério de diagnóstico pelo DSM-IV, sem utilização de medicação psicotrópica, com apenas um episódio da doença e com duração de menos de 3 meses; com 21 controles, saudáveis, sem histórico de doenças psiquiátricas e outras comorbidades. Todos os sujeitos envolvidos possuíam de 18 a 45 anos. As imagens foram adquiridas em um equipamento de 1,5T, com 13 direções não colineares e tempo de aquisição de 14 minutos. A anisotropia fracional foi calculada por métodos tradicionais baseado em voxel, sem algoritmos da técnica TBSS, nas imagens adquiridas, utilizando apenas *softwares* de estatística. O resultado foi exibido na Figura 6.

Figura 6 - Regiões com valores de anisotropia fracional diminuídos em pacientes com depressão maior

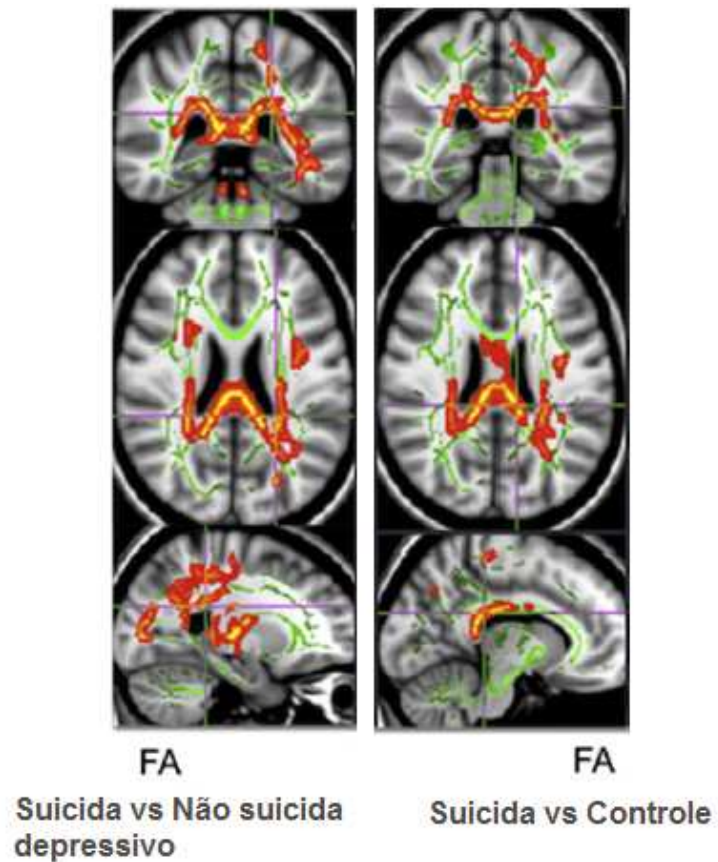


Fonte: Modificado de (WU *et al.*, 2011). A) Fascículo longitudinal superior direito. B) Substância branca da parte média do lobo frontal direito. C) Substância branca parietal inferior esquerda. ($p < 0,001$).

Os autores encontraram diminuições dos valores de anisotropia fracional do fascículo longitudinal superior direito, da substância branca da parte média do lobo frontal direito e da substância branca parietal inferior esquerda em indivíduos com depressão maior. Segundo os autores, o fato dos pacientes com depressão maior não utilizarem medicamentos, e terem um curto episódio de depressão maior (menor que três meses) indica que estas diminuições da anisotropia fracional ocorrem nos primeiros estágios da doença, e não são resultados de exposição medicamentosa. Como limitação, os autores indicam a falta da utilização de técnicas de TBSS para aquisição dos valores de anisotropia fracional, pois com eles seria possível alinhar valores de anisotropia fracional de vários sujeitos (WU *et al.*, 2011).

No de Taylor *et al.* (2015), foram comparadas a anisotropia fracional de 165 indivíduos com depressão maior com 91 voluntários saudáveis. Os indivíduos com depressão maior deveriam ser diagnosticados de acordo com entrevista com psiquiatra, seguido por diagnóstico através do DSM-IV, primeiro episódio depressivo antes dos 35 anos, sem uso de antidepressivos por pelo menos um mês. Critérios de exclusão são outras doenças psiquiátricas envolvidas, traumas cranianos, abuso de substâncias ou dependência; levando em consideração que indivíduos com episódios de ansiedade ocorridos durante o quadro depressivo foram enquadrados no estudo. Os indivíduos foram separados através do *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI) sendo utilizado clinicamente, para identificar grupos de pacientes com tendências suicidas. As imagens foram adquiridas através de um aparelho de 3T e 20 direções não co-lineares. Foi utilizado o método voxel por voxel TBSS, e por seleção de ROIs. Os resultados são expressos na Figura 7.

Figura 7 - Comparação voxel por voxel entre os grupos de anisotropia fracional



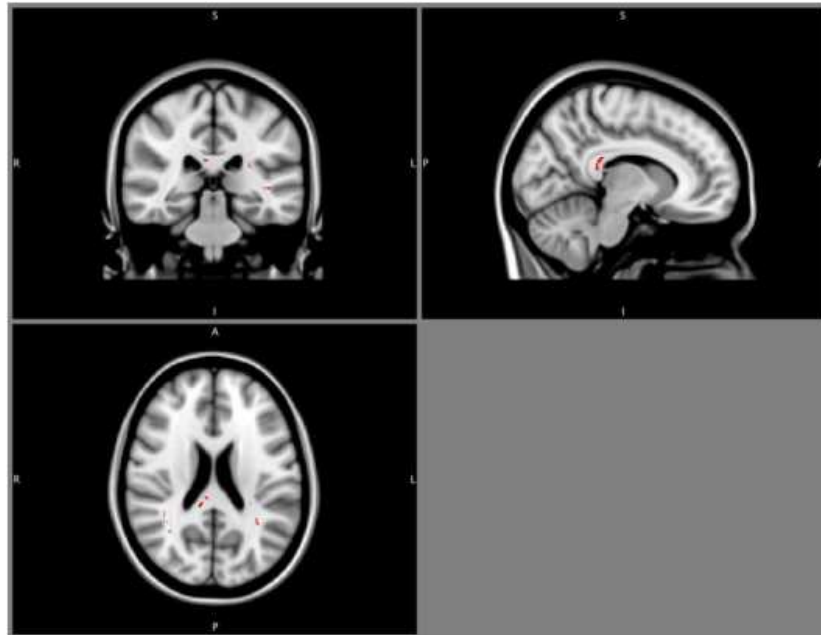
Fonte: Modificado de (TAYLOR et al., 2015). Voxels verdes representam regiões normais. Voxels amarelo-avermelhados representam áreas com valores menores de anisotropia fracional no grupo suicida. ($p < 0,211$).

