

*PAULA DATTI MARIUSSO*

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CORTICAIS E  
O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

*CAMPINAS*

*2007*

**PAULA DATTI MARIUSSO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES CORTICAIS E  
O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas para obtenção do título de Mestre em  
Fisiopatologia Médica, área de concentração Neurociências*

***Orientador: Prof. Dr. Li Li Min***

**CAMPINAS**

**2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M339a                      Mariusso, Paula Datti  
                                    Associação entre alterações corticais e o Transtorno Depressivo  
                                    Maior / Paula Datti Mariusso. Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientador: Li Li Min  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neuroimagem. 2. Depressão. 3. Imagem de ressonância  
magnética. I. Li, Li Min. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês: Association between cortical changes and major depressive disorder**

**Keywords:** • Neuroimage  
                  • Depression  
                  • Magnetic Resonance Imaging

**Titulação: Mestre em Fisiopatologia Médica**

**Área de concentração: Neurociências**

**Banca examinadora: Prof Dr Li Li Min**

**Prof Dr Paulo Dalgalarondo**

**Prof Dr Antonio Carlos dos Santos**

**Data da defesa: 26- 07 - 2007**

---

## Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

---

---

**Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Li Li Min**

---

---

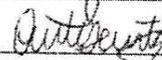
### Membros:

---

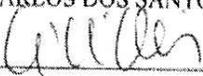
Professor (a) Doutor (a) PAULO DALGALARRONDO



Professor (a) Doutor (a) ANTONIO CARLOS DOS SANTOS



Professor (a) Doutor (a) LI LI MIN



Curso de pós-graduação Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 26/07/2007**

---

Esta Dissertação é resultado de um projeto de pesquisa financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo - FAPESP - por meio de bolsa de Mestrado no País correspondente ao processo 2005/53461-9.

*A Bernadete Datti, a mãe mais incrível.*

*A Wellington Mariusso, o marido mais presente.*

Deixo aqui o meu agradecimento à Fapesp que financiou a realização de um grande sonho e satisfiz um pouco da minha sede de conhecimento.

Obrigada, Dr. Li, meu orientador, pela sua permissão para que eu pudesse aprender com as adversidades sempre presentes em qualquer caminho trilhado.

Obrigada, Paula Fernandes e Bruno, pela disposição em trabalhar e enfrentar comigo os finais de semanas e as noites, deixando de lado as suas próprias vontades para ajudar os voluntários desse estudo.

Obrigada, amiga Gianna, por toda a sua paciência e disposição em me ajudar a entender as etapas que envolvem uma pesquisa e a construção de uma eterna amizade.

Obrigada, a vocês voluntários, que se dispuseram a viajar e doar um pouco do seu tempo para a ciência, principalmente àqueles que sofrem com esse transtorno que é a depressão. Deixo aqui registrado eternamente a gratidão de alguém que sente na pele como vocês a dificuldade de enfrentar a vida a cada dia.

Obrigada, meus queridos e amados pais, por tão bondosamente segurarem a minha mão e dizerem sempre: “Vai, você consegue! Eu te ajudo!”

Obrigada, Wellington, meu marido companheiro, por ser a rocha firme que me segura e me protege. O meu amor e carinho eternos para você, que acima de tudo nunca permitiu que eu desistisse de mim mesma.

Obrigada, meu Deus, por todas as lutas, por todas as vitórias e por todas as derrotas. E peço que continue me ajudando a entender que o que importa não é a chegada, mas a estrada que percorremos para chegar.

**“Sonhar mais um sonho impossível**

*lutar, quando é fácil ceder,  
vencer, o inimigo invencível,  
negar, quando a regra é vender.*

*Sofrer, a tortura implacável,  
romper, a incabível prisão,  
voar, no limite improvável,  
tocar o inacessível chão.*

**É minha lei, é minha questão,  
virar esse mundo, cravar esse chão.**

*Não me importa saber  
se é terrível demais,  
quantas guerras terei de vencer  
por um pouco de paz.*

*E amanhã, se esse chão que eu beijei  
for meu leito e perdão,  
vou saber que valeu  
delirar e morrer de paixão.*

*E assim, seja lá como for,  
vai ter fim a infinita aflição  
e o mundo vai ver uma flor  
brotar do impossível chão.”<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Sonho Impossível - J. Darion & M. Leigh - Versão Chico Buarque e Ruy Guerra/1972

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xiv</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xvi</i>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>Depressão</b> .....	19
<b>Estudos Anteriores</b> .....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	23
<b>Geral</b> .....	24
<b>Específico</b> .....	24
<b>METODOLOGIA</b> .....	25
<b>1- Recrutamento e Diagnóstico</b> .....	26
<b>1.1- Critérios de Inclusão</b> .....	26
<b>1.2- Critérios de Exclusão</b> .....	26
<b>1.3- Ambulatório de Psiquiatria Geral - HC - UNICAMP</b> .....	26
<b>1.4- Anúncio a População em Geral</b> .....	27
<b>1.5- Banco de Imagens do Laboratório de Neuroimagem (LNI)</b> .....	27
<b>1.6- Diagnóstico</b> .....	27
<b>1.7- Comitê de Ética e Termo de Consentimento</b> .....	28
<b>2- Aquisição e Processamento das MRI</b> .....	28
<b>2.1- Aquisição das Imagens de RM</b> .....	28
<b>2.2- Protocolo de VBM Optimized</b> .....	28
<b>2.3- ROI VBM (MarsBar)</b> .....	33

<b>3- Análise Estatística.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1- T-Student.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2- Correlação Simples.....</b>	<b>34</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>1- Caracterização dos Sujeitos.....</b>	<b>36</b>
<b>2- Análise Estatística.....</b>	<b>38</b>
<b>2.1- Comparação entre o Grupo Controle e o Grupo de Pacientes.....</b>	<b>38</b>
2.1.1- SPM2.....	38
2.1.2- MarsBar.....	40
<b>2.2- Correlação Simples: Inventário de Depressão de Beck.....</b>	<b>42</b>
2.2.1- SPM2.....	42
2.2.2- MarsBar.....	43
<b>2.3- Correlação Simples: Parte de Depressão da escala HAD (HAD-D).....</b>	<b>45</b>
2.3.1- SPM2.....	45
2.3.2- MarsBar.....	46
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>Aspectos Técnicos.....</b>	<b>51</b>
<b>Aspectos Biológicos.....</b>	<b>54</b>
<b>Neuroplasticidade.....</b>	<b>54</b>
<b>Diminuição do volume.....</b>	<b>55</b>
<b>Regiões atingidas.....</b>	<b>57</b>
<b>Estudos Futuros.....</b>	<b>58</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>60</b>

<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>69</b>
<b>Anexo 1-</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
<b>Anexo 2-</b> Inventário de Depressão de Beck.....	73
<b>Anexo 3-</b> Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.....	78
<b>Anexo 4-</b> Questionário para Exame de RM.....	82
<b>Anexo 5-</b> Ficha de Cadastro dos Voluntários.....	83
<b>Anexo 6-</b> Paracer do Comitê de Ética.....	85
<b>Anexo 7-</b> Clusters - Controles x Pacientes - Test-T.....	87
<b>Anexo 8-</b> ROIs - Correlação com Beck.....	91
<b>Anexo 9-</b> ROIs - Correlação com HAD-D.....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>TDM</b>	Transtorno Depressivo Maior
<b>VBM</b>	Volumetria baseada em <i>voxels</i>
<b>DSM-IV</b>	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais - 4ª edição
<b>CID-10</b>	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª Edição
<b>HAD</b>	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
<b>HAD-D</b>	Parte de Depressão da Escala HAD
<b>SPM2</b>	<i>Statistical Parametric Mapping, Version 2</i>
<b>VBM2</b>	Ferramenta para SPM2
<b>MarsBar</b>	<i>MARSeille Boîte À Région d'intérêt</i> – Ferramenta para SPM2
<b>ROI</b>	Região de Interesse
<b>EDM</b>	Episódio Depressivo Maior
<b>CSF</b>	<i>Cerebrospinal Fluid</i> (Líquido cefalorraqueano)
<b>GM</b>	<i>Gray Matter</i> (Substância Cinzenta)
<b>WM</b>	<i>White Matter</i> (Substância Branca)
<b>DICOM</b>	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
<b>FDR</b>	<i>False Discovery Rate</i>
<b>AAL</b>	<i>Anatomic Automatic Labeling</i>
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>MRI</b>	Imagem de Ressonância Magnética
<b>fMRI</b>	Imagem de Ressonância Magnética Funcional

	<i>Pág.</i>
<b>Tabela 1</b> Descrição dos grupos da pesquisa.....	36
<b>Tabela 2</b> Medicamentos utilizados pelas pacientes em algum momento do tratamento.....	37
<b>Tabela 3</b> Resultados significativos (P(UNC) SPM <0,05) da comparação dos grupos pelo TEST-T através do SPM2.....	39
<b>Tabela 4</b> Resultados significativos (P(UNC)<0,01) do TEST-T realizado pelo MARSBAR5.....	41
<b>Tabela 5</b> Resultados da correlação entre as alterações e o inventário de depressão de BECK calculada pelo SPM2.....	43
<b>Tabela 6</b> Resultados da correlação entre as alterações e o inventário de depressão de BECK calculada pelo MARSBAR.....	44
<b>Tabela 7</b> Resultados da correlação entre as alterações e a escala HAD-D calculada pelo SPM2.....	46
<b>Tabela 8</b> Resultados da correlação entre as alterações e a escala de HAD-D calculada pelo MARSBAR.....	49

		<i>Pág.</i>
<b>Figura 1</b>	Posicionamento da origem da imagem na comissura anterior (MRICRO).....	30
<b>Figura 2</b>	Extração e segmentação da imagem crua em substância cinzenta, branca e líquido.....	31
<b>Figura 3</b>	Processo de normalização da substância cinzenta através do template próprio.....	32
<b>Figura 4</b>	Processo de suavização da imagem ressegmentada.....	33
<b>Figura 5</b>	Resultado da comparação dos grupos através do TEST-T.....	38
<b>Figura 6</b>	Áreas de BRODMANN relacionadas aos ROIS que apresentaram diminuição significativa no grupo de pacientes através da análise pelo software MARSBAR5.....	40
<b>Figura 7</b>	Resultados da correlação entre as alterações e o inventário de depressão de BECK realizada pelo SPM2.....	42
<b>Figura 8</b>	Áreas de BRODMANN associadas aos ROIS que apresentaram correlação entre suas alterações e a pontuação do inventário de depressão de BECK.....	44
<b>Figura 9</b>	Resultados da correlação entre as alterações e a escala HAD-D calculada através do SPM2.....	45
<b>Figura 10</b>	Áreas de BRODMANN associadas aos ROIS que apresentaram correlação entre suas alterações e a pontuação da escala HAD-D.....	47
<b>Figura 11</b>	Áreas de BRODMANN que correspondem aos ROIS que apresentaram correlação entre as alterações e a escala HAD-D calculada pelo MARSBAR.....	48

***RESUMO***

**Introdução:** Estudos demonstram que transtornos psiquiátricos apresentam causas genéticas, biológicas e psicossociais. A atrofia de determinadas áreas do córtex cerebral é apontada como um dos fatores biológicos associados ao Transtorno Depressivo Maior (TDM).

**Objetivo:** Investigar e quantificar as possíveis alterações morfométricas encontradas no córtex de pessoas com TDM através do método de Morfometria Baseada em *Voxels* (VBM). Relacionar as alterações encontradas com a gravidade do transtorno.

**Método:** Estudamos 25 pacientes (média=34,9±8,34 anos) com TDM, diagnosticados pelos critérios de DSM-IV e CID-10, e 30 controles (média=32,2±9,25 anos) sem transtornos psiquiátricos. Utilizamos a escala HAD e o Inventário de Depressão de Beck como ferramentas diagnósticas auxiliares. Os sujeitos foram submetidos a exame de ressonância magnética (*Elscint Prestige 2T, Haifa Israel*) ponderados em T1, com *voxels* isotrópicos de 1mm e sem *gap*. As imagens foram processadas e analisadas pelos softwares SPM2, VBM2 e MarsBar5. O teste T-Student foi empregado para determinar diferenças no volume/concentração de substância cinzenta entre os grupos e Correlação Simples<sup>1</sup> para determinar a correlação entre a gravidade TDM e as alterações encontradas.

**Resultados:** Através da análise com o SPM2, foram observadas diminuições significativas distribuídas em todo o córtex dos pacientes com TDM que foram confirmadas e ampliadas pelo estudo de ROI VBM com MarsBar5. As áreas mais afetadas foram: pólo temporal superior direito (p=0,0005) e a parte média do giro do cíngulo tanto esquerdo quanto direito (p=0,0002). Os resultados apresentaram uma correlação negativa maior com a escala HAD<sup>2</sup> (giro temporal inferior esquerdo: p=0,0009, R=-0,64; giro fusiforme direito: p=0,0003; R=-0,68) do que com o inventário de Depressão de Beck (giro temporal inferior esquerdo: p=0,0048; R=-0,57).

**Conclusão:** As estruturas acometidas nesse estudo são responsáveis por funções que se encontram alteradas em portadores de TDM, isso sugere que a atrofia é um dos fatores biológicos que compõem a natureza multifatorial desse transtorno. A diminuição do volume/concentração de substância cinzenta apresenta uma correlação com a gravidade do TDM.

---

<sup>1</sup>Coefficiente de Correlação Linear de Person (R)

<sup>2</sup>Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

***ABSTRACT***

**Introduction:** Psychiatric disorders are known to have genetic, biological and psychosocial causes. The atrophy of specific areas in the brain cortex is presented as one of the multiple biological causes associated with Major Depressive Disorder.

**Objective:** To investigate and quantify possible morphometric changes in the brain cortex of subjects with Major Depressive Disorder using the Voxel-Based Morphometry method and correlate these changes with the disorder intensity.

**Methods:** We have studied 25 subjects (average =  $34,9 \pm 8,34$  year) with MDD, diagnosed using the DSM-IV and CID-10 criteria, and 30 control subjects (average =  $2,2 \pm 9,25$  years), without psychiatric disorders. The HAD<sup>1</sup> scale and the Beck Depression Inventory were used as auxiliary tools. The subjects were submitted to Magnetic Resonance Imaging (T1, Elscint Prestige 2T, Haifa Israel), with 1mm isotropic voxels and no gap. The images were then processed and analyzed using SPM2, VBM2 and MarsBar5 softwares. The T-Students test was used to find volume/concentration differences of gray matter among the groups and Simple Correlation<sup>2</sup> to find correlation between the intensity of the Disorder and the intensity of the alterations.

**Results:** The SPM2 analysis showed significative shrinking distributed among the cortex of the MDD subjects. This shrinking was confirmed by the ROI VBM analysis provided by MasBar5. The areas that were affected the most were: right superior temporal pole ( $p=0.0005$ ) and bilateral middle part of cingulum ( $p=0.0002$ ). The results present a bigger negative correlation with HAD scale (left temporal inferior gyrus:  $p=0.0009$ ,  $R=-0.64$ ; right fusiform gyrus:  $p=0.0003$ ;  $R=-0.68$ ) than Beck Depression Inventory (left temporal inferior gyrus:  $p=0.0048$ ;  $R=-0.57$ )

**Conclusion:** The structures that have a decreased volume in this work are responsible for changed functions in MDD patients, this shows that the atrophy is one of many biological factors in this multi factorial disease. The decreased of gray matter volume is correlated with gravity of DDM.

---

<sup>1</sup>Hospital Anxiety and Depression Scale

<sup>2</sup>Pearson Linear Correlation Coefficient (R)

# ***INTRODUÇÃO***

## **Depressão**

A sociedade moderna tem vivido sob profundo estresse emocional, o que comumente causa desordens psicossociais que podem evoluir para transtornos psiquiátricos, sendo a mais comum e debilitante delas, a depressão.

A depressão é um transtorno de humor ou afeto, caracterizado por sentimento de tristeza profunda, associado com sintomas fisiológicos e cognitivos que trazem prejuízos à saúde ocupacional e social da pessoa (International statistical classification of diseases and related health problems, 1992). O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é apenas um dos muitos tipos de depressão existentes, e é definido pela presença de pelo menos um episódio depressivo maior (EDM) por um período mínimo de duas semanas, sem história prévia de episódios maníacos e/ou hipomaníacos (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2000).

Os EDM são compostos pelos seguintes sintomas principais: humor deprimido; perda de interesse ou prazer; alterações de apetite e peso; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga; sentimento de inutilidade ou culpa excessiva; perda de concentração e indecisão; pensamentos de morte recorrentes, ideação e tentativas suicidas (DSM-IV, 2000). Os EDM podem ser classificados segundo a sua gravidade. A CID-10 (1992) diz que a presença de três dos sintomas citados acima caracteriza um EDM leve, a presença de quatro a seis sintomas caracteriza um EDM moderado e a presença da maioria dos sintomas de forma exacerbada, caracteriza um EDM grave ou severo.