Os resultados indicam que os indivíduos do grupo com tendências suicidas exibiram menores valores de anisotropia fracional nas regiões identificadas quando comparadas com ambos os não-suicidas depressivos e grupo controle; estas regiões são trato corticospinal direito, radiação talâmica anterior direita, e regiões posteriores como o esplênio do corpo caloso e coroa radiada posterior. Não houve diferença significativa entre os valores de anisotropia fracional entre os grupos não suicidas depressivos e controle, que, segundo os autores, representam um importante resultado negativo, pois utilizaram um grande número de sujeitos na pesquisa, e que este dado pode ser uma reflexão da heterogeneidade do diagnóstico de depressão maior, como também da idade dos sujeitos pesquisados (média de 32,7 anos) (TAYLOR, et al., 2015). Os autores apontam como ponto fraco o número de direções do gradiente de difusão utilizado na aquisição de imagens

(20); o número de indivíduos depressivos com intenções suicidas possuía a menor quantidade de sujeitos entre os outros grupos, o que pode ter desproporcionado as análises. Apesar dos sujeitos estarem ao menos um mês sem uso de medicamento, eles já haviam entrado em contato com medicação posteriormente (TAYLOR *et al.*, 2015).

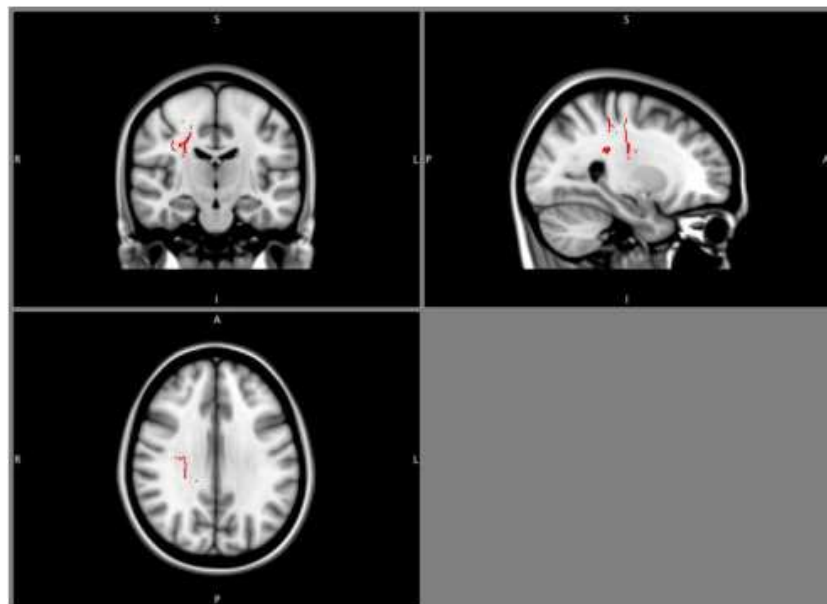
Os resultados encontrados por Bezerra *et al.* (2012) em um estudo com pacientes idosos com depressão (cuja média de idade foi 70.94 para pacientes e 69.39 para o grupo controle) não encontrou diferenças significantes entre os valores de anisotropia fracional entre os grupos (figuras 8 e 9), convergindo com o resultado apresentado posteriormente por Kieseppä *et al.* (2010). O estudo contou com a participação de 47 pacientes depressivos que se encaixavam no critério diagnóstico para depressão do DSM-IV e 36 membros no grupo controle. Para critérios gerais de exclusão, encontram-se histórico médico de doença neurológica (incluindo demência) ou psiquiátrica (para o grupo depressivo aplica-se outra doença psiquiátrica como a esquizofrenia). A aquisição foi conduzida em um aparelho 1,5 T, com 25 direções não colineares e o processamento ocorreu através da ferramenta TBSS do *software* FSL. Não obstante, foram aplicados instrumentos para avaliação do estado cognitivo dos pacientes depressivos como o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX) e análise de estatística (Teste T para variáveis com distribuição normal e *Mann-Whitney U-test* quando a normalidade não poderia ser estabelecida) para associar os valores de FA com os resultados obtidos nestes instrumentos. Como relatado anteriormente, nenhum resultado significativo foi encontrado quando comparou-se: o valor de FA entre o grupo de pacientes versus o grupo controle e o valor de FA associado a análise de fatores cognitivos.

Figura 8 - Voxels mais significantes encontrados no esplênio do corpo caloso.



Fonte: Bezerra et al. (2012). Não foi encontrado diminuição significativa na anisotropia fracional quando comparados membros do grupo controle com os pacientes depressivos ($p = 0.48$).

Figura 9 - Voxels mais significantes encontrados na região temporal.



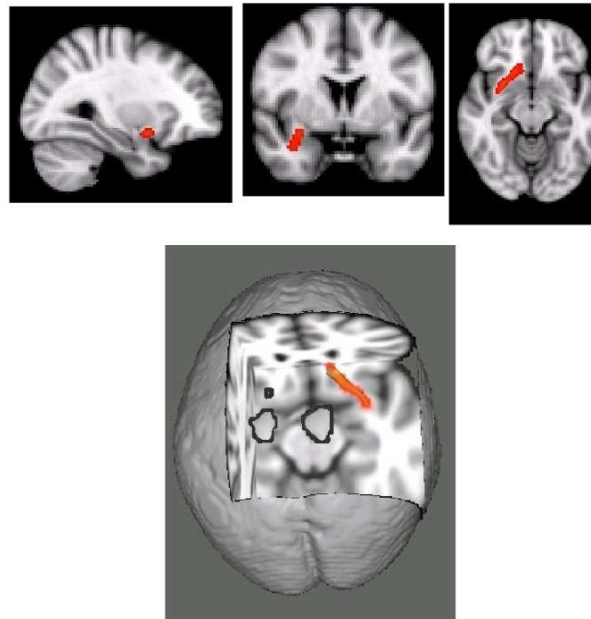
Fonte: Bezerra et al. (2012). Não foram encontradas associações importantes entre o valor de FA em regiões temporais e a avaliação cognitiva efetuada através do MMSE ($p = 0.35$).