A prevalência do TDM sofre variação de acordo com o sexo, sendo duas vezes mais comum em mulheres. Estudos sobre TDM baseados em amostras comunitárias descrevem que mulheres têm de 10 a 25% de chance de desenvolver TDM ao longo de suas vidas e os homens 5 a 12% (DSM-IV, 2000). De forma pontual esses mesmos estudos mostram uma prevalência do TDM de 5 a 9% para as mulheres e 2 a 3% para os homens, sendo que, destes, 15% chegam ao suicídio quando o transtorno é severo (DSM-IV, 2000). A faixa etária mais atingida, tanto em homens como em mulheres, é a adulta que vai de 25 a 44 anos e a de menor incidência é em pessoas acima de 65 anos. C (DSM-IV, 2000).

Adolescentes revelam a influência do sexo na prevalência, mas crianças pré-púberes não apresentam. Harrington et al. (1990)<sup>3</sup> fez um estudo longitudinal indicando que sujeitos que apresentam TDM na infância ou adolescência tem uma chance aumentada de entrar na vida adulta com essa psicopatologia.

O TDM apresenta um caráter familiar, pois parentes de primeiro grau de pacientes com TDM apresentam 1,5 a 3 vezes mais chance de desenvolvê-lo do que a população em geral (DSM-IV, 2000). Apesar desse indício as causas do desenvolvimento do TDM ainda não são bem estabelecidas devido a sua natureza multifatorial, composta por fatores psicossociais, genéticos e biológicos.

A grande diversidade dos sintomas do TDM pode causar alguma confusão no seu correto diagnóstico. Um Transtorno de Humor devido a uma Condição Médica pode ser confundido com o TDM, e é complicado diferenciar quando a Condição Médica é primária ou secundária ao estado alterado de humor. Sabe-se que 20 a 25% dos indivíduos com certas Condições Médicas (diabetes, infarto do miocárdio, AVC<sup>4</sup>, carcinomas, portadores de HIV, etc.) desenvolvem TDM durante o curso de sua patologia (DSM-IV, 2000).

O TDM também pode ocorrer concomitantemente a outros transtornos como Transtornos Relacionados a Substâncias, Transtorno de Pânico, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Anorexia Nervosa e Transtorno de Personalidade *Borderline*. Cerca de 10 a 20% dos pacientes com TDM sofriam de Transtorno Distímico anteriormente (DSM-IV, 2000). Por todas essas razões torna-se complicado isolar, em sujeitos com esses perfis, as alterações psicofisiológicas decorrentes exclusivamente do TDM.

## **Estudos Anteriores**

As primeiras tentativas para correlacionar patologias psiquiátricas com alterações cerebrais foram bastante frustrantes. Os transtornos mentais são bastante dinâmicos e para conclusões adequadas é necessário o estudo *in vivo*. As técnicas mais

---

<sup>3</sup>Harrington et al. (1990) *apud* Rosso et al. *Amygdala and Hippocampus Volumes in Pediatric Major Depression*. **BIOL PSYCHIATRY**, 2005.

<sup>4</sup>Acidente vascular cerebral

remotas eram todas invasivas, limitando muito o seu uso, pois traziam prejuízo e risco a saúde dos pacientes

Os primeiros resultados nessa linha de pesquisa foram gerados por estudos *post mortem* através de análises histopatológicas e citoarquitetônicas. Stockmeier et al. (2004) utilizou em seu estudo o hipocampo direito de homens adultos portadores de TDM e relatou que as células piramidais presentes nesse tecido apresentavam várias alterações morfológicas. Ele também encontrou aumento no número de células da glia e neurônios por área de observação, levando a idéia de diminuição do volume dessa estrutura.

Com o advento da Neuroimagem surgiu a oportunidade de estudar alterações fisiopatológicas *in vivo*. Os primeiros esforços se concentraram em observar os resultados adquiridos por estudos funcionais e relacioná-los com os estudos *post mortem*. A presença de correlação entre esse dois tipos de estudos levou os pesquisadores dessa área a levantarem a hipótese de que as alterações ocorridas nos tecidos afetados pelas psicopatologias não se limitavam apenas ao campo microscópico, mas se estendiam de tal forma a evidenciar alterações que pudessem ser detectadas macroscopicamente (Drevets, 2000).

Os primeiros estudos com Neuroimagem realizados com fins estruturais utilizavam técnicas que envolviam segmentação manual, ou seja, a delimitação da área de uma estrutura escolhida pelo pesquisador em todos os cortes adquiridos através dos exames realizados nos pacientes. Essa técnica é bastante demorada e utiliza o homem como ferramenta para a sua execução. Estudos como o de Inagaki et al. (2004) analisaram o hipocampo de mulheres que desenvolveram o TDM logo após receberem o diagnóstico de Câncer de Mama. Eles não encontraram nenhuma alteração hipocampal nessas pacientes, quando comparadas a um grupo controle composto por mulheres que também sofreram com o Câncer de Mama, mas não desenvolveram o TDM (Inagaki et al., 2004). Outro estudo, utilizando também segmentação manual, analisou um grupo de mulheres jovens com TDM, mas outra condição médica significativa, e encontraram uma diminuição bilateral nos hipocampus dessas pacientes, assim como um aumento bilateral das amígdalas, quando comparadas a um grupo controle (Lange e Irle, 2004).

O'Brien et al. (2004) analisou o hipocampo de homens idosos com TDM também através da segmentação manual e encontrou uma diminuição de volume apenas no hipocampo direito desses pacientes.

A grande divergência de estudos nessa área levou (Videbech e Ravnkilde, 2004), realizar uma meta-análise utilizando uma amostra bastante expressiva e heterogênea, composta por pacientes com depressão unipolar e bipolar, com história de um ou mais episódios depressivos. A conclusão deles foram que apenas pacientes portadores de depressão unipolar com episódios recorrentes apresentavam diminuição hipocampal significativa.

Mas recentemente surgiu nesse campo de pesquisa a técnica para analisar volumes conhecida como VBM (Morfometria Baseada em Voxels). Essa técnica, diferente da segmentação manual, permite uma análise global do cérebro, sem a necessidade de se escolher previamente a estrutura a ser analisada. O estudo de Taki et al. (2005) foi realizado em homens idosos portadores de TDM, e ao contrário dos outros estudos, não encontrou nenhuma alteração hipocampal, mas sim alterações na parte medial do lobo frontal e no giro pré-central direito. Outros estudos utilizando VBM para análise cerebral de pessoas portadoras de transtornos mentais têm sido realizados, mas a sua maioria envolve o Transtorno Afetivo Bipolar, o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e a Esquizofrenia e quase nenhuma analisa o TDM e nenhum, até o momento, tentou correlacionar a gravidade da doença com as alterações encontradas.

Essas considerações nos levam a crer que pacientes com TDM realmente apresentam diminuição no volume/concentração de substância cinzenta de estruturas cerebrais e, portanto mais estudos que investiguem o cérebro como um todo sejam realizados. Estudos como a meta-análise de Videbech et al. (2004) também sugerem que tanto o tempo quanto a gravidade do transtorno tenham uma correlação com as alterações encontradas nos estudos, sendo muito importante que esta seja investigada.

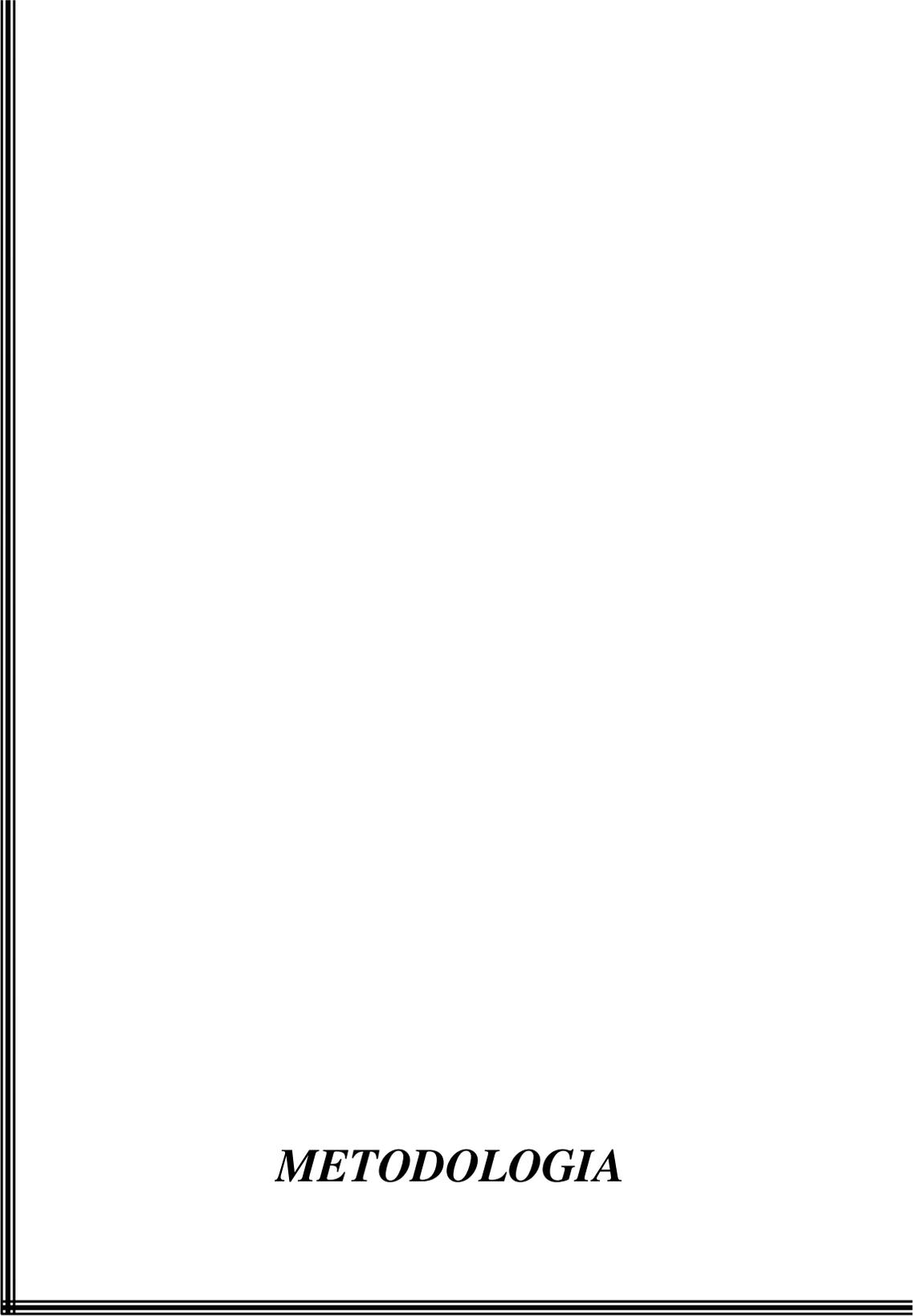
## ***OBJETIVOS***

## **Geral**

Detectar alterações estruturais no cérebro de pessoas com quadro de TDM através da comparação com um grupo controle.

## **Específico**

Relacionar as lesões, quando encontradas, com a gravidade da depressão.



## ***METODOLOGIA***

## **1- Recrutamento e Diagnóstico**

### **1.1- Critérios de Inclusão**

Faixa etária adulta (18 a 50 anos). Para o Grupo de Pacientes, portadores de TDM e para o grupo controle, sujeitos saudáveis. Em princípio pensando em desenvolver o projeto trabalhando com ambos os sexos, mas devido à baixa disponibilidade de pacientes com TDM do sexo masculino (vide página 15) optamos por manter em nossa amostra apenas pessoas do sexo feminino.

### **1.2- Critérios de Exclusão**

Foram excluídas da pesquisa todas as voluntárias com condições médicas relevantes (diabetes, AVC, presença de HIV, carcinomas, infarto do miocárdio, etc.) e algum impedimento para a realização do exame de RM (clipes cirúrgicos, marca-passo, próteses, gravidez, etc.). Também foram retiradas da pesquisa pacientes com outros transtornos psiquiátricos concomitantes com o TDM.

### **1.3- Ambulatório de Psiquiatria Geral - HC - UNICAMP**

Nossa primeira tentativa para compor o Grupo de Pacientes foi recrutar voluntárias que faziam acompanhamento no Ambulatório de Psiquiatria Geral do Hospital das Clínicas da Unicamp. A seleção foi realizada por um médico psiquiatra integrante da equipe do ambulatório que colaborou conosco durante toda a pesquisa. Infelizmente a demanda de pacientes foi muito baixa por causa dos critérios de exclusão rigorosos e pelo ambulatório ser de um Hospital Escola, que concentra o atendimento a pacientes provindos de outros ambulatórios do hospital e apresentarem, portanto, comorbidades.

#### **1.4- Anúncio a População em Geral**

Nossa segunda estratégia contou com um anúncio voltado à população em geral de uma cidade do interior paulista (Capivari<sup>5</sup>). As mulheres que responderam a esse anúncio passaram por um processo de triagem contou com uma consulta realizada por uma psicóloga, que pode fazer/confirmar o diagnóstico clínico dessas voluntárias.

Através desse anúncio também conseguimos voluntárias para compor o Grupo Controle da nossa pesquisa.

#### **1.5- Banco de Imagens do Laboratório de Neuroimagem (LNI)**

Utilizamos-nos de imagens existentes no banco de controles do LNI de pessoas sem diagnóstico de TDM para completar o  $n$  do nosso Grupo Controle. O número dessas imagens utilizadas é de 16.

#### **1.6- Diagnóstico**

O diagnóstico do TDM foi feito de maneira clínica seguindo os critérios do DSM-IV (2000) e CID-10 (1992) por um psiquiatra e/ou uma psicóloga que colaboraram com a nossa pesquisa. Utilizamos como instrumentos diagnósticos auxiliares escalas de auto-avaliação como Inventário de Depressão de Beck (Beck e Steer (1984), 21 questões, 0 a 63 pontos, Anexo 2) e a parte relacionada à Depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Botega et al. (1995), 7 questões, 0 a 21 pontos, Anexo 3). A pontuação atingida pelas voluntárias nessas escalas juntamente com o diagnóstico clínico determinou de qual grupo do estudo elas fariam parte. Sujeitos com pontuação igual ou menor a 12 para o Inventário de Beck e igual ou menor a 6 para a parte de Depressão da Escala HAD foram admitidas como controles.

---

<sup>5</sup>Cidade do interior de São Paulo distante de Campinas 60km, com uma população aproximada de 46500 habitantes. Dados: [www.capivari.sp.gov.br](http://www.capivari.sp.gov.br) - Jul/2007

## **1.7- Comitê de Ética e Termo de Consentimento**

O Projeto de Pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da FCM - UNICAMP (Projeto N° 266/2005, aprovado em 28/06/2005, Anexo 6), juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Todos os participantes leram e assinaram o termo e um questionário (Anexo 4) para confirmar a ausência de risco para a realização do exame de RM.

## **2- Aquisição e Processamento das MRI**

### **2.1- Aquisição das Imagens de RM**

Todas as imagens foram adquiridas em um scanner *Elscint Prestige 2T, Haifa Israel* segundo o protocolo estabelecido pela equipe do Laboratório de Neuroimagem da FCM - Unicamp (Bonilha et al., 2003). A seqüência volumétrica foi adquirida no plano sagital, ponderada em T1, com *voxels* isotrópicos (1x1x1mm) e sem *gap*. O tempo de cada exame durou cerca de 15 minutos.

### **2.2- Protocolo de VBM Optimized**

O processamento das imagens seguiu o protocolo *VBM Optimized* (Good et al., 2001). Os *softwares* utilizados no processamento e análises estatísticas foram MRICro (Rorden, 2007), MATLAB 7.1, SPM2, VBM2 (Gaser, 2007) e MarsBar5.

#### **2.2.1- Template próprio**

O *template* dentro do protocolo *VBM Optimized* é fundamental tanto para as etapas de segmentação, quanto de normalização das imagens. É nele que serão enquadradas todas as imagens adquiridas para o estudo para que possam ser comparadas. Também é baseado nele que acontece a segmentação da Substância Cinzenta (GM),

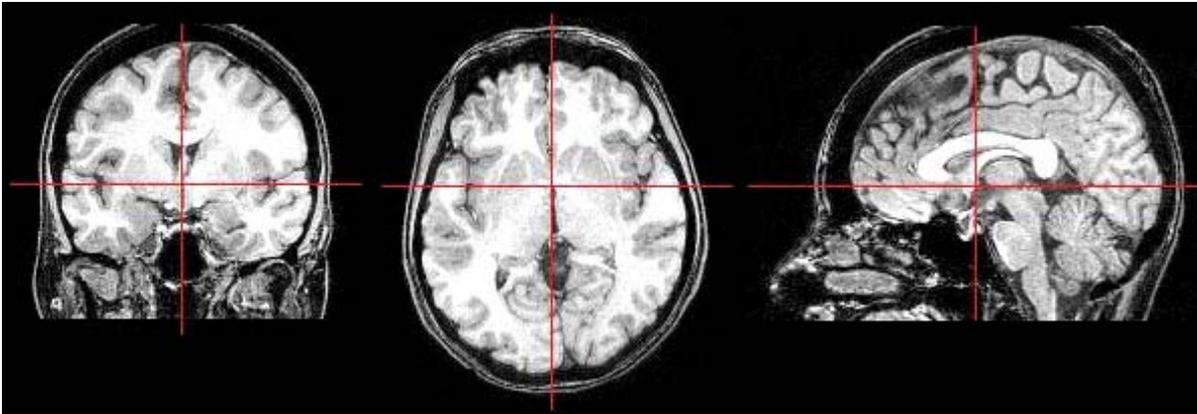
Branca (WM) e Líquor (CSF). Portanto ele é uma peça fundamental para os bons resultados das análises realizadas.