Um estudo conduzido por Cullen et al. (2010) procurou elucidar a integridade microestrutural de pacientes adolescentes diagnosticados com transtorno depressivo maior quando comparados com indivíduos sadios (grupo controle). Este trabalho contou com a participação final total de 28 sujeitos (divididos entre um grupo de 14 indivíduos com depressão maior e outro com 14 indivíduos sadios) cuja idade variou entre 15 e 19 anos, sendo que, os critérios de exclusão estabelecidos para ambos foram: histórico médico de doenças neurológicas e quociente de inteligência menor que 80 pontos atestados na Escala Wechsler Abreviada de Inteligência. Não obstante, os pacientes do grupo controle não poderiam também possuir histórico de doença psiquiátrica; por sua vez, os pacientes depressivos, além dos critérios gerais, não poderiam ser diagnosticados com esquizofrênia, transtorno bipolar, transtornos alimentares e transtorno global do desenvolvimento porém, outras comorbidades usuais em pacientes depressivos foram permitidos com a condição de que o diagnóstico primário destes pacientes fosse o transtorno depressivo maior.

As imagens foram adquiridas em um aparelho 3 T com a difusão medida em 30 direções não colineares com tempo de aquisição total de 5 minutos. Dois métodos foram utilizados para obtenção do valor de FA: tratografia probabilística, que visou delinear os tratos diretamente associados a porção anterior subungeal do giro do cíngulo (projetados dorsalmente para a porção anterior supraungeal do giro do cíngulo e ventralmente para a amígdala em ambos hemisférios) e a TBSS utilizada para comparar o valor de FA do cérebro inteiro entre grupos (CULLEN et al. , 2010).

Dentre os resultados encontrados através do método de tratografia probabilística, se destaca o trato que conecta a porção anterior subungeal do giro do cíngulo à amígdala no hemisfério direito apresentando um valor de FA diminuído nos pacientes depressivos quando comparados ao grupo controle (Figura 10) e, apesar de que foram encontradas diferenças entre os valores de FA no trato que conecta a porção anterior subgenua do giro do cíngulo à amígdala no hemisfério esquerdo, estes valores não obtiveram significância estatística (CULLEN et al. , 2010).

Figura 10 - Resultado do rastreamento das fibras

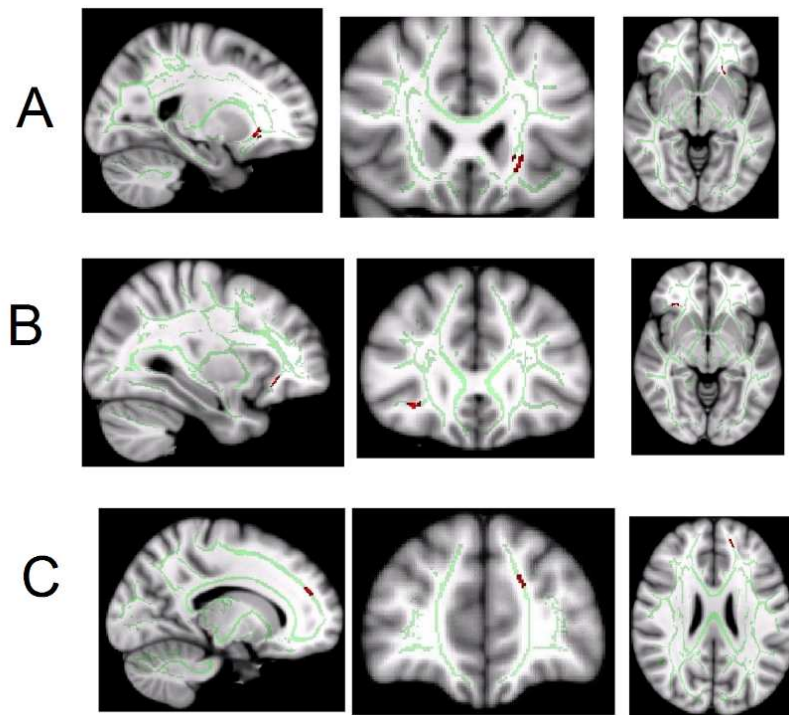


Fonte: Cullen et al. (2010). A região em vermelho demonstra a média de FA dos grupos no trato que conecta a porção anterior subungueal do giro do cíngulo à amígdala no hemisfério direito ($p = 0.013$). As imagens superiores representam cortes sagital, coronal e axial, respectivamente e a imagem inferior representa uma imagem em 3 dimensões.

A importância deste achado reside no fato de que a alteração na estrutura deste trato pode levar a um déficit nos estímulos regulatórios enviados a amígdala, evidenciando uma desconexão fronto-límbica, fundamental para a regulação emocional (CULLEN et al. , 2010).

Através da análise *voxelwise*, foram encontradas diminuições significativas no valor de FA no fascículo uncinado direito e esquerdo e no giro do cíngulo anterior esquerdo (Figura 11) reforçando a hipótese citada a priori. Também foram encontradas alterações no fascículo fronto-occipital inferior direito e esquerdo e no fascículo longitudinal superior esquerdo (CULLEN et al. , 2010).

Figura 11 - Resultados TBSS

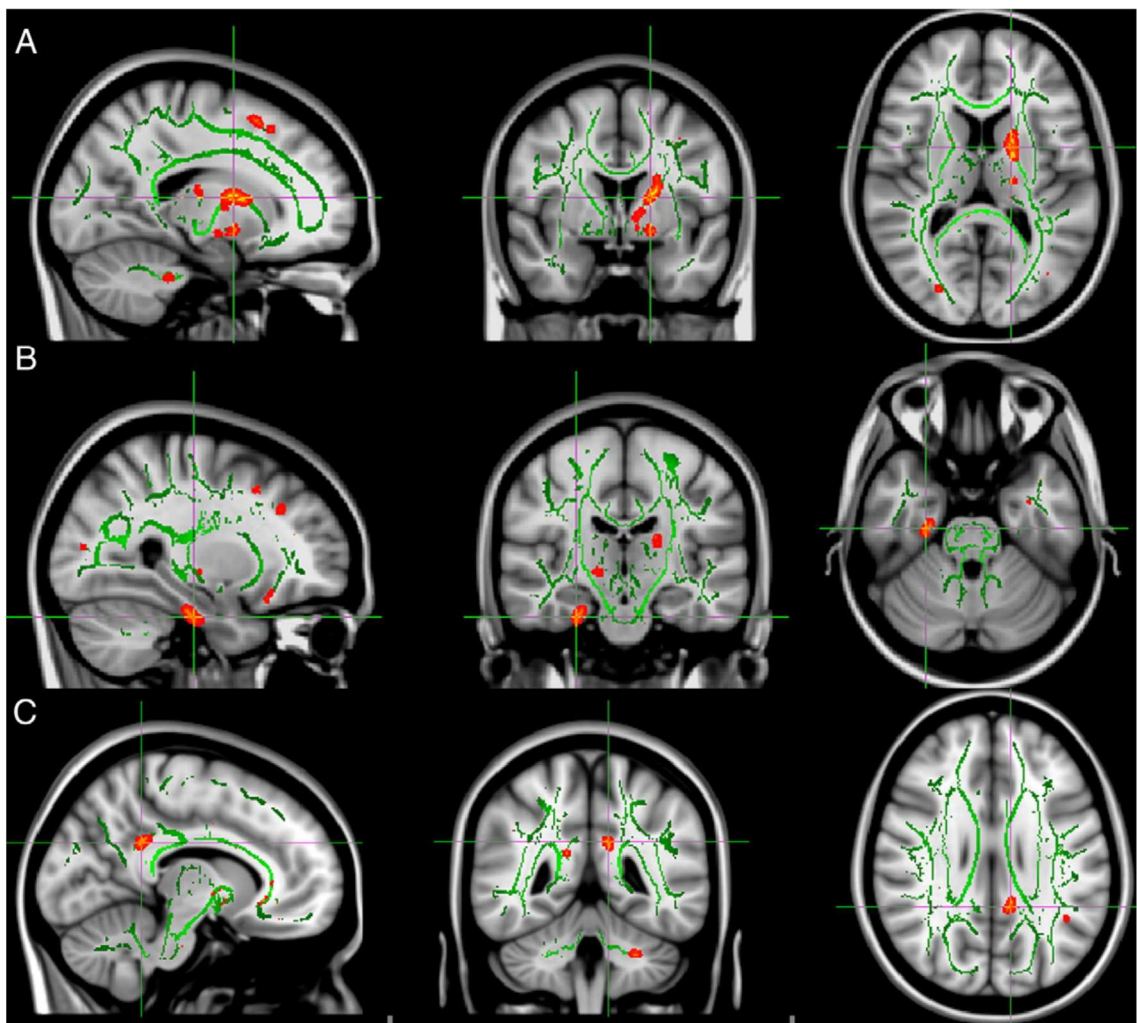


Fonte: Modificado de (Cullen et al., 2010). As regiões de substância branca que apresentam um valor diminuído e significativo de FA em pacientes depressivos em (A) fascículo uncinado esquerdo, (B) fascículo uncinado direito e (C) giro do cíngulo anterior esquerdo ($p \leq 0.001$). A imagem do cérebro utilizada representa um cérebro padrão. Os voxels verdes representam o esqueleto de FA, enquanto os voxels em vermelho representam aglomerados de regiões com valor de FA diminuído em pacientes depressivos quando comparados ao grupo controle. Os cortes apresentados são, respectivamente, sagital, coronal e axial (da esquerda para direita).

Um estudo conduzido por Zhu et al. (2011) buscou medir a integridade da substância branca em pacientes jovens (cujas idades variam entre 18 à 24 anos) diagnosticados com seu primeiro episódio depressivo e que nunca utilizaram nenhuma medicação para o transtorno previamente, frente a um grupo de pacientes saudáveis, através da comparação entre valores de anisotropia fracional com uso da técnica de TBSS. Foram selecionados 50 pacientes (25 diagnosticados com transtorno depressivo maior e 25 membros do grupo controle) sendo que, critérios de exclusão usuais como o histórico médico de doenças relevantes e abuso de substância foram designados para ambos os grupos. A severidade da depressão foi obtida através da aplicação do instrumento de rastreamento, a escala Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). A aquisição foi realizada em um aparelho com 1,5 T, com a difusão ocorrendo em 13 direções não colineares e utilizou-se a ferramenta TBSS.

Foram encontrados valores diminuídos de FA nas regiões do ramo anterior esquerdo da cápsula interna, no giro parahipocampal direito e na porção posterior do giro do cíngulo esquerdo (Figura 12) sendo que, foi estabelecido uma correlação negativa referente a escala de severidade da depressão medida pelo CES-D *versus* os valores de FA encontrados no ramo anterior esquerda da cápsula interna. Estes achados demonstram uma relação entre disrupções nas vias fronto-subcorticiais e límbica-subcortical em pacientes com depressão (ZHU et al., 2011).

Figura 12 - Resultados obtidos através do uso da ferramenta TBSS

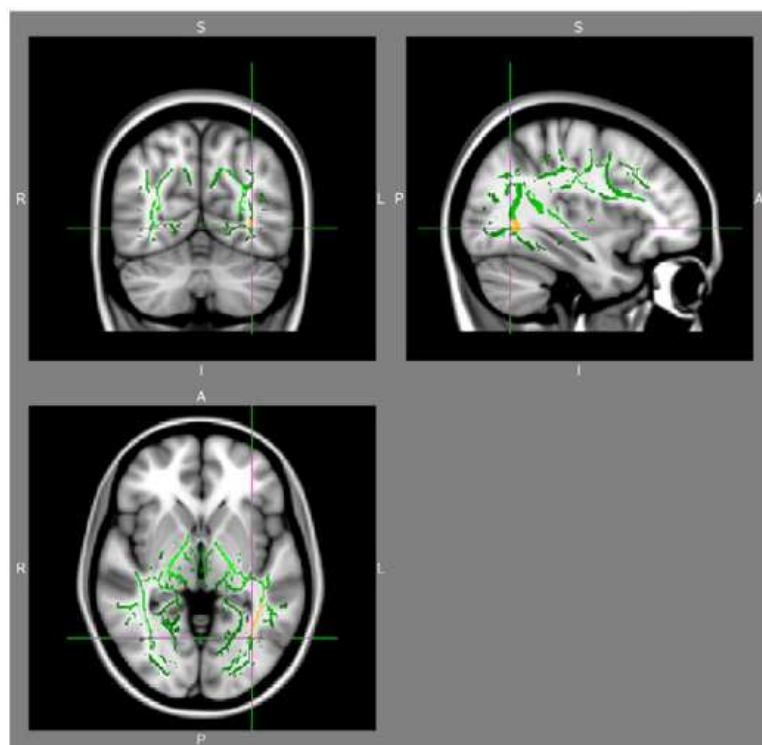


Fonte: ZHU et al. (2011) As imagens representam cortes sagital, coronal e axial respectivamente. A região em verde representa o esqueleto de FA da substância branca, voxels em amarelo e vermelho representam regiões em que o valor de FA dos pacientes é menor frente ao grupo controle ($p < 0.05$). Encontramos em A o ramo anterior esquerdo da cápsula interna, em B o giro parahipocampal direito e em C a porção posterior do giro do cíngulo esquerdo.