Optamos dessa forma por criar o nosso próprio *template*, que carrega as características anatômicas da nossa população. Ainda outro fator importante é que todas as imagens que foram selecionadas para compor o nosso *template* foram adquiridas no mesmo equipamento em que realizamos os exames do nosso estudo.

O *template* foi criado a partir da rotina *cg\_create\_template* pertencente à ferramenta auxiliar VBM2 criada por (Gaser, 2007), que contém também as rotinas para o processamento do VBM *Optimized*. O nosso *template* foi composto por 140 sujeitos saudáveis do banco de imagens do LNI, sendo 70 mulheres ( $33,3 \pm 10,1$  anos) e 70 homens ( $33,1 \pm 10,9$  anos). Esse processo resulta em 4 imagens, sendo uma o resultado da soma de todas as imagens inteiras (T1), uma da soma da parte da substância cinzenta segmentada (*Gray*), outra da substância branca (*White*) e a última do líquido (CSF).

### 2.2.2- Pré-processamento

O pré-processamento das imagens é realizado utilizando o *software* MRICro (Rorden, 2007). O primeiro passo é transformar as imagens do formato DICOM (nativo do equipamento de RM) para o formato *Analyze*®, pois o SPM2 só trabalha com esse formato de imagem. Feito isso, reorientamos a imagem no plano ortogonal informando que ela foi adquirida no plano sagital no sentido esquerda-direita. Tiramos o excesso das imagens e localizamos a sua origem na Comissura Anterior para que todas as imagens possam ser normalizadas de forma igual.



**Figura 1-** Posicionamento da origem da imagem na Comissura Anterior (MRIcro).

### 2.2.3- VBM Optimized

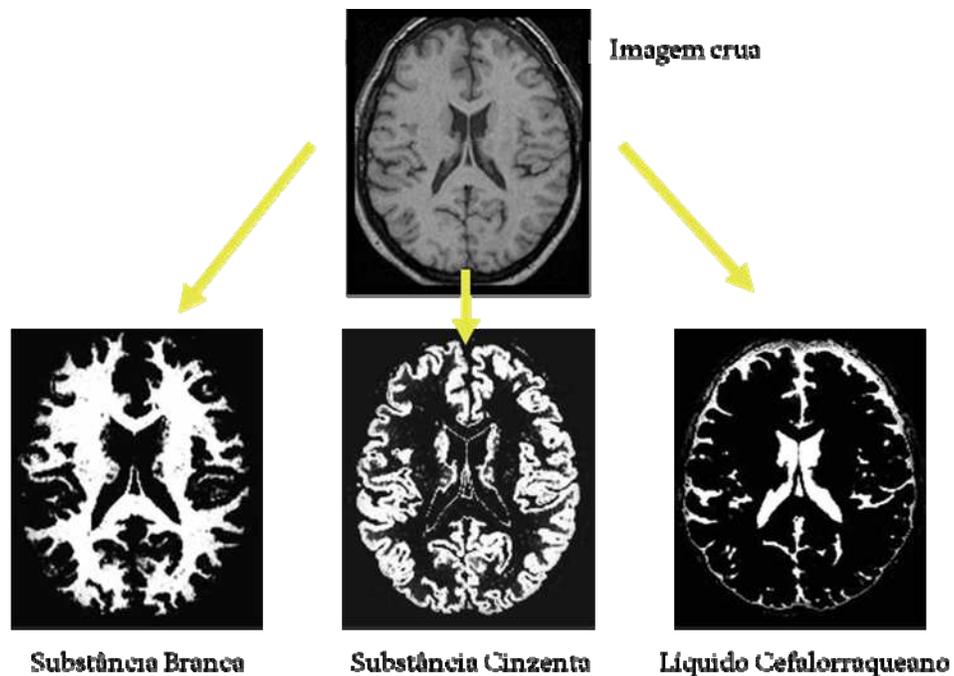
Utilizando as rotinas do SPM2 e VBM2 realizamos o restante do processamento das imagens já no formato *Analyze*® preparando-as para a análise estatística.

Após o pré-processamento todas as imagens passaram pelo procedimento de *BIAS Correction* (SPM2) que tem como objetivo corrigir pequenas imperfeições nas imagens adquiridas para que o restante da análise seja melhor.

A maior parte do processamento é feita de forma automática pela rotina *cg\_vbm\_optimized* do pacote VBM2. Essa rotina é composta pelos seguintes passos:

#### 2.2.3.1- Segmentação e Extração I

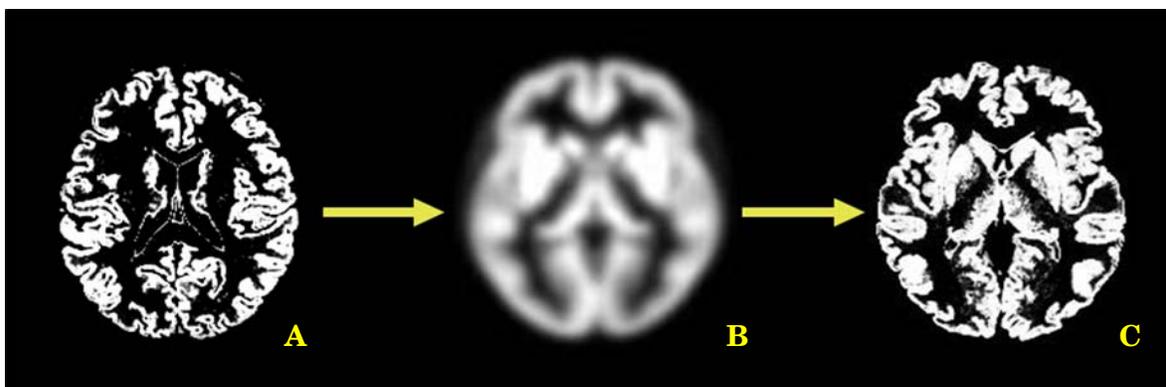
Utilizando o *template* criado por nós, esse procedimento começa retirando a calota craniana e o seio venoso, assim como qualquer outro *voxel* que não pertença às estruturas cerebrais. Em seguida ele separa a GM, da WM e do CSF, resultando em imagens compostas apenas pela GM e outras pela WM extraídas da imagem original T1.



**Figura 2-** Extração e Segmentação da Imagem Crua em Substância Cinzenta, Branca e Líquor.

#### 2.2.3.2- Normalização

As imagens obtidas através da etapa anterior são normalizadas através dos *templates* de substância cinzenta e branca, respectivamente. A normalização desse modo torna-se mais confiável do que as aplicadas no cérebro inteiro. Apesar disso, como os mapas probabilísticos utilizam o cérebro todo, os parâmetros dessa normalização são aplicados na imagem T1 original para melhorar a eficiência desse processo.



A) Substância cinzenta após segmentação; B) Template de substância cinzenta; C) Substância cinzenta normalizada.

**Figura 3-** Processo de Normalização da Substância Cinzenta através do *template* próprio.

#### 2.2.3.3- Segmentação e Extração II

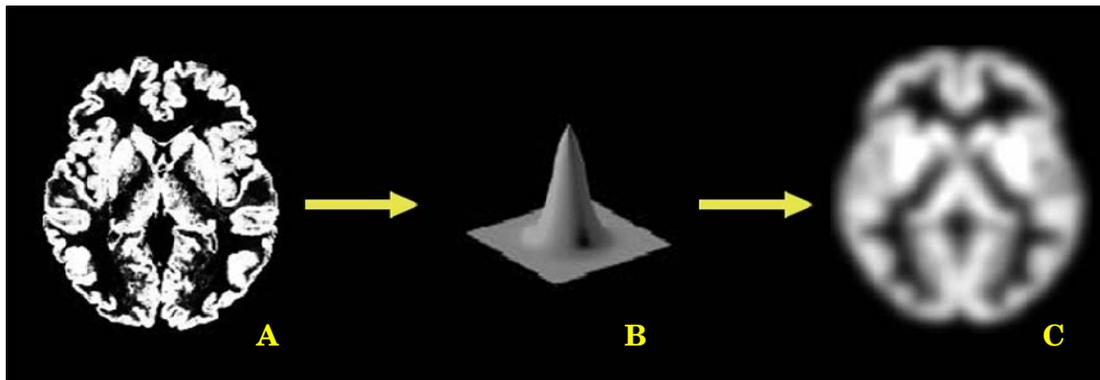
A imagem T1 original normalizada passa por um novo processo de segmentação extração para a retirada de qualquer *voxel* restante que não faça parte das substâncias em questão, resultando numa maior definição dos tecidos estudados.

#### 2.2.3.4- Modulação

Durante o processo de normalização algumas estruturas cerebrais acabam sendo aumentadas enquanto outras diminuídas e, portanto, a comparação do volume dessas estruturas fica prejudicada. Para resolver esse problema, foi incorporado nesse protocolo o passo de modulação que consiste na aplicação de variáveis Jacobianas, adquiridas durante o processo de normalização, nos *voxels* das estruturas para preservar o seu volume. As análises realizadas sem essa etapa comparam apenas a concentração de substância cinzenta das regiões cerebrais.

#### 2.2.3.5- Suavização

Esse procedimento não está incorporado na rotina `cg_vbm_optimized` e precisa ser realizado manualmente. Seu objetivo é fazer com que a distribuição dos dados da imagem fique mais próxima de uma gaussiana. Utilizamos um raio de 10mm para esse procedimento.



A) Substância cinzenta ressegimentada; B) Exemplo de Gaussiana; C) Substância Cinzenta Suavizada.

**Figura 4-** Processo de Suavização da imagem ressegimentada.

### 2.3- ROI VBM (MarsBar)

A técnica de ROI VBM tem uma sensibilidade e capacidade de detecção maior, pois analisa uma região de interesse de cada vez, sendo utilizado para encontrar alterações sutis na concentração de substância cinzenta (Brett et al., 2002).

Para delimitar as regiões de interesse utilizamos a *AAL ROI Library* disponível na internet, que possui 116 regiões pré-definidas e validadas. O permite a extração do valor médio da intensidade do sinal de cada ROI para cada paciente, e são esses valores que foram utilizados para o cálculo do Coeficiente de Correlação Linear de Pearson (R).

### **3- Análise Estatística**

#### **3.1- T-Student**

Utilizamos o teste T-Student para comparar os dois grupos da pesquisa: Grupo Controle e Grupo de Pacientes. O resultado desse teste nos informa se há diferenças significativas entre os dados dos dois grupos.

Esse teste foi realizado pelo próprio SPM2, comparando todo o cérebro, *voxel a voxel*, para detectar diferenças na intensidade do sinal das imagens formadas por cada um dos grupos.

#### **3.2- Correlação Simples**

A correlação é um estudo estatístico que avalia a influência de uma variável sobre os dados amostrais. As nossas variáveis de interesse foram as pontuações das escalas psiquiátricas respondidas pelas pacientes. Elas foram analisadas separadamente, sendo a primeira a pontuação do Inventário de Depressão de Beck e a segunda, a pontuação da parte de Depressão da escala HAD.

Em primeiro momento essa correlação foi avaliada pelo próprio SPM2, mas por possuir um poder fraco para detectar correlações de alterações sutis utilizamos a análise através de ROI VBM realizada pelo MarsBar5.

##### **3.2.1- Coeficiente de Correlação Linear de Pearson(R)**

O Coeficiente de Correlação de Pearson também conhecido como R mede a correlação entre duas variáveis medidas em um mesmo objeto amostral e seu valor varia entre 1 e -1, sendo 1 uma correlação perfeita positiva e -1 uma correlação perfeita negativa. No nosso caso, medimos a correlação entre a pontuação da escala psiquiátrica de escolha e a média da intensidade do sinal do ROI escolhido.

O cálculo do R em nosso estudo foi realizado pela função CORREL presente nas planilhas do OpenOfficeBr.Calc. Através dos graus de liberdade e do intervalo de confiança da amostra obtemos o que chamamos de R crítico, que representa o valor mínimo de R para q ele seja considerado significativo, ou seja, indicativo da presença de uma correlação entre as variáveis.

## ***RESULTADOS***

## 1- Caracterização dos Sujeitos

O nosso estudo foi dividido em dois grupos, um Grupo de Pacientes composto por 25 mulheres adultas e outro Grupo Controle composto por 30 mulheres adultas. Controlamos algumas variáveis interessantes para esse estudo e outros posteriores. Infelizmente não foi controlada a lateralidade para escrita de nenhuma das voluntárias. Maiores detalhes de cada grupo podem ser vistos na Tabela 1.

**Tabela 1-** Descrição dos Grupos da Pesquisa.

Dados	Pacientes	Controles
N	25	30
Idade média	34,9±8,34 anos	32,3±9,25 anos
Idade mínima	21 anos	18 anos
Idade máxima	48 anos	49 anos
Escolaridade	11,4±3,2 anos	12,9±4,5 anos
Beck	25,1±10,9 pontos	5,6±2,9 pontos
HAD-D	10,7±5,1 pontos	3,4±1,8 pontos
Tempo de TDM	3,3±2,6 anos	-
Tempo de Tratamento do TDM	1,5±1,7 anos	-

Como dito anteriormente na página 24, o Grupo Controle foi composto de 14 voluntárias recrutadas exclusivamente para este estudo, e mais 16 mulheres do Banco de Imagens do LNI. Estas 16 participantes não responderam o Inventário de Depressão de Beck, nem a Escala HAD-D, porém confrontamos essas imagens com as 14 adquiridas por nós através de um test-T de Student, com uma significância de 0,001, e não encontramos nenhuma diferença significativa dentro desse grupo.

Das 25 pacientes que participaram do nosso estudo, 8 foram diagnosticadas durante a triagem para o estudo e nunca tinham feito tratamento ou utilizado psicofármacos. Os medicamentos que o restante da amostra utilizava ou tinha utilizado

em algum momento podem ser vistos na Tabela 2. O tempo médio de TDM nas pacientes foi de  $3,3\pm 2,6$  anos e o de tratamento de  $1,5\pm 1,7$  anos. Dezesete pacientes fizeram tratamento em algum momento do TDM, sendo que 14 delas faziam ou tinham feito psicoterapia em algum momento.

**Tabela 2-** Medicamentos utilizados pelas pacientes em algum momento do tratamento.

<b>Família</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Pacientes</b>
<b>Nenhuma</b>	<b>Nenhum</b>	<b>8</b>
Benzodiazepínicos	Diazepam	3
	Cloxazolam	1
	Alprazolam	3
	Clonazepam	2
	Clordiazepóxido	1
	Bromazepam	2
Tricíclicos	Amitriptilina	5
	Nortriptilina	1
	Imipramina	1
IRNSS <sup>6</sup>	Venlafaxina	3
IRSS <sup>7</sup>	Fluoxetina	7
	Sertralina	3
	Paroxetina	1
	Citalopram	1

<sup>6</sup>Inibidores Não-Seletivos de Recaptação de Serotonina

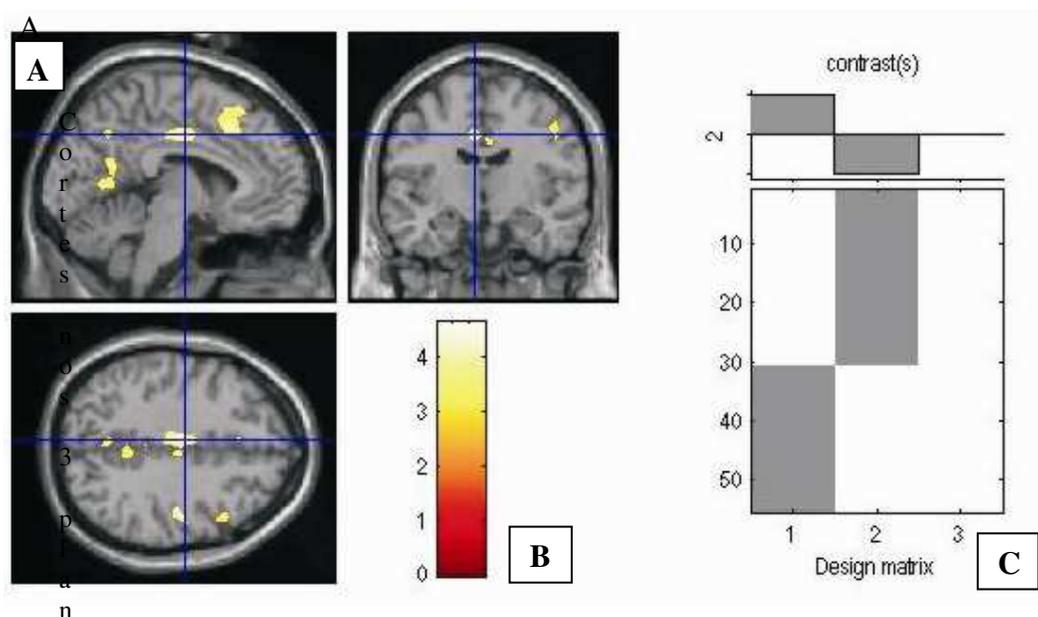
<sup>7</sup>Inibidores Seletivos de Recaptação de Sertonina

## 2- Análise Estatística

### 2.1- Comparação entre o Grupo Controle e o Grupo de Pacientes

#### 2.1.1- SPM2

Os primeiros testes foram realizados através da estatística T-Student, comparando os dois grupos Controles x Pacientes. Encontramos resultados significativos que apresentaram *clusters* com mais de 590 *voxels* e com  $p < 0,001$ , que podem ser vistos na Figura 5 e Tabela 3, abaixo.



os para mostrar os *clusters* significativos. O ponto marcado é o que obteve maior significância. B) Escala de cores usadas para pintar os *clusters* com os valores de T. C) Tabela de contrastes formada para delinear o estudo.

**Figura 5-** Resultado da Comparação dos Grupos através do test-T.

Os *clusters* considerados significativos nesse estudo foram transformados em ROIs e analisados pela técnica de ROI VBM através MarsBar para confirmar os resultados do SPM. O p corrigido por Bonferroni desse estudo pode ser visto na última coluna da Tabela 3. Maiores detalhes sobre essa análise podem ser encontrados no Anexo 7.

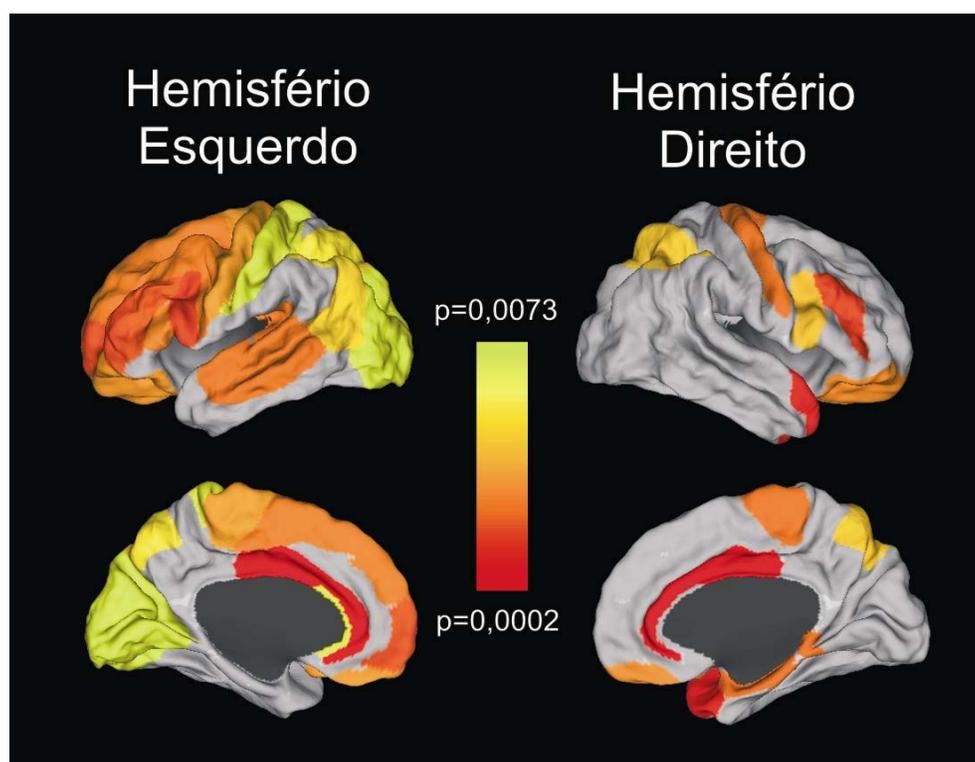
**Tabela 3-** Resultados significativos (p(unc) SPM <0,05) da comparação dos Grupos pelo test-T através do SPM2.

<b>Cluster (voxels)</b>	<b>Talairach (x, y, z)</b>			<b>p(unc) SPM</b>	<b>Região</b>	<b>P(cor) Marsbar</b>
1343	-5	-10	-39	0,004	Cíngulo (E/D)	0,000025
	-6	-18	-40			
	5	-14	35			
936	-41	3	-25	0,014	Giro temporal médio (E)	0,000047
889	8	-47	46	0,016	Pré-cúneus (D);	0,000146
	4	-48	38		Cíngulo (E/D)	
	-1	-36	39			
1119	-49	11	4	0,008	Giro frontal inferior (E)	0,000006
	-50	9	16			
	-45	19	-3			
3584	-8	-62	7	< 0,00001	Giro lingual (E); Cúneus	0,000010
	2	-78	26		(D);	
	6	-68	27		Pré-Cúneus (D)	
593	-50	-53	-20	0,043	Giro temporal inferior (E);	0,000089
	-44	-40	-23		Giro Fusiforme (E)	
768	44	-17	40	0,024	Giro pós-central (D)	0,000800
1260	-5	20	44	0,005	Cíngulo (E);	0,000405
	-1	35	53		Giro frontal médio (E);	
	-6	28	58		Giro frontal superior (E)	
705	37	24	43	0,029	Giro frontal médio (D)	0,000212
	42	16	35			
	49	15	44			
1187	33	15	-7	0,007	Giro frontal inferior (E)	0,002068
	27	10	-2			

\*P(cor) MarsBar: p corrigido através da técnica de Bonferroni para falso-positivo.

### 2.1.2- MarsBar

Mesmo obtendo resultados significativos com o SPM2 e o MarsBar analisando os *clusters* significativos como ROIs, resolvemos submeter os nossos dados a uma análise utilizando dessa vez os 116 ROIs pré-definidos na *AAL ROI Library*, investigando de maneira mais precisa e apurada todo o cérebro, e não apenas as regiões captadas pelo SPM2. Com a maior precisão do ROI VBM conseguimos detectar alterações mais sutis ao longo de todo o córtex. Segue abaixo a Figura 6 e a Tabela 4 que apresentam os resultados desse estudo.



Escala de cores segundo a significância de p. Imagem gerada pelo software Caret: [www.brainmap.wustl.edu/caret/](http://www.brainmap.wustl.edu/caret/) (Van, 2001).

**Figura 6-** Áreas de Brodmann relacionadas aos ROIs que apresentaram diminuição significativa no grupo de pacientes através da análise pelo software MarsBar5.

**Tabela 4-** Resultados significativos ( $p(\text{unc}) < 0,01$ ) do test-T realizado pelo MarsBar5.

<b>Localização</b>	<b>AAL ROI Library</b>	<b>P(unc)</b>	<b>P(cor)</b>
Lobo Frontal	Frontal_Inf_Oper_L	0,0011	0,1276
	Frontal_Inf_Oper_R	0,0042	0,4872
	Frontal_Inf_Orb_L	0,0030	0,3480
	Frontal_Inf_Obr_R	0,0026	0,3016
	Frontal_Inf_Tri_L	0,0025	0,2900
	Frontal_Mid_L	0,0015	0,1740
	Frontal_Mid_R	0,0011	0,1276
	Frontal_Mid_Orb_L	0,0013	0,1508
	Frontal_Sup_Medial_L	0,0023	0,2668
	Precentral_L	0,0032	0,3712
	Precentral_R	0,0020	0,2320
Lobo Temporal	Temporal_Pole_Mid_R	0,0019	0,2204
	Temporal_Sup_L	0,0021	0,2436
	Temporal_Pole_Sup_R	0,0005	0,0580*
	Amygdala_R	0,0085	0,9860
	Hippocampus_L	0,0336	3,8976*
	Hippocampus_R	0,0283	3,2828
Lobo Parietal	Postcentral_L	0,0072	0,8352
	Parietal_Inf_L	0,0048	0,5568
	Precuneus_L	0,0055	0,6380
	Precuneus_R	0,0045	0,5220
Lobo Occipital	Occipital_Mid_L	0,0073	0,8468
Córtex Cingulado	Cingulum_Mid_L	0,0002	0,0232
	Cingulum_Mid_R	0,0002	0,0232
Núcleos da Base	Caudate_L	0,0066	0,7656
	Putamen_L	0,0032	0,3712
	Putamen_R	0,0013	0,1508

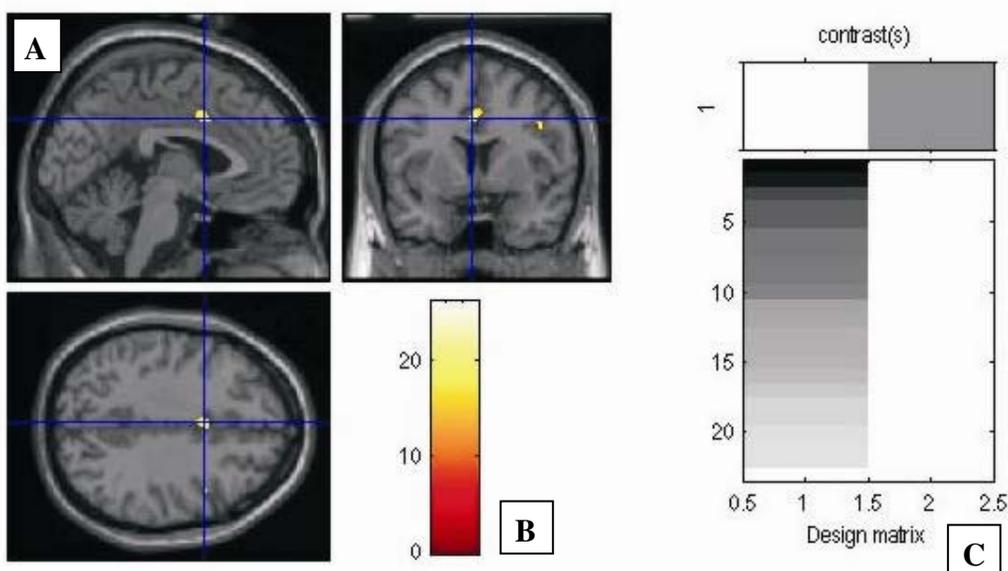
\*P(cor): correção realizada através da técnica de Bonferroni para falso-positivo. ROIs em azul são os que apresentam alterações significativas pelo p(cor). ROIs em vermelho têm a sua tolerância significativa aumentada pois trata-se de uma área beneficiada pelos estudos anteriores.

## 2.2- Correlação Simples: Inventário de Depressão de Beck

### 2.2.1- SPM2

Desse estudo participaram 23 pacientes ( $35,5 \pm 8,33$  anos) que puderam responder o Inventário de Depressão de Beck. A pontuação para essa escala psiquiátrica variou entre 1 e 45 pontos para essas pacientes.

Os clusters significativos apresentaram mais de 100 *voxels* e um  $p < 0,001$ , os resultados significativos podem ser vistos na Figura 7 e na Tabela 5.



A) Cortes nos 3 planos para mostrar os *clusters* significativos. O ponto marcado é o que obteve maior significância. B) Escala de cores usadas para pintar os *clusters* com os valores de F. C) Tabela de contrastes formada para delinear o estudo.

**Figura 7-** Resultados da Correlação entre as Alterações e o Inventário de Depressão de Beck realizada pelo SPM2.

**Tabela 5-** Resultados da Correlação entre as alterações e o Inventário de Depressão de Beck calculada pelo SPM2.

<b>Cluster (voxels)</b>	<b>Talairach (x, y, z)</b>			<b>P(unc) SPM2</b>	<b>Região</b>
337	-2	6	37	0,001	Giro do cíngulo (E)
162	63	-30	-22	0,001	Giro temporal inferior (D)
145	-56	-20	-17	0,001	Giro temporal médio (E)
103	45	8	32	0,001	Giro frontal inferior (D)
113	-59	-17	-32	0,001	Giro temporal inferior (E)

#### 2.2.2- MarsBar

Seguindo o padrão do estudo anterior realizamos a análise através do ROI VBM pelo MarsBar5. Com os dados que extraímos através desse programa realizamos o cálculo do Coeficiente de Correlação Linear de Pearson (R). O R crítico utilizado, com 21 graus de liberdade e 0,05% de significância, foi 0,433.

Os resultados podem ser vistos na Figura 8 e Tabela 6. Para maiores detalhes ver Anexo 8.

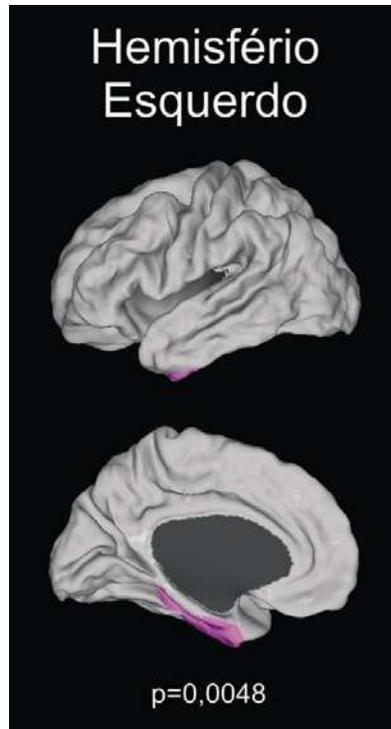


Imagem gerada pelo software Caret  
[www.brainmap.wustl.edu/caret/](http://www.brainmap.wustl.edu/caret/)  
 (Van, 2001).

**Figura 8-** Áreas de Brodmann associadas aos ROIs que apresentaram correlação entre suas alterações e a pontuação do Inventário de Depressão de Beck.

Alguns do ROIs que obtiveram um p significativo no estudo estatístico não apresentaram um grau de correlação relevante quando analisados através de Pearson (R).

**Tabela 6-** Resultados da Correlação entre as alterações e o Inventário de Depressão de Beck calculada pelo MarsBar.

Localização	AAL ROI Library	R	R2	P(unc)	P(cor)
Lobo Temporal	Temporal_Inf_L	-0,57	0,3249	0,0048	0,5568

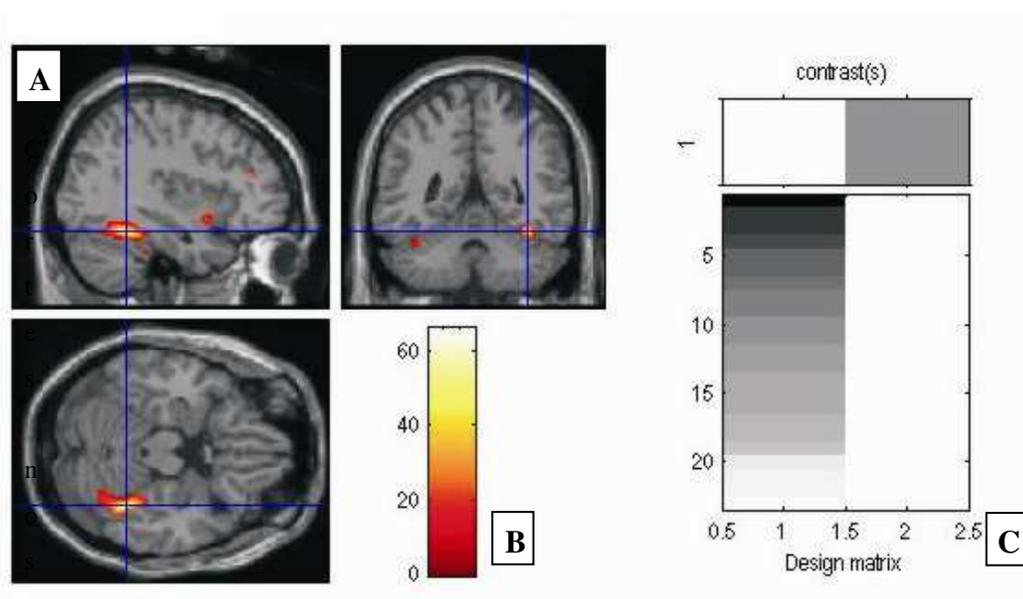
\*Significativos:  $p(\text{unc}) < 0,01$ .  $P(\text{cor})$ : correção realizada através da técnica de Bonferroni para falso-positivo. R: Coeficiente de Correlação Linear de Pearson.

## 2.3- Correlação Simples: Parte de Depressão da escala HAD (HAD-D)

### 2.3.1- SPM2

Desse estudo participaram 23 pacientes ( $35,5 \pm 8,33$  anos) que puderam responder a escala HAD. A pontuação para a parte de Depressão dessa escala psiquiátrica variou entre 0 e 20 pontos para essas pacientes.

Os clusters significativos apresentaram mais de 98 *voxels* e um  $p < 0,001$ , os resultados significativos podem ser vistos na Figura 9 e na Tabela 7.