Um estudo realizado por Kieseppä et al. (2010) com 36 integrantes divididos entre um grupo com indivíduos diagnosticados com transtorno depressivo através dos critérios estabelecidos pelo DSM-IV (com 16 membros) e outro grupo controle (com membros), cuja média de idade apresentada foi 48,4 anos para sujeitos com transtorno e 42 anos para sujeitos do grupo controle, utilizando critérios de exclusão usuais para ambos (como histórico de doenças neurológicas e/ou significativas e abuso recente de substâncias) sendo que, 13 pacientes (81%) realizavam tratamento com antidepressivos e possuíam severidade dos sintomas variando de moderado a severo. A aquisição foi realizada através de um aparelho de ressonância magnética de 1.5 T, com 12 direções não colineares.

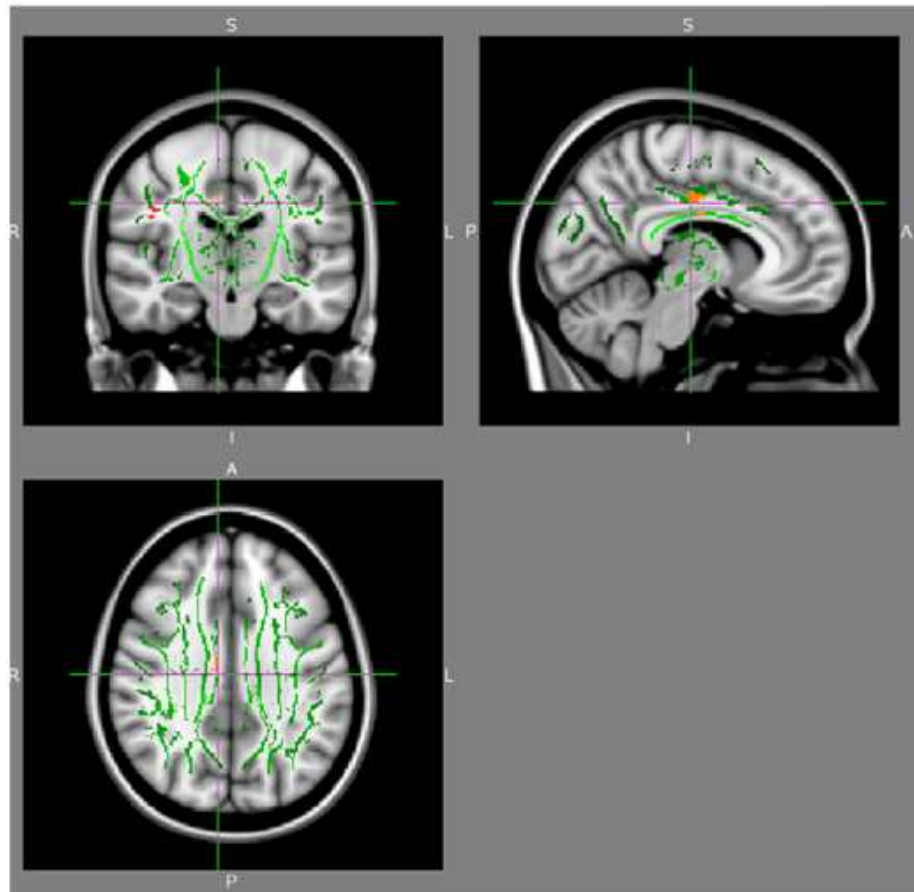
Dentre os achados encontrados, destacam-se, principalmente, a tendência da diminuição da anisotropia funcional no corpo estriado (Figura 13) porém, esse resultado não obteve significância estatística, bem como, no giro do cíngulo direito (região média) e corpo caloso (Figura 14) (KIESEPPÄ et al., 2010).

Figura 13 - Resultados da análise através da ferramenta TBSS com alterações na área do corpo estriado



Fonte: KIESEPPÄ et al. (2010). As imagens representam cortes coronal, sagital e axial, respectivamente. A região em verde representa o esqueleto de FA da substância branca, voxels em amarelo representam regiões em que o valor de FA dos pacientes é menor frente ao grupo controle ($p = 0.066$).

Figura 14 - Resultados da análise através da ferramenta TBSS com alterações na área do giro do cíngulo direito (região média) e corpo caloso.



Fonte: KIESEPPÄ et al. (2010). As imagens representam cortes coronal, sagital e axial, respectivamente. A região em verde representa o esqueleto de FA da substância branca, voxels em laranja representam regiões em que o valor de FA dos pacientes é menor frente ao grupo controle ($p = 0.13$).

4. DISCUSSÃO

Os estudos encontrados utilizam o método de imagens por tensor de difusão para investigação das alterações microestruturais encontradas na substância branca, substancialmente, indexados pelo valor de anisotropia fracional, sendo possível denotar a importância deste método na compreensão do transtorno depressivo maior.