- A) Cortes nos 3 planos para mostrar os *clusters* significativos. O ponto marcado é o que obteve maior significância. B) Escala de cores usadas para pintar os *clusters* com os valores de F. C) Tabela de contrastes formada para delinear o estudo

**Figura 9-** Resultados da Correlação entre as alterações e a escala HAD-D calculada através do SPM2.

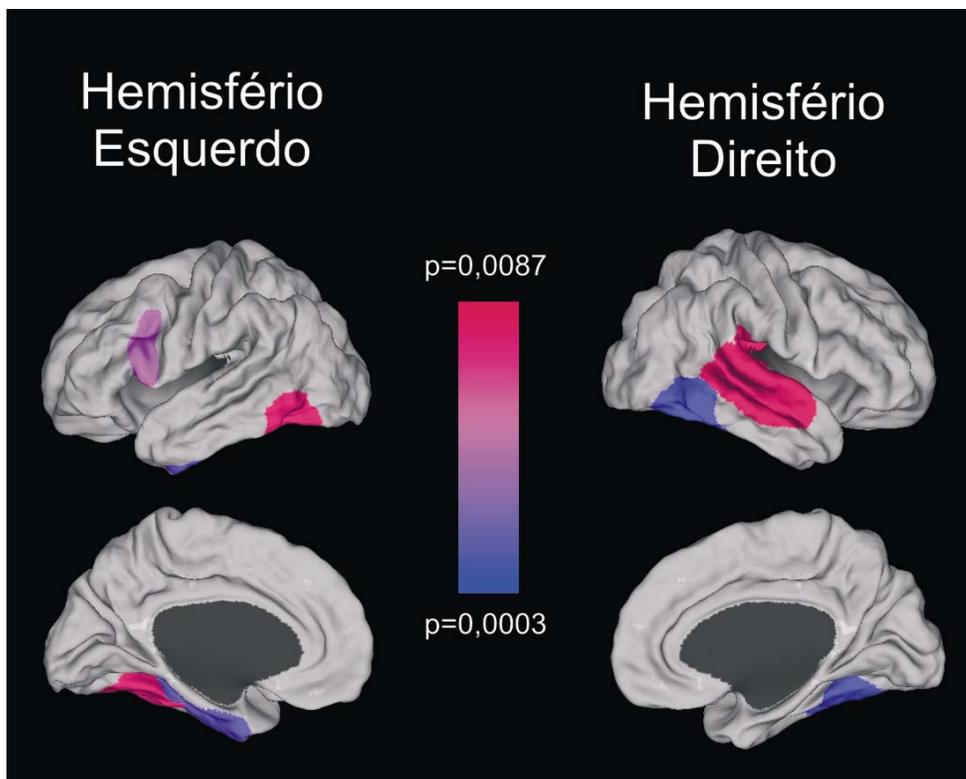
**Tabela 7-** Resultados da Correlação entre as alterações e a escala HAD-D calculada pelo SPM2.

<b>Cluster (voxels)</b>	<b>Talairach (x, y, z)</b>			<b>P(unc) SPM2</b>	<b>Região</b>
2509	38	-48	-20	0,001	Giro fusiforme (D)
	31	-66	-17		
631	40	6	-11	0,001	Giro temporal superior (D)
	47	14	-4		
131	39	38	19	0,001	Giro frontal médio (D)
98	-39	6	-12	0,001	Giro temporal superior (E)

### 2.3.2- MarsBar

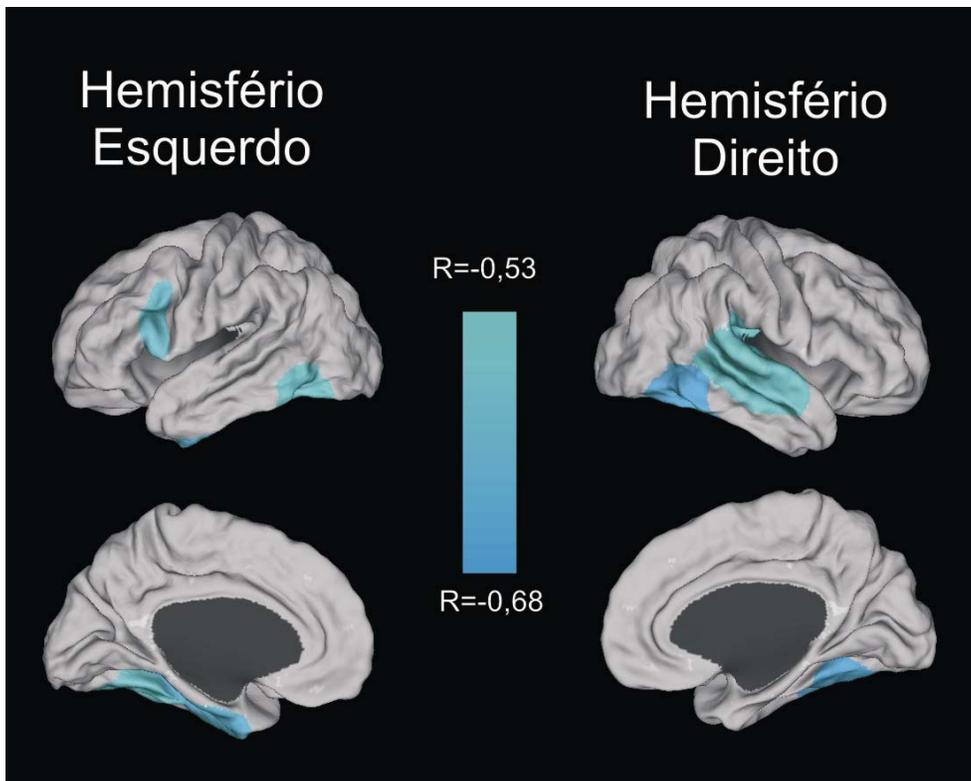
Seguindo o padrão do estudo anterior realizamos a análise através do ROI VBM pelo MarsBar5. Com os dados que extraímos através desse programa realizamos o cálculo do Coeficiente de Correlação Linear de Pearson (R). O R crítico utilizado, com 21 graus de liberdade e 0,05% de significância, foi 0,433.

Os resultados podem ser vistos na Figura 10 e Figura 11 e Tabela 8. Para mais detalhes ver Anexo 9.



\*Escala de cores segundo significância do p da Correlação. Imagem gerada pelo software Caret: [www.brainmap.wustl.edu/caret/](http://www.brainmap.wustl.edu/caret/) (Van, 2001).

**Figura 10-** Áreas de Brodmann associadas aos ROIs que apresentaram correlação entre suas alterações e a pontuação da escala HAD-D.



\*Escala de cores segundo correlação de R. Imagem gerada pelo software Caret:  
[www.brainmap.wustl.edu/caret/](http://www.brainmap.wustl.edu/caret/) (Van, 2001).

**Figura 11-** Áreas de Brodmann que correspondem aos ROIs que apresentaram correlação entre as alterações e a escala HAD-D calculada pelo MarsBar.

Alguns dos ROIs que obtiveram um p significativo no estudo estatístico não apresentaram um grau de correlação relevante quando analisados através de Pearson (R).

**Tabela 8-** Resultados da Correlação entre as alterações e a escala de HAD-D calculada pelo MarsBar.

<b>Localização</b>	<b>AAL ROI Library</b>	<b>R</b>	<b>R2</b>	<b>P(unc)</b>	<b>P(cor)</b>
Lobo Frontal	Frontal_Inf_Oper_L	-0,57	0,3249	0,0043	0,4988
Lobo Temporal	Temporal_Inf_L	-0,64	0,4096	0,0009	0,1044
	Temporal_Sup_R	-0,53	0,2809	0,0087	1,0092
	Fusiform_L	-0,54	0,2916	0,0084	0,9744
	Fusiform_R	-0,68	0,4624	0,0003	0,0348
Lobo Insular	Insula_L	-0,57	0,3249	0,0046	0,5336
	Insula_R	-0,57	0,3249	0,0049	0,5684

\*ROI em azul apresenta o resultado mais significativo. Significativos:  $p(\text{unc}) < 0,01$ . P(cor): correção realizada através da técnica de Bonferroni para falso-positivo. R: Coeficiente de Correlação Linear de Pearson.

# ***DISCUSSÃO***

## **Aspectos técnicos**

Ao longo da revisão bibliográfica nos deparamos com grande divergência nos resultados dos estudos anteriormente realizados, assim como com os nossos dados. Vários motivos podem ser apontados para essa divergência e o primeiro deles é a grande diferença entre as características dos grupos estudados. (Videbech, 1997; Videbech e Ravnkilde, 2004; Rosso et al., 2005).

Devido à grande quantidade de fatores, de diversas naturezas, que interferem nos transtornos psiquiátricos e em seus correspondentes fisiopatológicos, não podemos comparar estudos de populações distintas entre si (Videbech e Ravnkilde, 2004; Rosso et al., 2005). Seria um esforço inútil tentar comparar um estudo realizado com pacientes infantis (Rosso et al., 2005) com um estudo realizado com pacientes adultos (Lange e Irle, 2004; Frodl et al., 2004; Janssen et al., 2004; Inagaki et al., 2004) ou idosos (O'Brien et al., 2004).

O sexo também é uma variável que deve ser levada em conta para comparação dos estudos, não por que o sexo por si só possa influenciar alterações morfométricas no córtex das pessoas (Smith et al., 2007), mas porque as características do TDM são diferentes para os sexos (DSM-IV, 2000). Sendo assim estudos realizados apenas com mulheres (Lange e Irle, 2004; Inagaki et al., 2004; Janssen et al., 2004) são complicados de ser extrapolados e comparados com estudos realizados só em homens (Taki et al., 2005) ou com ambos os sexos (O'Brien et al., 2004; Frodl et al., 2004).

O momento do curso do TDM também é um ponto para ser levado em conta como diferencial nos estudos. Estudos realizados no momento de início da patologia (Inagaki et al., 2004) com estudos que contemplaram pessoas em diversos estágios da patologia. Ainda há diferenças entre os estudos em que os pacientes estavam sem medicação (Rosso et al., 2005; Inagaki et al., 2004) , os estudos em que alguns pacientes estavam sendo medicados (Frodl et al., 2004; O'Brien et al., 2004; Janssen et al., 2004;) e os estudos em que todos os pacientes eram medicados (Lange e Irle; 2004). Uma sugestão da forte influência do tratamento medicamentoso sobre os resultados dos estudos com TDM, vem do estudo realizado por Nugent et al. (2006) com pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar no qual os que não eram tratados com medicamentos

apresentaram diminuições corticais significativas quando comparados com os pacientes medicados e controles.

Além das diferenças entre os grupos amostrais, outro fator a se levar em conta nesse momento é diferença nas técnicas empregadas para a análise das imagens. Os primeiros estudos de Neuroimagem envolvendo psicopatologias empregavam a técnica de segmentação manual (Inagaki et al., 2004; Janssen et al., 2004; Lange e Irle, 2004; O'Brien et al., 2004; Frodl et al., 2004; Rosso et al., 2005). Essa técnica, como dito anteriormente, é bastante trabalhosa e demorada, pois envolve a marcação corte a corte das estruturas envolvidas no estudo. Além disso, os critérios utilizados para a segmentação variam de estudo para estudo, podendo levar a diferenças nos resultados, mesmo em estudos com populações semelhantes (Rosso et al., 2005). Outro fator relevante nessa técnica é a necessidade de se eleger as estruturas a serem investigadas antes mesmo no início do estudo. A escolha das estruturas é normalmente baseada nos estudos funcionais e descrições da fisiopatologia das doenças (Drevets, 2000), fazendo com que muitas vezes alterações presentes ao longo do córtex sejam ignoradas.

O VBM é outra técnica que tem sido empregada mais recentemente em estudos de neuroimagem (Nugent et al., 2006; Adler et al., 2007; Kang et al., 2004; Smith et al., 2007; Taki et al., 2005; Yoshikawa et al., 2006). Essa técnica tem a capacidade de analisar todo o cérebro de uma única vez, comprando *voxel* por *voxel* as imagens selecionadas, isso permite com que observemos alterações corticais e subcorticais em todo o cérebro e não apenas numa região restrita. Diferentemente das técnicas de segmentação manual, que utiliza a contagem de *voxels* para a determinação do volume que será comparado estatisticamente para saber se há diferença significativa, o VBM devolve como resultado um mapa probabilístico indicando as áreas de maior probabilidade de alterações (Ashburner e Friston, 2000).

Giuliani et al., (2005) comparou os métodos de segmentação manual e VBM utilizando uma amostra de pacientes esquizofrênicos e concluiu que as técnicas devolvem resultados diferentes, mas que eles podem ser considerados complementares. Uma das vantagens apontadas por ele é que o VBM é completamente automatizado, possibilitando uma maior rapidez no estudo.

Algumas psicopatologias já vêm sendo bastante estudadas pela técnica do VBM, como o Transtorno Afetivo Bipolar (Adler et al., 2007; Nugent et al., 2006), a Esquizofrenia citada anteriormente (Potvin et al., 2007; Chua et al., 2007; Bassitt et al., 2006; Giuliani et al., 2005) e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (Kang et al., 2004); mas há apenas outros dois estudos relacionados na literatura envolvendo essa técnica e TDM. Um deles é o estudo de Yoshikawa et al. (2006), complementar ao estudo de Inagaki et al. (2004), envolvendo mulheres com TDM e Transtorno Depressivo Menor que tiveram o seu primeiro episódio depressivo após o diagnóstico de câncer de mama, com mulheres saudáveis. Os resultados do VBM não apontaram alterações corticais ou subcorticais nas pacientes, concordando com o estudo realizado em 2003, mas a segmentação manual realizada em 2006, encontrou a amígdala esquerda com um volume significativamente menor, contrariando o estudo de Inagaki et al. (2004) e o próprio VBM. Esses dois estudos são um bom exemplo da variabilidade dos resultados causada pelas diferentes técnicas de segmentação manual.

O outro estudo presente na literatura é o de Taki et al. (2005), já citado anteriormente, apontando alterações bilaterais no córtex pré-frontal e giro pré-central direito de homens idosos com TDM. Nesses dois estudos citados vemos a ausência de diminuição hipocampal, algo vastamente encontrado nos estudos de segmentação manual. Isso pode ser explicado pelo fato de que os estudos utilizando a segmentação manual escolhiam como alvo de estudo o hipocampo, encontrando ora sim ora não, alteração no volume deste. Quando os estudos deixaram de olhar exclusivamente para o hipocampo, este cedeu lugar a outras estruturas, como é o caso do giro de cíngulo (Nugent et al., 2006) e a área frontal do córtex (Taki et al., 2005).

Sendo as populações analisadas, por Taki et al. (2005) e Yoshikawa et al. (2006), completamente diferentes não podemos analisar o efeito da técnica empregada sobre os resultados encontrados, sugerindo que mais estudos utilizando o VBM e o TDM sejam realizados para a validação das teorias envolvendo atrofia cortical e transtornos psiquiátricos.

Portanto, é difícil compararmos de forma precisa os nossos resultados com os estudos anteriores, pois estudamos mulheres adultas com TDM, sem outras condições médicas relevantes através da técnica de VBM, e não encontramos nenhum outro estudo na

literatura que tenha sido delineado para obter grupos semelhantes aos nossos. Os nossos resultados são diferentes dos estudos anteriores, apontando um menor volume de substância cinzenta bilateral da parte média do giro do cíngulo e do pólo temporal superior direito. O hipocampo citado nos outros estudos apresentou uma discreta alteração de seu volume.

A melhor forma de validar os nossos resultados seria compará-los com outros obtidos através de grupos semelhantes aos nossos, com a mesma condição clínica, e analisados por VBM. Infelizmente não fomos capazes de encontrar tal estudo na literatura até o presente momento.

## **Aspectos biológicos**

### **Neuroplasticidade**

Neuroplasticidade é a capacidade adaptativa que o cérebro possui frente a diversos estímulos externos e internos ao corpo humano (Fuchs et al., 2004). Esta é composta por alterações neuronais (ramificações dendríticas, conexões sinápticas, neurogênese e morte neuronal), alterações gliais e vasculares, que podem ser detectadas anatomicamente (Nelson, 1998).

Dentre os fatores responsáveis pela neuroplasticidade, a neurogênese é largamente a mais controversa, pois não há um consenso sobre a sua existência na fase adulta de um indivíduo. Ela é definida pela proliferação de células imaturas a partir de uma célula progenitora, chamada célula-tronco, migração e diferenciação dessas células em neurônios (Eriksson, 2004). Todo esse processo é controlado por diversos fatores neuroendócrinos, que podem ser modificados pelo ambiente, resultando em sua desregulação e conseqüente incapacidade proliferativa (Eriksson, 2004).

Normalmente espera-se que a neuroplasticidade trabalhe a favor do indivíduo, reparando danos causados ao Sistema Nervoso para que ele possa continuar com sua vida normalmente, mas não é o que acontece em processos patológicos que resultam em uma degeneração neuronal, como é possivelmente o caso da depressão (Fuchs et al., 2004).

## **Diminuição do volume**

Desde meados da década de 90, estudos apontam alterações estruturais nos cérebros dos pacientes portadores de transtornos depressivos. Os primeiros indícios vieram de estudos *post mortem* que mostravam redução do tamanho neuronal e redução do número de células gliais nos córtices pré-frontal e orbitofrontal de pacientes com depressão (Manji et al., 2001; Rajkowska, 2000a,b; Ongur et al., 1998)<sup>8</sup>.