Os estudos realizados por Cullen et al. (2010) e LeWinn et al. (2014) possuíam participantes de idades correlatas, cujos resultados convergem em direção a uma alteração fronto-límbica encontrada, que pode ser expressa, inicialmente, pela diminuição da anisotropia fracional nos fascículos uncinado direito e esquerdo, encontrados em ambos os estudos. É notório ressaltar que este fascículo está associado às funções de: avaliação e processamento dos estímulos socio-emocionais, ligados também à gratificação social; linguísticas (associadas à memória semântica); memória associativa e episódica referentes ao aprendizado de estímulos como recompensa e punição e suas interações que modulam o comportamento (VON DER HEIDE et al., 2013). Como apontado anteriormente, pacientes depressivos possuem um déficit na cognição social (WEIGHTMAN, 2014) e os valores diminuídos de anisotropia fracional encontrados no fascículo uncinado e sua possível função vem ao encontro deste achado. Não obstante, o fascículo uncinado conecta regiões frontais inferiores, como o giro do cíngulo subungeoal anterior delineado por Cullen et al. (2010), cuja anisotropia fracional encontrada também foi menor em pacientes depressivos frente ao grupo controle nas regiões mediais temporais, como a amígdala. Foram encontradas também, alterações na região do fascículo fronto-occipital inferior em ambos os estudos, onde os valores de anisotropia fracional, através do método TBSS, nesta região, encontram-se reduzidos em pacientes com depressão maior, sendo que, Cullen et al. (2010) pontuam que este achado sugere que as alterações na substância branca nestes pacientes podem ser mais espalhadas do que se esperava; Ota et al (2015), apesar de tratar de pacientes adultos, também apresenta valores inferiores de anisotropia fracional no mesmo fascículo. O conhecimento das funções sobre este fascículo é limitado (ENGELHARDT et al., 2008), todavia, é possível que estejam correlacionadas com o sistema semântico (MARTINO et al., 2010); pontua-se que o fascículo fronto-occipital inferior percorre através da região do corpo estriado, encontrada com os valores de anisotropia fracional diminuída nos resultados relatados por KIESEPPÄ et al. (2010), entretanto, os valores não apresentaram significância estatística.

Mais evidências surgem relacionadas às alterações que envolvem o sistema límbico ou, partes que se comunicam com ele, como as encontradas no giro parahipocampal, que possui uma conexão direta com o hipocampo (POWEL, 2014),

giro do cíngulo posterior esquerdo (recebe informações da amígdala) , ramo anterior esquerdo da capsula interna (ZHU et al., 2011). Sabe-se que a amígdala possui uma função primordial na regulação do medo, estando presente no processamento desta emoção, por exemplo, na cognição social aonde pode estar relacionada ao processo de julgamento entre indivíduos, bem como na análise das expressões faciais (LENT, 2008). Episódios de depressão maior de longa duração também podem levar a uma atrofia hipocampal (KANDEL et al., 2014).

Alguns resultados divergem em relação as alterações encontradas no giro do cíngulo onde Cullen et al. (2010) apresentam uma diminuição no valor da anisotropia fracional em pacientes depressivos, enquanto este resultado não foi encontrado por LeWinn et al. (2014), sendo possível que, tal diferença, resida no fato de que o primeiro estudo contou com participantes que utilizavam medicação.

Dentre todos os artigos pesquisados, apenas um apresentou valores de anisotropia fracional fora do esperado em pacientes com transtorno depressivo que tem a tendência de possuírem valores diminuídos devido a uma possível alteração microestrutural na substância branca; Wang et al., (2014) encontrou valores aumentados de anisotropia fracional no fascículo longitudinal superior esquerdo e, justifica para tal, que este resultado sugere uma possível regeneração das fibras que ocorre no curso inicial do desenvolvimento do transtorno. Contrasta-se com este resultado, a diminuição do valor de anisotropia fracional encontrada por Wu et al. (2011) e OTA et al. (2015) na mesma região. A conexão dos circuitos límbicos com os circuitos frontais parietais e temporais é feita através do fascículo longitudinal superior, logo, este fascículo detém uma grande importância na regulação dos processos cognitivos e na modulação emocional, cujas fibras, ao serem afetadas pelo processo depressivo, evidenciam um comprometimento da regulação emocional dos indivíduos afetados (ENGELHARDT et al., 2008).

Por fim, Bezerra et al. (2012) não encontrou nenhuma diferença significativa entre pacientes idosos diagnosticados com depressão frente a um grupo controle. É possível que isto se deva a amostra heterogênea dentre os participantes, que se diferenciam com relação a seu nível educacional, histórico de episódios de depressão e utilização de medicação para tratamento do transtorno.

O transtorno depressivo maior possui diversas subclassificações apresentadas no DSM e, neste sentido, o estudo apresentado por Ota et al., (2015) foi de fundamental importância pois demonstrou que pacientes com depressão do tipo atípica não possuem diferenças substanciais com relação a pacientes com depressão melancólica, sabendo que, os sintomas que estes pacientes apresentam variaram nos estudos apresentados podendo, em geral, encontrar-se em grau moderado a severo. Posteriores estudos poderão esclarecer uma possível diferença entre as alterações encontradas nos diferentes graus de severidade da depressão.

Podemos formular assim uma relação entre os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes depressivos e as alterações encontradas e os postulados sobre suas possíveis funções.

Um dos principais fatores predispositores da heterogeneidade dos resultados obtidos é a metodologia característica de cada artigo. O método de imagens por tensor de difusão, assim como todo método por ressonância magnética, confere grande sensibilidade à mudanças nos parâmetros físicos programados no momento da aquisição da imagem, bem como no pós-processamento, propiciando grandes diferenças nos resultados obtidos. Tais parâmetros que podem ser modificados no momento da programação das sequências, e que foram citadas pelos autores dos artigos como de vital relação ao valor final da anisotropia fracional, são as direções do gradiente de difusão. Já os fatores de características pós-processamento de dados são os softwares utilizados e a metodologia utilizada (ROI ou voxel-por-voxel). Deve-se levar em conta também a força do campo magnético utilizado. Nos artigos pesquisados, os números de direções do gradiente de difusão variaram (sendo que quanto maior o seu valor, melhor a acurácia), assim como o campo magnético e o tempo de duração das aquisições. Apenas dois artigos utilizaram valores de gradiente de difusão maior que 30, segundo Mukherjee et al. (2008), valores maiores que 30 neste quesito são ideais para a realização de aquisições de DTI, pois quanto maior as direções, maior a acurácia e precisão dos resultados de parâmetros de tensor de difusão como a anisotropia fracional. (MUKHERJEE et al., 2008).

A utilização de voxels não-isotrópicos também é levada em consideração, um estudo de Basser et al. (2000) indica que o uso de voxel isotrópico é recomendado para garantir que a acurácia da tratografia seja independente da direção da fibra, visto que os valores de anisotropia fracional mensurados em regiões de

cruzamentos de fibras são superestimados quando usados voxels não-isotrópicos (OOUCHI et al., 2007; BASSER et al., 2000). Apenas cinco artigos relataram a área do voxel, e dentre estes, apenas dois possuíam voxel isotrópico nas aquisições de DTI.

A força do campo magnético utilizado é de extrema importância para obtenção de valores de DTI, um estudo de Huisman et al., (2006) relata que valores de anisotropia fracional tendem a aumentar com o aumento da força do campo magnético, ainda não se sabe por exato o mecanismo no qual este aumento ocorre, porém faz-se notória a importância de certificar que em estudos comparativos utilizem o mesmo campo magnético nos valores encontrados. Nos artigos encontrados, o campo magnético variou de 1,5T a 3T.

Os autores utilizaram dois métodos para atingir os resultados: o método de tratografia probabilística com utilização de ROIs, e o método voxel por voxel TBSS. O método por ROI fundamenta-se na localização prévia de uma região específica que se presume ser afetada em indivíduos com depressão. A partir disso, é calculada a anisotropia fracional daquela região específica utilizando de algoritmos próprios para o método (CICCARELI et al., 2006). O método voxel por voxel utiliza algoritmos para uma busca inespecífica com correção para múltiplas comparações, onde após o processamento dos dados, todo o cérebro é analisado e as áreas com diminuição da anisotropia fracional são exibidas em “clusters” (SMITH et al., 2006). Em alguns artigos, como o caso de Cullen et al.,(2010) e LeWinn et al. (2014) que utilizaram as duas metodologias supracitadas, a alteração em determinada região foi correlata entre um método específico em um artigo, e em um método menos específico no outro, o que demonstra a importância da realização dos dois métodos visando a mesma região para aumentar a acurácia do resultado.

5 CONCLUSÕES

Em geral, os artigos são conclusivos em relação à alteração da anisotropia fracional em determinadas regiões somente para os grupos estudados em

cada pesquisa seguindo as suas respectivas metodologias, mas inconclusivos em poder de generalização, pois devido às limitações supracitadas, esta capacidade de generalização de resultados, que apontem a uma única causa (ao diagnóstico da depressão e caracterização de áreas afetadas) relacionando todos os indivíduos com depressão, nos artigos estudados, atualmente, não poderá ser alcançada de uma maneira exata e precisa tornando as pesquisas nesta área somente indicativas de possíveis regiões afetadas pela depressão maior seguindo as características de cada sujeito.

Mesmo que se desenvolvam novas pesquisas com um número maior de sujeitos e com uma metodologia exemplar capaz de igualar todos os sujeitos pesquisados, a caracterização da depressão maior por neuroimagem ainda seria desafiadora, devido à heterogeneidade da doença.

Atualmente o diagnóstico clínico através do DSM-IV é ainda a ferramenta ideal para caracterização destes indivíduos, tornando a neuroimagem valiosa porém ainda um complemento ao diagnóstico.

6. REFERÊNCIAS

Al, Amy L. et al. Religious attendance and major depression among Asian Americans from a national database: The mediation of social support. **Psychology of Religion and Spirituality**, v. 5, n. 2, p. 78, 2013.

AKHTAR-DANESH, Noori; LANDEEN, Janet. Relation between depression and sociodemographic factors. **International Journal of Mental Health Systems**, v. 1, n. 1, p. 1, 2007.

ANDERSON, Ryan et al. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Care**, p. 1069-1078. jun. 2001.

ANDRADE, Laura et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. **International Journal Of Methods In Psychiatric Research**, v.12, p. 3-21, 2003.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BASSER, Peter J. et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. **Magnetic resonance in medicine**, v. 44, n. 4, p. 625-632, 2000.

BERMAN, Robert M. et al. Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker?. **Archives of General Psychiatry**, v. 56, n. 5, p. 395-403, 1999.

BEZERRA, Diana Moitinho et al. DTI voxelwise analysis did not differentiate older depressed patients from older subjects without depression. **Journal of psychiatric research**, v. 46, n. 12, p. 1643-1649, 2012.

BLUMENTHAL, James A. et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. **Jama**, v. 308, n. 5, p. 465-474, 2012.

BRUEN, Peita D. et al. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **Brain**, v. 131, n. 9, p. 2455-2463, 2008.

BUCHHEIM, A. *et al.* Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. **PLoS One**, v.7, 2012.

CASPI, Avshalom *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. **Science**, v. 301, n. 5631, p. 386-389, 2003.

CICCARELLI, O. *et al.* Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. **Brain**, v. 129, n. 7, p. 1859-1871, 2006.

CIZZA, Giovanni. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. **Dialogues In Clinical Neurosciences**, p. 73-87. mar. 2011.

CULLEN, Kathryn R. *et al.* Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 2, p. 173-183. e1, 2010.

DAVIS, Lori *et al.* Major depression and comorbid substance use disorders. **Current Opinion In Psychiatry**, v. 21, n. 1, p.14-18, jan. 2008.

DEMENESCU, Liliana R. *et al.* Impaired attribution of emotion to facial expressions in anxiety and major depression. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e15058, 2010.

DITCHER G.S., *et al.* The effects of brief behavioral activation therapy for depression on cognitive control in affective contexts: an fMRI investigation. **Journal of Affective Disorders**, v. 126, p. 236-244, 2010.

DUNLOP, Boadie W.; NEMEROFF, Charles B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. **Archives of general psychiatry**, v. 64, n. 3, p. 327-337, 2007.

ENGELHARDT, Elias; MOREIRA, Denise M. A substância branca cerebral. Localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 2, p. 19-34, 2008

FRISONI, Giovanni B. *et al.* Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. **American Journal of Neuroradiology**, v. 17, n. 5, p. 913-923, 1996.

FRISONI, Giovanni. B. *et al.* Brain atrophy in frontotemporal dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 61, n. 2, p. 157-165, 1996.

GOFORTH, Anisa N.; PHAM, Andy V.; CARLSON, John S. Diathesis-stress model. In: **Encyclopedia of Child Behavior and Development**. Springer US, 2011. p. 502-503.

HUISMAN, Thierry AGM et al. Quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain: field strength related variance of apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) scalars. **European radiology**, v. 16, n. 8, p. 1651-1658, 2006.

KANDEL, E. et al. **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 1544p.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014

KIESEPPÄ, Tuula et al. Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. **Journal of affective disorders**, v. 120, n. 1, p. 240-244, 2010.

LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p.12-17, 1999.

LAGOPOULOS J. Diffusion tensor imaging: an overview. **Acta Neuropsychiatry**, v.19, p.127–128, Abr, 2007.