Esses resultados levaram os pesquisadores sugerir que a depressão e seus sintomas não eram apenas explicados por mudanças na concentração de neurotransmissores (NT) e seus receptores, mas também por alterações na capacidade adaptativa dos neurônios, conexões sinápticas e neurogênese (Fossati et al., 2004). Esses estudos histopatológicos foram reforçados pelos estudos de imagem que descreviam atrofia ou perda de função em regiões conhecidas por seu papel na regulação das emoções (Campbell et al., 2004)

Diversas teorias foram traçadas para explicar as atrofia corticais e a mais bem estudada até hoje é a que envolve a super-ativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (Fuchs et al., 2004; Swaab et al., 2005). Uma exposição longa de um indivíduo a situações estressantes, pode causar a super-ativação desse eixo HPA que resulta num aumento de glicocorticóides livres na circulação sanguínea (Fuchs et al., 2004). Os glicocorticóides possuem diversas atividades em nosso organismo que vão desde a regulação do sistema imunológico até alterações de humor. Estudos mostram que essas moléculas apresentam uma neurotoxicidade seletiva para algumas estruturas límbicas e não-límbicas (Swabb et al., 2004), causando degeneração dessas estruturas e sua atrofia. A estrutura envolvida nesse processo patológico mais amplamente estudada é o hipocampo.

Apesar de o hipocampo ser apontado como a estrutura mais afetada no processo degenerativo resultante da depressão, o córtex pré-frontal tem demonstrado também ser prejudicado por níveis elevados de glicocorticóides, que este por sua vez está envolvido na regulação do eixo HPA, levando a um sistema de retroalimentação constante (*looping feed-back*) (Swabb et al., 2004).

---

<sup>8</sup>Manji et al. (2001), Rajkowska (2000a,b), Ongur et al. (1998) *apud* Fossati et al. *Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. EUR NEUROPSYCHOPHARMACOL*, 2004.

Aparentemente nenhuma das alterações causadas pelos processos endógenos decorrentes da depressão tem caráter permanente, ou seja, podem ser reversíveis. Swabb et al. (2004) aponta que, quando o fator estressor é retirado do ambiente, os níveis de glicocorticóides voltam ao normal e as alterações corticais são revertidas. Esses resultados levam alguns autores a atribuírem, aos antidepressivos, propriedades neuroplásticas, envolvendo até mesmo o processo de neurogênese. Essa hipótese tem suporte em estudos experimentais realizados com ratos adultos (Kodama et al., 2004), que reportam o aumento de proliferação celular no hipocampo e córtex pré-frontal desses animais.

O estudo de Gonul et al. (2005) utilizando espectroscopia demonstra que os antidepressivos, com suas propriedades neutróficas, têm a capacidade de restaurar a integridade neuronal da região medial do lobo frontal esquerdo que se encontra deficiente em pacientes com depressão.

Análises histopatológicas apontam que a diminuição do volume das estruturas envolvidas no controle do humor é causada mais pela perda de células da glia do que por células neuronais, não sustentando a hipótese neurodegenerativa citada anteriormente (Drevets, 2000). O tecido glial, tanto de sustentação quanto de transmissão sináptica, pode ser afetado não apenas pela super exposição ao cortisol, mas também por disfunções de fatores neutróficos, receptores para serotonina, receptores para estrógenos e outras moléculas que mantêm o citoesqueleto (Azmitia, 1999; McEwen 1999)<sup>9</sup>. Encontramos uma diminuição na quantidade de receptores de serotonina em pacientes com depressão (Swaab et al., 2005), portanto essa seria uma segunda hipótese para explicar a atrofia cortical causada pelo TDM, envolvendo nesse caso o tecido glial e não o tecido neuronal.

Além disso, outros estudos apontam que pacientes com depressão são portadores de polimorfismos em receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> causando, portanto, disfunções nestes. Alterações alélicas em *clock* genes são encaradas como explicação para

---

<sup>9</sup>Azmitia (1999), McEwen (1999) *apud* Drevets (2000). *Neuroimaging Studies of Mood Disorders. BIOL PSYCHIATRY*, 2000.

o caráter sazonal dos sintomas depressivos. Também foram encontrados polimorfismos em receptores para glicocorticóides. Esses achados genéticos sugerem que a depressão tenha em sua composição multifatorial a contribuição do fator genético, o que resultaria em indivíduos pré-dispostos ao seu desenvolvimento ao longo da vida (Swabb et al., 2005).

### **Regiões atingidas**

Infelizmente não controlamos em nosso estudo se as voluntárias eram destros ou canhotas, pois sabemos que o cérebro possui lateralização para diversas funções. Na grande maioria das pessoas o hemisfério esquerdo é considerado dominante e responsável pela linguagem, contendo tanto a área de Broca quanto a de Wernicke (Gazzaniga, 2006). Propomos por essa questão que na continuação e nos estudos posteriores esse fator seja controlado, pois há indícios, que podem ser vistos pelo número de ROIs alterados em cada um dos hemisférios, que o esquerdo esteja, de uma forma geral, mais comprometido nas pacientes estudadas.

As alterações encontradas são diminuições das estruturas causadas por um menor volume de substância cinzenta nas pacientes. Essa diminuição pode ser causada tanto por morte das células neuronais quanto do tecido de sustentação. As conexões sinápticas também podem ser comprometidas, levando a alterações das funções realizadas por essas estruturas (Fuchs et al., 2004).

A diminuição mais significativa de volume de substância cinzenta que encontramos foi na parte média do Giro do Cíngulo, em ambos os hemisférios ( $p=0,0002$ ). O cíngulo juntamente com outras estruturas como a amígdala, o hipocampo, o giro para-hipocampal, o tálamo e os núcleos talâmicos anteriores formam o **sistema límbico**. Em algumas literaturas o córtex orbitofrontal também está incluído nesse sistema. Todas essas estruturas estão envolvidas no controle do comportamento emocional e são indispensáveis para que o indivíduo tenha uma vida social e possa realizar suas funções com destreza e competência.

Infelizmente os pacientes com TDM apresentam *déficits* em sua capacidade de decisão, no convívio social, apresentando uma debilidade emocional que provoca estados de extrema angústia (Gazzaniga, Ivry, Mangun, 2006). A perda de interesse ou prazer nas coisas, pessoas e na vida pode ter alguma relação com essas alterações.

## **Estudos Futuros**

Algumas extrapolações podem ser feitas a partir de nossos dados e outros estudos neuropsicológicos, mas ainda os indícios são pequenos e precisam ser melhores investigados. Talvez num futuro, não muito distante, com técnicas mais apuradas e uma interdisciplinaridade maior possamos averiguar essas suposições.

Funções como a linguagem, reconhecimento de faces, memória, capacidade de planejamento, estão localizadas em algumas das estruturas encontradas como diminuídas em pacientes com TDM pelo nosso estudo. É possível que essas alterações mesmo que pequenas levem ao comprometimento dessas funções fazendo com que o indivíduo tenha a consciência da realidade em que vive diminuída. Essa distorção pode impactar fortemente um indivíduo emocionalmente desestabilizado, levando muitas vezes, a idéias suicidas e sentimentos de morte.

Alterações relacionadas às áreas da linguagem podem levar um indivíduo à dificuldade de interpretar a emoção na fala das outras pessoas, fazendo com que o seu entendimento do outro fique prejudicado. Da mesma forma se dá a incapacidade de reconhecer e entender as emoções expressas nas faces das pessoas a sua volta, dificultando a sua inclusão social.

Outras características sintomáticas de pacientes com TDM relacionadas ao sistema vegetativo talvez sejam ligadas a alterações no córtex motor e somestésico, que também foram encontradas em nosso estudo. Podemos citar dentre elas a letargia ou agitação constante e fadiga em excesso. Também encontramos relatos de queixas de desajustes do sistema gastrointestinal que tem ligação com as vias somestésicas.

Ainda não foi possível encontrarmos na literatura explicações coerentes para a correlação das alterações corticais com a gravidade do TDM. Apesar disso, encontramos a descrição em vários estudos, incluindo meta-análises, que pacientes que apresentam uma depressão com episódios recorrentes, ou por um tempo mais prolongado tem alterações corticais, enquanto pacientes com história mais recente e com depressão de episódio único não as apresentam (Videbech e Ravnkilde, 2004).

O nosso estudo não é robusto para afirmar nada sobre a correlação entre as alterações estruturais e a gravidade do TDM, pois para tanto seria necessário a realização de estudo longitudinais, os quais acompanhassem por vários anos pacientes com TDM e outras pessoas com fatores de risco para o seu desenvolvimento. Nesse acompanhamento seria muito interessante a realização não apenas de escalas capazes de mensurar os sintomas depressivos, mas também de testes neuropsicológicos que nos pudessem mostrar a realidade das funções cognitivas dos pacientes.

Ainda há muitos dados para extrair do material coletado por nós. Pretendemos realizar estudos que analisem também a substância branca desses indivíduos, bem como investigar correlações entre o tratamento, o tempo de duração da doença e as lesões.

Como temos 8 sujeitos que nunca tinham sido medicados com psicofármacos ou tratados de outra forma e tiveram o diagnóstico de depressão, pretendemos avaliar separadamente a presença de alterações nessas pacientes. Também pretendemos traçar estudos correlacionando a presença de parentes depressivos no histórico das pacientes e presença de atrofias, investigando o caráter familiar da depressão.

## ***CONCLUSÃO***

As estruturas que apresentaram um volume/concentração de substância cinzenta menor nas pacientes desse estudo são responsáveis por funções que podem estar alteradas em portadores de TDM. Desse modo, é possível que as alterações corticais façam parte dos fatores biológicos que compõem a natureza multifatorial desse transtorno.

A diminuição do volume/concentração de substância cinzenta pode ter correlação com a gravidade do TDM.

***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Adler, C.M., DelBello, M.P., Jarvis, K., Levine, A., Adams, J., Strakowski, S.M., 2007. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biol.Psychiatry* 61, 776-781.

American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed., text revision ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 11, 805-821.

Bassitt, D.P., Neto, M.R., de Castro, C.C., Busatto, G.F., 2006. Insight and regional brain volumes in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 7, [Epub ahead of print].

Beck, A.T., WARD, C.H., MENDELSON, M., MOCK, J., ERBAUGH, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch.Gen.Psychiatry* 4, 561-571.

Beck, A.T., Beamesderfer, A., 1974. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod.Probl.Pharmacopsychiatry* 7, 151-169.

Beck, A.T., Steer, R.A., 1984. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J.Clin.Psychol.* 40, 1365-1367.

Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Montenegro, M.A., Guerreiro, M.M., Li, L.M., Cendes, F., 2003. Voxel based morphometry study of partial epilepsies. *Arq. Neuropsiquiatr.* 61, 93-97.

Botega, N.J., Bio, M.R., Zomignani, M.A., Garcia, C., Jr., Pereira, W.A., 1995. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev.Saude Publica* 29, 355-363.

Campbell, S., Macqueen, G., 2004. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J.Psychiatry Neurosci.* 29, 417-426.

Chua, S.E., Cheung, C., Cheung, V., Tsang, J.T., Chen, E.Y., Wong, J.C., Cheung, J.P., Yip, L., Tai, K.S., Suckling, J., McAlonan, G.M., 2007. Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 89, 12-21.

Drevets, W.C., 2000. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol.Psychiatry* 48, 813-829.

Eriksson, P.S., Wallin, L., 2004. Functional consequences of stress-related suppression of adult hippocampal neurogenesis - a novel hypothesis on the neurobiology of burnout. *Acta Neurol.Scand.* 110, 275-280.

Fossati, P., Radtchenko, A., Boyer, P., 2004. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 14 Suppl 5, S503-S510.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Born, C., Groll, C., Jager, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Hahn, K., Moller, H.J., 2002. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am.J.Psychiatry* 159, 1112-1118.

Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetsche, T., Bottlender, R., Born, C., Groll, C., Jager, M., Leinsinger, G., Hahn, K., Moller, H.J., 2002. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol.Psychiatry* 51, 708-714.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Born, C., Jager, M., Groll, C., Bottlender, R., Leinsinger, G., Moller, H.J., 2003. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol.Psychiatry* 53, 338-344.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Hohne, T., Banac, S., Schorr, C., Jager, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Reiser, M., Moller, H.J., 2004. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J.Clin.Psychiatry* 65, 492-499.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zill, P., Baghai, T., Rujescu, D., Leinsinger, G., Bottlender, R., Schule, C., Zwanzger, P., Engel, R.R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Moller, H.J., 2004. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression.

Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jager, M., Kummler, P., Bottlender, R., Zetsche, T., Born, C., Leinsinger, G., Reiser, M., Moller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2006. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J.Psychiatry Neurosci.* 31, 316-323.

Frodl, T., Schule, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., Bottlender, R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Moller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2007. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch.Gen.Psychiatry* 64, 410-416.

Fuchs, E., Czeh, B., Kole, M.H., Michaelis, T., Lucassen, P.J., 2004. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 14 Suppl 5, S481-S490.

Gaser, C., 2007. VBM2, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>.

Giuliani, N.R., Calhoun, V.D., Pearlson, G.D., Francis, A., Buchanam, R.W., 2005. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 74, 135-147.

Gonul, A.S., Kitis, O., Ozan, E., Akdeniz, F., Eker, C., Eker, O.D., Vahip, S., 2006. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* 30, 120-125.

Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 14, 21-36.

Hegerl, U., Mergl, R., Henkel, V., Pogarell, O., Muller-Siecheneder, F., Frodl, T., Juckel, G., 2005. Differential effects of reboxetine and citalopram on hand-motor function in patients suffering from major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 178, 58-66.

Inagaki, M., Matsuoka, Y., Sugahara, Y., Nakano, T., Akechi, T., Fujimori, M., Imoto, S., Murakami, K., Uchitomi, Y., 2004. Hippocampal volume and first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. *Am.J.Psychiatry* 161, 2263-2270.

Janssen, J., Hulshoff Pol, H.E., Lampe, I.K., Schnack, H.G., de Leeuw, F.E., Kahn, R.S., Heeren, T.J., 2004. Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression. *Biol.Psychiatry* 56, 825-831.

Janssen, J., Hulshoff Pol, H.E., de Leeuw, F.E., Schnack, H.G., Lampe, I.K., Kok, R.M., Kahn, R.S., Heeren, T.J., 2007. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 78, 638-640.

Joe, A.Y., Tielmann, T., Bucerius, J., Reinhardt, M.J., Palmedo, H., Maier, W., Biersack, H.J., Zobel, A., 2006. Response-dependent differences in regional cerebral blood flow changes with citalopram in treatment of major depression. *J.Nucl.Med.* 47, 1319-1325.

Kang, D.H., Kim, J.J., Choi, J.S., Kim, Y.I., Kim, C.W., Youn, T., Han, M.H., Chang, K.H., Kwon, J.S., 2004. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J.Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16, 342-349.

Kodama, M., Fujioka, T., Duman, R.S., 2004. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol.Psychiatry* 56, 570-580.

Kumari, V., Mitterschiffthaler, M.T., Teasdale, J.D., Malhi, G.S., Brown, R.G., Giampietro, V., Brammer, M.J., Poon, L., Simmons, A., Williams, S.C., Checkley, S.A., Sharma, T., 2003. Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biol.Psychiatry* 54, 777-791.

Lange, C., Irle, E., 2004. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol.Med.* 34, 1059-1064.

Murgasova, M., Dyet, L., Edwards, D., Rutherford, M., Hajnal, J.V., Rueckert, D., 2006. Segmentation of brain MRI in young children. *Med.Image Comput.Comput.Assist.Interv.Int.Conf.Med.Image Comput.Comput.Assist.Interv.* 9, 687-694.

Nugent, A.C., Milham, M.P., Bain, E.E., Mah L., Cannon, D.M., Marrett, S., Zarate, C.A., Pine, D.S., Price, J.L., Drevets, W.C., 2006. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 30, 485-497.

- O'Brien, J.T., Lloyd, A., McKeith, I., Gholkar, A., Ferrier, N., 2004. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am.J.Psychiatry* 161, 2081-2090.
- Poldrack, R.A., 2000. Imaging brain plasticity: conceptual and methodological issues--a theoretical review. *Neuroimage*. 12, 1-13.
- Potvin, S., Mancini-Marie, A., Fahim, C., Mensour, B., Levesque, J., Karama, S., Beauregard, M., Rompre, P.P., Stip, E., 2007. Increased striatal gray matter densities in patients with schizophrenia and substance use disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.* 154, 275-279.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A., 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol.Psychiatry* 45, 1085-1098.
- Rorden, C., 2007. MRIcro, 1.40 build 1. <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>
- Rosso, I.M., Cintron, C.M., Steingard, R.J., Renshaw, P.F., Young, A.D., Yurgelun-Todd, D.A., 2005. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol.Psychiatry* 57, 21-26.
- Smith, C.D., Chebrolu, H., Wekstein, D.R., Schmitt, F.A., Markesbery, W.R., 2007. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol.Aging* 28, 1075-1087.
- Stockmeier, C.A., Mahajan, G.J., Konick, L.C., Overholser, J.C., Jurjus, G.J., Meltzer, H.Y., Uylings, H.B., Friedman, L., Rajkowska, G., 2004. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol.Psychiatry* 56, 640-650.
- Swaab, D.F., Bao, A.M., Lucassen, P.J., 2005. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res.Rev.* 4, 141-194.
- Taki, Y., Kinomura, S., Awata, S., Inoue, K., Sato, K., Ito, H., Goto, R., Uchida, S., Tsuji, I., Arai, H., Kawashima, R., Fukuda, H., 2005. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry. *J.Affect.Disord.* 88, 313-320.