LENT, Roberto et al (Org.). **Neurociências da mente e do comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LEWINN, Kaja Z. et al. White matter correlates of adolescent depression: structural evidence for frontolimbic disconnectivity. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 899-909. e7, 2014.

LI, Shuyu et al. Regional white matter decreases in Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. **Acta Radiologica**, v. 49, n. 1, p. 84-90, 2008.

LIAO, Y. et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. **Journal of Psychiatry Neuroscience**, v. 38, p. 49-56, 2013.

LIMA, Maurício Silva de. Epidemiologia e impacto social. **Revista Brasileira de psiquiatria**, v. 21, p. 01-05, 1999.

LOPRESTI, Adrian L.; HOOD, Sean D.; DRUMMOND, Peter D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. **Journal of affective disorders**, v. 148, n. 1, p. 12-27, 2013.

MACQUEEN G.M., *et al.* Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.100, p. 1387–1392, 2003.

MADDEN, David J. *et al.* Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 3, p. 386-400, 2012.

MANN, J. John *et al.* Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. **Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 6, p. 576-586, 1996.

MARTINO, Juan *et al.* Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. **Cortex**, v. 46, n. 5, p. 691-699, 2010.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, 2009.

Ministério da Saúde. **Datasus mortalidade geral**. 2015. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 09 dez. 2015.

MUKHERJEE, P. *et al.* Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 29, n. 5, p. 843-852, 2008.

MURRAY, Christopher J.L. LOPEZ, Alan D. Evidence-Based Health Policy-Lessons from the Global Burden of Disease Study. **Science**, v. 274, p. 740-743, Nov, 1996.

NEMEROFF, Charles; MUSSELMAN, Dominique; EVANS, Dwight. Depression and cardiac disease. **Depression Anxiety**, p. 71-79. ago. 1998.

NEUMEISTER, Alexander *et al.* Neural and Behavioral Responses to Tryptophan Depletion in Unmedicated Patients With Remitted Major Depressive Disorder and Controls. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 8, p. 765-773, 2004.

O'BRIEN, Liam M. *et al.* Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: Some practical implications in methods. **Psychiatry Research**, v. 193, p. 113-122, 2011.

OOUCHI, H. *et al.* Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers. **American Journal of Neuroradiology**, v. 28, n. 6, p. 1102-1106, 2007.

OTA, Miho *et al.* White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features: A diffusion tensor imaging study. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 69, n. 6, p. 360-368, 2015.

PAINE, David R.; SANDAGE, Steven J. Religious Involvement and Depression: The Mediating Effect of Relational Spirituality. **Journal of Religion and Health**, p. 1-15, 2016.

POWELL, H. W. R. *et al.* Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. **Neuroimage**, v. 22, n. 2, p. 740-747, 2004.

POWER, Brian D. *et al.* Neuroimaging in psychiatry: an update on neuroimaging in the clinical setting. **Australasian Psychiatry**. v. 10, p. 1-7, Dez., 2015.

ROSENBLOOM, Margaret; SULLIVAN, Edith V.; PFEFFERBAUM, Adolf. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. **Alcohol Research and Health**, v. 27, n. 2, p. 146-152, 2003.

SADOCK, Benjamin James; SADOCK, Virginia Alcott. **Compêndio de psiquiatria: Ciência do comportamento e Psiquiatria Clínica**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007

SECUNDA, Steven K. *et al.* Biochemistry and suicidal behavior in depressed patients. **Biological Psychiatry**, v. 21, n. 8, p. 756-767, 1986.

SILVA, Rafael Emidio da. **Correspondência histológica de parâmetros de imagens de tensores de difusão**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina.

SMITH, Stephen M. *et al.* Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. **Neuroimage**, v. 31, n. 4, p. 1487-1505, 2006.

SUOMINEN, Kirsi et al. Inadequate Treatment for Major Depression Both Before and After Attempted Suicide. **The American Journal Of Psychiatry**, v.155. p. 1778-1780, dez, 1998.

TAYLOR, Warren D. et al. Widespread white matter but focal gray matter alterations in depressed individuals with thoughts of death. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 62, p. 22-28, 2015.

TEIPEL, Stefan J. et al. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. **Brain**, v. 128, n. 11, p. 2626-2644, 2005.

TEIPEL, Stefan J. et al. Novel MRI techniques in the assessment of dementia. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 35, n. 1, p. 58-69, 2008.

TENG, Chei Tung; HUMES, E. de C.; DEMETRIO, Frederico Navas. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 149-159, 2005.

TREMBLAY, Lescia K. et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. **Archives of general psychiatry**, v. 62, n. 11, p. 1228-1236, 2005.

VAN DE VELDE, Sarah; BRACKE, Piet; LEVECQUE, Katia. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. **Social science & medicine**, v. 71, n. 2, p. 305-313, 2010.

VON DER HEIDE, Rebecca J. et al. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. **Brain**, v. 136, n. 6, p. 1692-1707, 2013.

WANG, Yanfang et al. White matter abnormalities in medication-naive adult patients with major depressive disorder: Tract-based spatial statistical analysis. **Neuroendocrinology Letters**, v. 35, n. 8, 2014.

WEIGHTMAN, Michael James; AIR, Tracy Michele; BAUNE, Bernhard Theodor. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 179, 2014.

WEISSMAN, Myrna et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. **The Journal Of American Medical Association**, p. 293-299. jul. 1996.

WELLS, Victoria E.; DEYKIN, Eva Y.; KLERMAN, Gerald L. Risk factors for depression in adolescence. **Psychiatric developments**, v. 3, n. 1, p. 83-108, 1984.

WU, Feng et al. Whiter matter abnormalities in medication-naive subjects with a single short-duration episode of major depressive disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 191, n. 1, p. 80-83, 2011.

ZAVASCHI, Maria Lucrécia Scherer. Associação entre depressão na vida adulta e trauma psicológico na infância. 2002.

ZHU, Xueling et al. Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. **Brain research**, v. 1369, p. 223-229, 2011.

ZIEGELSTEIN, Roy et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. **Archives of internal medicine**, Alexandria, p.1818-1823, jun. 2000.

ERROR: syntaxerror
OFFENDING COMMAND: --nostringval--

STACK:

/Title
()
/Subject
(D:20161124112843-02'00')
/ModDate
()
/Keywords
(PDFCreator Version 0.9.5)
/Creator
(D:20161124112843-02'00')
/CreationDate
(cep.d03)
/Author
-mark-