Van, E., Drury, H.A., Dickson, J., Harwell, J., Hanlon, D., Anderson, C.H., 2001. An integrated software suite for surface-based analyses of cerebral cortex. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 8, 443-459.

Videbech, P., Ravnkilde, B., 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am.J.Psychiatry* 161, 1957-1966.

Watson, A.C., Corrigan, P., Larson, J.E., Sells, M., 2007. Self-Stigma in People With Mental Illness. *Schizophr.Bull.*

Webb, J., Guimond, A., Eldridge, P., Chadwick, D., Meunier, J., Thirion, J.P., Roberts, N., 1999. Automatic detection of hippocampal atrophy on magnetic resonance images. *Magn Reson.Imaging* 17, 1149-1161.

Weniger, G., Lange, C., Ruther, E., Irle, E., 2004. Differential impairments of facial affect recognition in schizophrenia subtypes and major depression. *Psychiatry Res.* 128, 135-146.

World Health Organization, 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva, Switzerland.

World Health Organization, 1992. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision ICD-10. World Health Organization, Geneva.

Yoshikawa, E., Matsuoka, Y., Yamasue, H., Inagaki, M., Nakano, T., Akechi, T., Kabayakawa, M., Fujimori, M., Nakaya, N., Akizuki, N., Murakami, K., Kasai, K., Uchitomi, Y., 2006. Prefrontal cortex and amygdala volume in first minor or major depressive episode after cancer diagnosis. *Biol. Psychiatry* 59, 707-712.

Zhou, Q., Homma, K.J., Poo, M.M., 2004. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron* 44, 749-757.

Zill, P., Engel, R., Baghai, T.C., Juckel, G., Frodl, T., Muller-Siecheneder, F., Zwanzger, P., Schule, C., Minov, C., Behrens, S., Rupprecht, R., Hegerl, U., Moller, H.J., Bondy, B., 2002. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology* 26, 489-493.

***ANEXOS***



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Universidade Estadual de Campinas**

Departamento de Neurologia

### **FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA**

**Título do projeto:** Efeito do Transtorno Depressivo Maior nas estruturas cerebrais

**Investigador principal:** Paula Datti

### **OBJETIVO DA PESQUISA**

Eu \_\_\_\_\_

entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo indivíduos portadores de Transtorno Depressivo Maior e que não obterei vantagem alguma direta com a minha participação. O objetivo geral do estudo é o de determinar a existência de alterações em estruturas do cérebro por Ressonância Magnética em pessoas com depressão maior, para comparação com indivíduos normais (sem nenhuma desordem mental). A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas ao meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com depressão. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre as depressões. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

## **PROCEDIMENTO**

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a exames psiquiátricos para estabelecer meu estado clínico.

Fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido para dentro do aparelho de ressonância magnética. Durante todo o exame poderei me comunicar com o pessoal médico e paramédico, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar entre 45 a 60 minutos, e será acompanhado de ruídos produzidos pela máquina, mas que não me afetarão de forma alguma fisicamente.

## **REQUERIMENTOS**

É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

## **FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. O Dr. Li Li Min, ou a biomédica Paula Datti, tel. (019) 3521-9217 estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contatar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, tel. (019) 3521-7292.

## **RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO**

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP. Eu reconheço também que o Dr. Li Li Min ou a biomédica Paula Datti podem interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que Paula Datti me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

---

Assinatura do participante ou responsável

---

data

---

Assinatura do pesquisador ou associado

---

data

---

Faculdade de Ciências Médicas - Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Distrito de Barão Geraldo - Campinas - SP - Brasil - CEP 13083-970 - C. P. 6111 - Tel: 55 (019) 3788-9217 Fax (019) 3788-7483

## INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, marque a afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, marque cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1) ( ) Não me sinto triste.

( ) Eu me sinto triste.

( ) Estou sempre triste e não consigo sair disso.

( ) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2) ( ) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

( ) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.

( ) Acho que nada tenho a esperar.

( ) Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3) ( ) Não me sinto um fracasso.

( ) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.

( ) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.

( ) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

- 4) ( ) Tenho tanto prazer em tudo como antes.
- ( ) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- ( ) Não encontro um prazer real em mais nada.
- ( ) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- 5) ( ) Não me sinto especialmente culpado.
- ( ) Eu me sinto culpado às vezes.
- ( ) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- ( ) Eu me sinto sempre culpado.
- 6) ( ) Não acho que esteja sendo punido.
- ( ) Acho que posso ser punido.
- ( ) Creio que vou ser punido.
- ( ) Acho que estou sendo punido.
- 7) ( ) Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- ( ) Estou decepcionado comigo mesmo.
- ( ) Estou enjoado de mim.
- ( ) Eu me odeio.
- 8) ( ) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- ( ) Sou crítico em relação a mim devido às minhas fraquezas ou meus erros.
- ( ) Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- ( ) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

- 9) ( ) Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- ( ) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
- ( ) Gostaria de me matar.
- ( ) Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10) ( ) Não choro mais que o habitual.
- ( ) Choro mais agora do que costumava.
- ( ) Agora, choro o tempo todo.
- ( ) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11) ( ) Não sou mais irritado agora do que eu já fui.
- ( ) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
- ( ) Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- ( ) Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.
- 12) ( ) Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- ( ) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava ser.
- ( ) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
- ( ) Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
- 13) ( ) Tomo decisões tão bem quanto antes.
- ( ) Adio minhas decisões mais do que costumava.
- ( ) Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- ( ) Não consigo mais tomar decisões.

- 14) ( ) Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
- ( ) Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- ( ) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- ( ) Me acho feio.
- 15) ( ) Posso trabalhar tão bem quanto antes.
- ( ) Preciso de um esforço extra para começar a fazer alguma coisa.
- ( ) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
- ( ) Não consigo mais fazer trabalho algum.
- 16) ( ) Consigo dormir tão bem quanto antes.
- ( ) Não durmo tão bem como costumava.
- ( ) Acordo um ou duas horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- ( ) Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
- 17) ( ) Não fico mais cansado do que de hábito.
- ( ) Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- ( ) Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- ( ) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18) ( ) Meu apetite não está pior do que de hábito.
- ( ) Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- ( ) Meu apetite está muito pior agora.
- ( ) Não tenho mais nenhum apetite.

19) ( ) Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

( ) Perdi mais de 2,5 kg.

( ) Perdi mais de 5,0 kg.

( ) Perdi mais de 7,5 kg.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos. ( ) Sim ( ) Não

20) ( ) Não me preocupo com minha saúde mais do que o habitual.

( ) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.

( ) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.

( ) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21) ( ) Não notei qualquer alteração recente no meu interesse por sexo.

( ) Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.

( ) Estou muito menos interessado em sexo atualmente.

( ) Perdi completamente o interesse por sexo.

Pontuação: \_\_\_\_\_

## ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

### ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO - HAD<sup>10</sup>

Este questionário ajudará seu médico saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Aqui as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A) Eu me sinto tenso ou contraído

---

3 | ( ) A maior parte do tempo

2 | ( ) Boa parte do tempo

1 | ( ) De vez em quando

0 | ( ) Nunca

D) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes

---

0 | ( ) Sim, do mesmo jeito que antes

1 | ( ) Não tanto quanto antes

2 | ( ) Só um pouco

3 | ( ) Já não sinto mais prazer em nada

A) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer

---

3 | ( ) Sim, de um jeito muito forte

2 | ( ) Sim, mas não tão forte

1 | ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa

0 | ( ) Não sinto nada disso

---

<sup>10</sup>Hospital Anxiety and Depression Scale

D) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

---

- 0 |  Do mesmo jeito que antes
- 1 |  Atualmente um pouco menos
- 2 |  Atualmente bem menos
- 3 |  Não consigo mais

A) Estou com a cabeça cheia de preocupações

---

- 3 |  A maior parte do tempo
- 2 |  Boa parte do tempo
- 1 |  De vez em quando
- 0 |  Raramente

D) Eu me sinto alegre

- 3 |  Nunca
- 2 |  Poucas vezes
- 1 |  Muitas vezes
- 0 |  A maior parte do tempo

A) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado

---

- 0 |  Sim, quase sempre
- 1 |  Muitas vezes
- 2 |  Poucas vezes
- 3 |  Nunca

D) Estou lento para pensar e fazer as coisas

---

3 | ( ) Quase sempre

2 | ( ) Muitas vezes

1 | ( ) De vez em quando

0 | ( ) Nunca

A) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na espinha ou um aperto no estômago

---

0 | ( ) Nunca

1 | ( ) De vez em quando

2 | ( ) Muitas vezes

3 | ( ) Quase sempre

D) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência

---

3 | ( ) Completamente

2 | ( ) Não estou mais me cuidando como eu deveria

1 | ( ) Talvez não tanto quanto antes

0 | ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

A) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum

---

3 | ( ) Sim, demais

2 | ( ) Bastante

1 | ( ) Um pouco

0 | ( ) Não me sinto assim

D) Fico esperando animado com as coisas boas que estão por vir

---

0 | ( ) Do mesmo jeito que antes

1 | ( ) Um pouco menos do que antes

2 | ( ) Bem menos do que antes

3 | ( ) Quase nunca

A) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico

3 | ( ) A quase todo momento

2 | ( ) Várias vezes

1 | ( ) De vez em quando

0 | ( ) Não sinto isso

D) Consigo sentir prazer ao assistir um bom programa de TV, de rádio, ou quando leio alguma coisa

---

0 | ( ) Quase sempre

1 | ( ) Várias vezes

2 | ( ) Poucas vezes

3 | ( ) Quase nunca

A: \_\_\_\_\_

D: \_\_\_\_\_

**QUESTIONÁRIO PARA A REALIZAÇÃO DO EXAME DE  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)**

1) Sente-se mal em lugares fechados (claustrofobia)? ( ) sim ( ) não

2) Você já foi submetido a alguma cirurgia? ( ) sim ( ) não

Qual? \_\_\_\_\_

3) Você está grávida ou com hipótese de gravidez? ( ) sim ( ) não

4) Você já apresentou alergia a algum medicamento ou alimento? ( ) sim ( ) não

Qual? \_\_\_\_\_

5) Você já foi submetido(a) a um exame de RM antes? ( ) sim ( ) não

Em que parte do corpo? \_\_\_\_\_

6) Assinale os itens dos quais é portador:

Sim Não

( ) ( ) marca passo cardíaco ou fios de marca passo permanentes

( ) ( ) clips cirúrgicos e/ou cerebrais

( ) ( ) desfibrilador interno

( ) ( ) bomba de insulina

( ) ( ) implante coclear, cirurgia de ouvido ou aparelho auditivo

( ) ( ) prótese dentária fixa ou removível

( ) ( ) lentes oculares implantadas ou fios palpebrais

( ) ( ) fios de sutura metálicos e/ou prótese valvar cardíaca

( ) ( ) estilhaço de granada ou bala

( ) ( ) tatuagem palpebral

( ) ( ) diafragma ou DIU

( ) ( ) traqueostomia de metal

( ) ( ) próteses ortopédicas (pinos, parafusos, etc)

( ) ( ) Piercing

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Voluntário ou Responsável

**FICHA DE CADASTRO DOS VOLUNTÁRIOS**  
**CADASTRO DE PARTICIPANTES DA PESQUISA**

**Dados Pessoais**

Nome: \_\_\_\_\_  
HC: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( )M ( )F  
Escolaridade: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_

**Dados complementares**

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_  
Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_  
Tipo de tratamento: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Está fazendo tratamento atualmente? ( ) Sim ( ) Não

Medicamentos utilizados: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Parentes depressivos: ( ) Não ( ) Sim. Parentesco: \_\_\_\_\_

**Dados para pesquisa**

( ) Termo de consentimento

Grupo de pesquisa: \_\_\_\_\_

**Escalas:**

Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____
Tipo: _____	Data: ___/___/___	Score: _____

**Scans:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Disco: \_\_\_\_\_

Exames realizados: \_\_\_\_\_

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA FCM



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0\_19) 3788-8936

FAX (0\_19) 3788-7187

🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP, 28/06/05.  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: N° 266/2005**  
**CAAE: 0086.0.146.000-05**

### I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “EFEITO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR NAS ESTRUTURAS CEREBRAIS”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Paula Datti

**INSTITUIÇÃO:** FCM/HC/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 08/06/2005

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 28/06/06

### II - OBJETIVOS

Detectar alterações estruturais no cérebro de pessoas com quadro de depressão maior através da comparação com um grupo controle normal. Tentar relacionar as lesões, quando encontradas, com o tempo da doença, o número de episódios e o tipo de tratamento adotado

### III - SUMÁRIO

Trata-se de uma pesquisa prospectiva, transversal tipo caso controle, o grupo estudado será composto de pacientes psiquiátricos com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior e haverá grupo controle serão recrutados na população que não apresentem desordens, sendo idade, sexo e grau de instrução semelhante ao grupo de estudo. Os critérios de inclusão e exclusão estão devidamente explicitado e análise estatística é parte do pacote SPM2, será realizado o teste T pareado entre os dois grupos, e para estudo de variáveis biológicas específicas será utilizada correlação simples.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo é relevante para detectar as alterações estruturais do cérebro o efeito do tratamento na evolução do processo patológico e a possibilidade de interseção efetiva no quadro.. A metodologia está coerentemente descrita o termo de consentimento detalha os aspectos fundamentais da resolução 196/96.

## V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII - DATA DA REUNIÃO

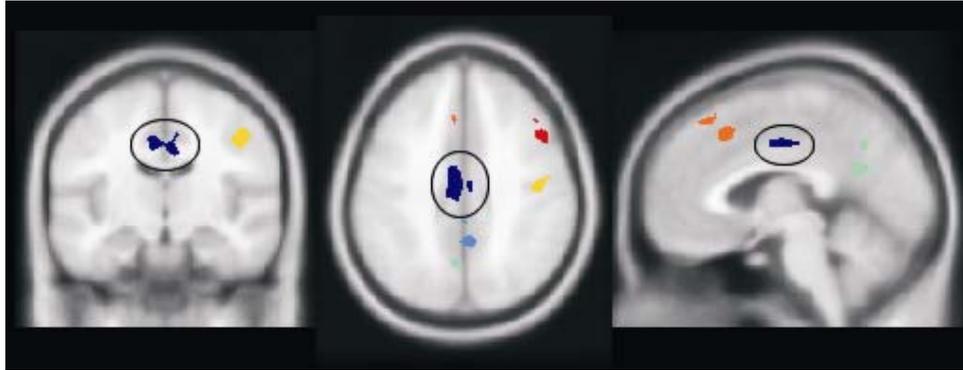
Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de junho de 2005

  
**Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

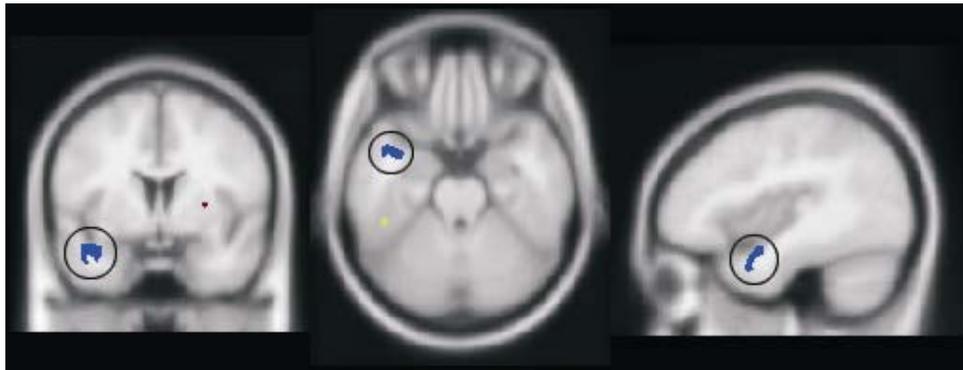
## CLUSTERS - CONTROLES X PACIENTES - TEST-T

### CLUSTERS - RESULTADOS DO MARSBAR

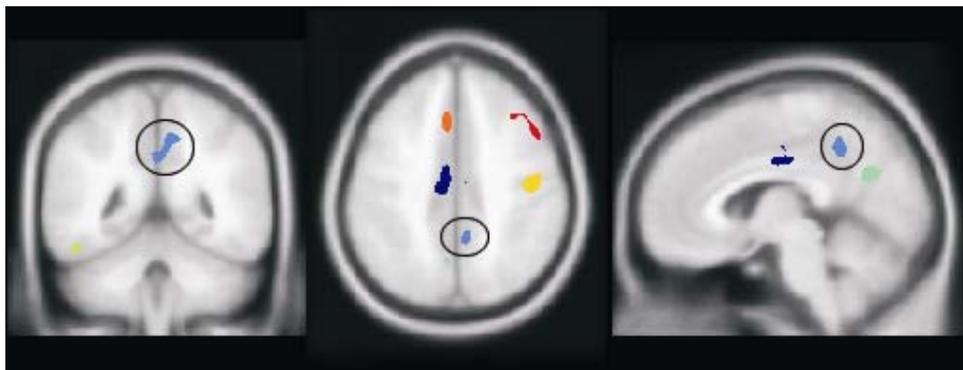
**Cluster 1-** 1343 *voxels*;  $p=0,000025$ ; Cíngulo (Esquerdo(E)/Direito(D))



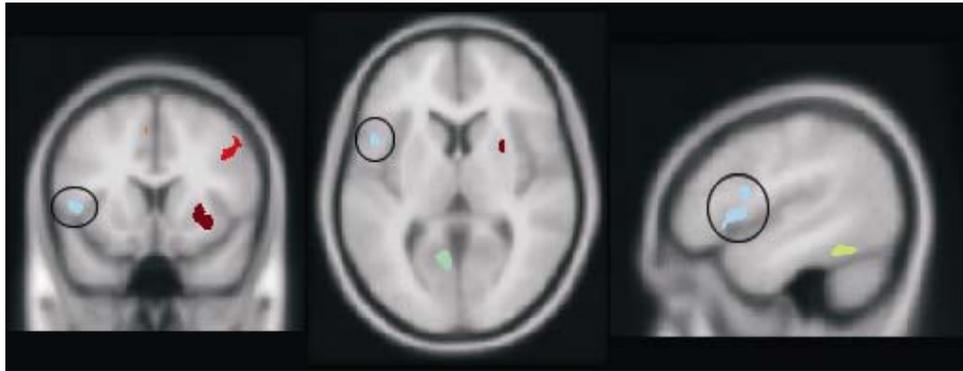
**Cluster 2-** 936 *voxels*;  $p=0,000047$ ; Giro temporal médio (E)



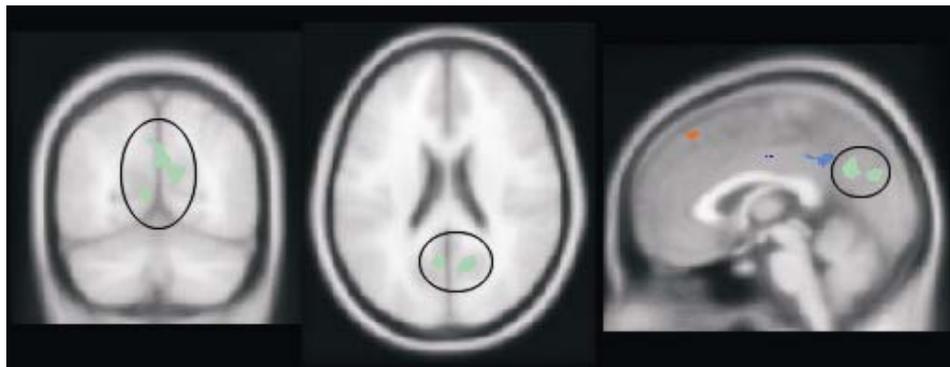
**Cluster 3-** 889 *voxels*;  $p=0,000146$ ; Pré-cúneus(D) e Cíngulo (E/D)



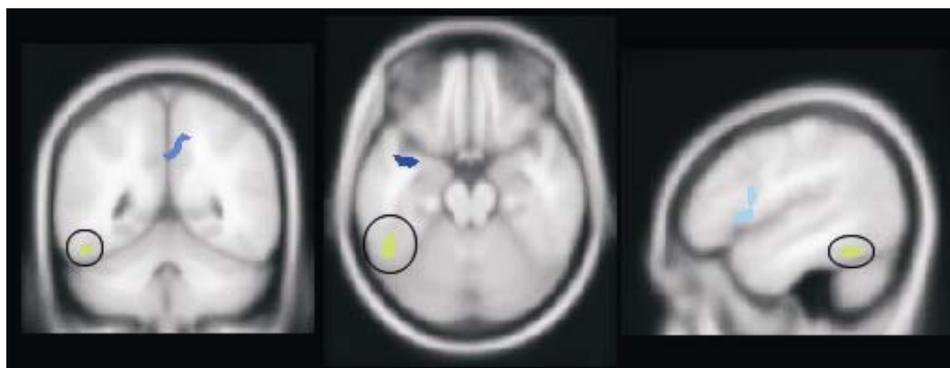
**Cluster 4-** 1119 voxels;  $p=0,000006$ ; Giro frontal inferior (E)



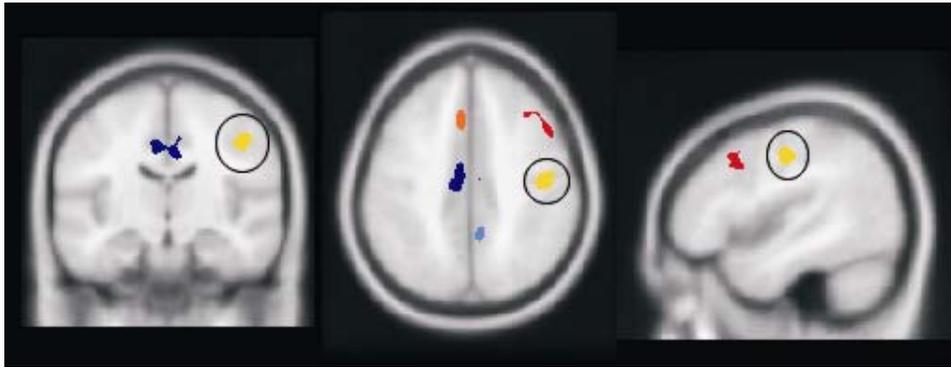
**Cluster 5-** 3584 voxels;  $p=0,000010$ ; Giro lingual (E), Cúneus (D) e Pré-Cuneus(D)



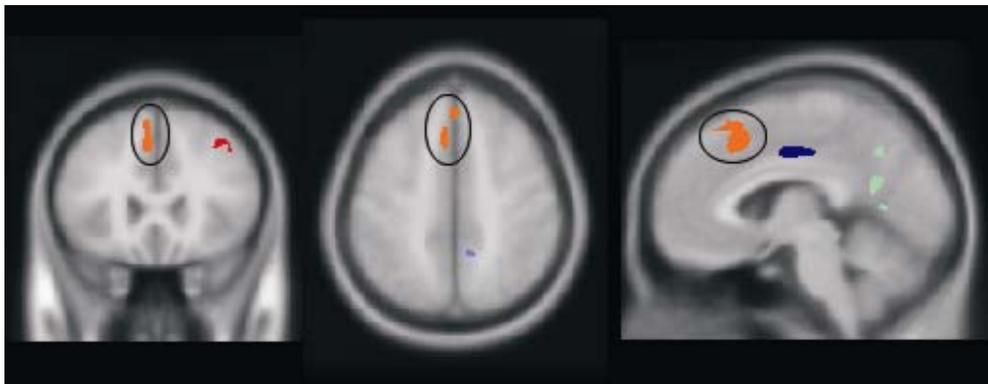
**Cluster 6-** 593 voxels;  $p=0,000089$ ; Giro temporal inferior (E) e Giro Fusiforme (E)



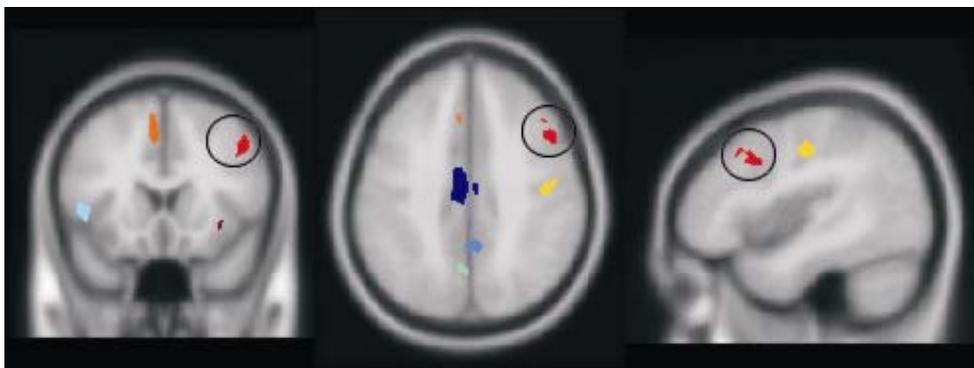
**Cluster 7-** 768 voxels;  $p=0,000800$ ; Giro pós-central (D)



**Cluster 8-** 1260 voxels;  $p=0,000405$ ; Cíngulo (E), Giro frontal médio (E) e Giro frontal superior (E)



**Cluster 9-** 705 voxels;  $p=0,000212$ ; Giro frontal médio (D)

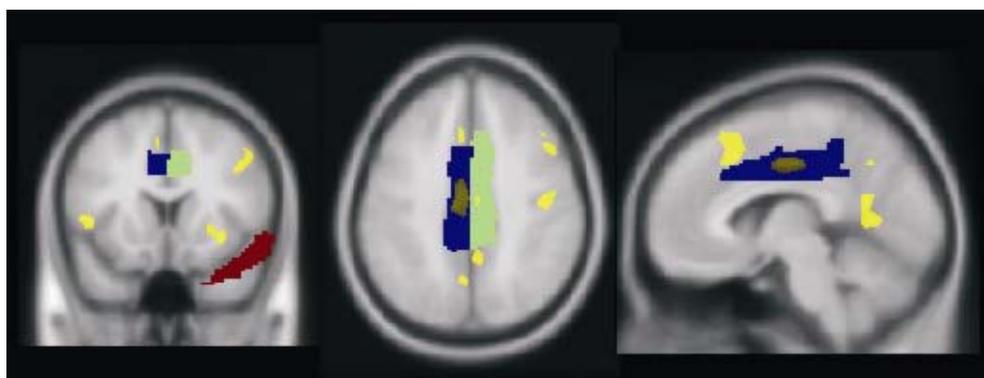


**Cluster 10-** 1187 voxels;  $p=0,002068$ ; Giro frontal inferior (E)



### **SOBREPOSIÇÃO:**

**RESULTADOS DO SPM2 X RESULTADOS SIGNIFICATIVOS DO MARSBAR**

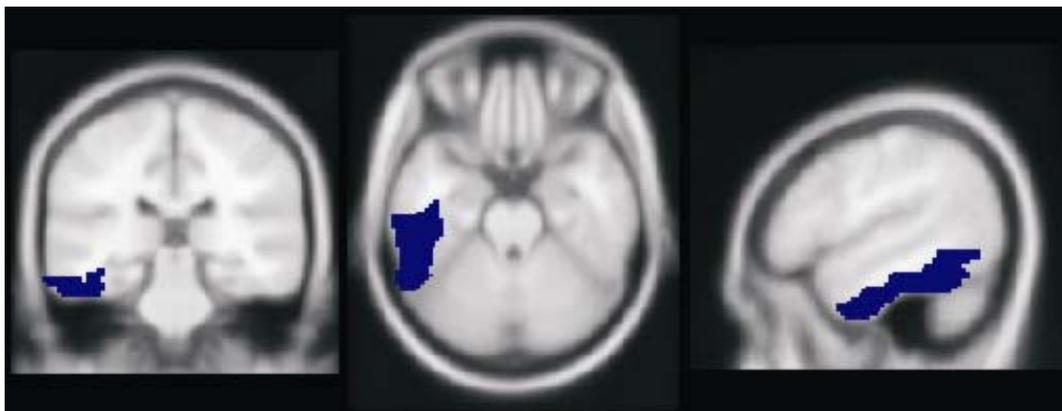


Essa figura mostra uma sobreposição do Resultado do SPM (bolhas amarelas) com os ROIs que apresentaram significância no estudo realizado com o MarsBar (Verde: Cíngulo Direito; Azul: Cíngulo Esquerdo; Bordô: Polo Temporal Superior Direito).

## ROIS - CORRELAÇÃO COM BECK

### ROIS - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

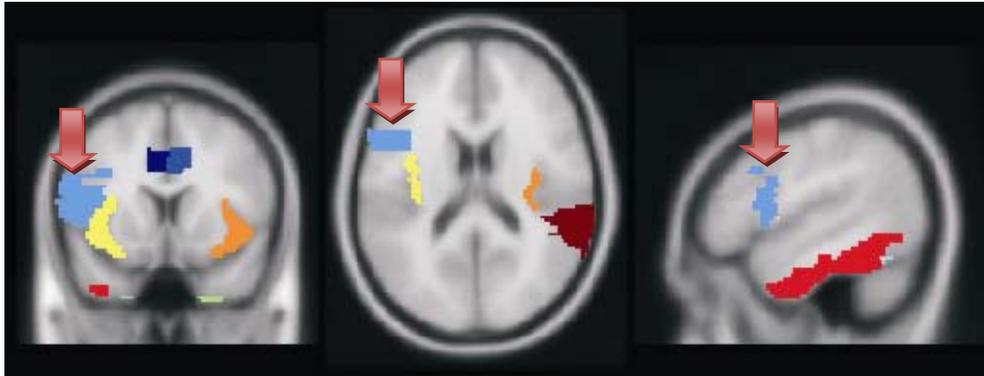
**ROI-** *Temporal\_Inf\_L* (Giro temporal inferior esquerdo)  $p(\text{unc})=0,0048$ ;  $p(\text{cor})=0,5568$ ;  
 $R=-0,57$ ;  $R^2=0,3249$



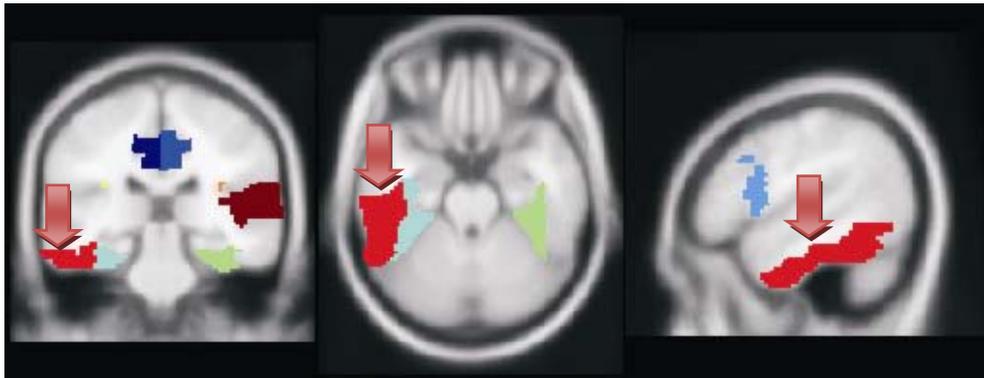
## ROIS - CORRELAÇÃO COM HAD-D

### ROIS - ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HAD)

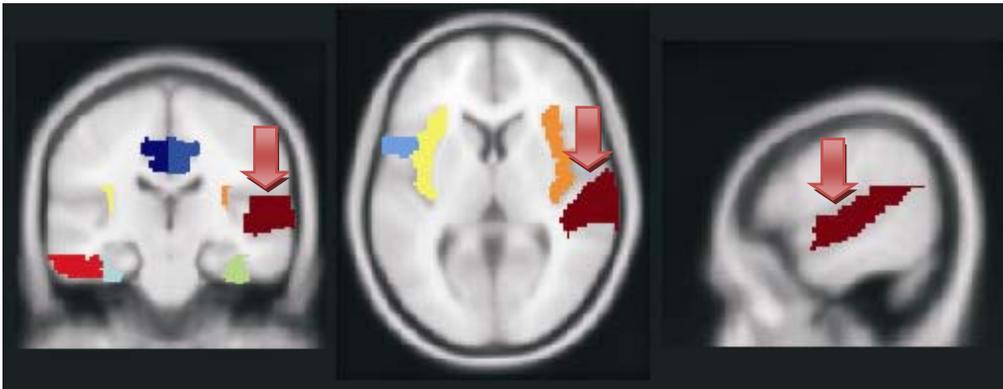
**ROI 1-** Frontal\_Inf\_Oper\_L (Giro frontal inferior esquerdo - parte opercular) Indicado pela seta:  $p(\text{unc})=0,0043$ ;  $p(\text{cor})=0,4988$ ;  $R=-0,57$ ;  $R^2=0,3249$



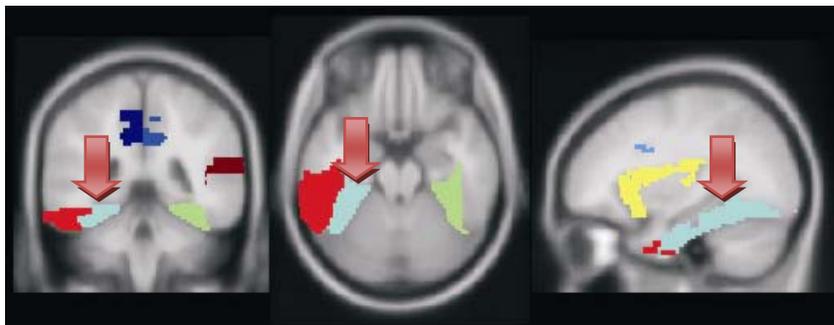
**ROI 2-** Temporal\_Inf\_L (Giro temporal inferior esquerdo) Indicado pela seta:  $p(\text{unc})=0,0009$ ;  $p(\text{cor})=0,1044$ ;  $R=-0,64$ ;  $R^2=0,4096$



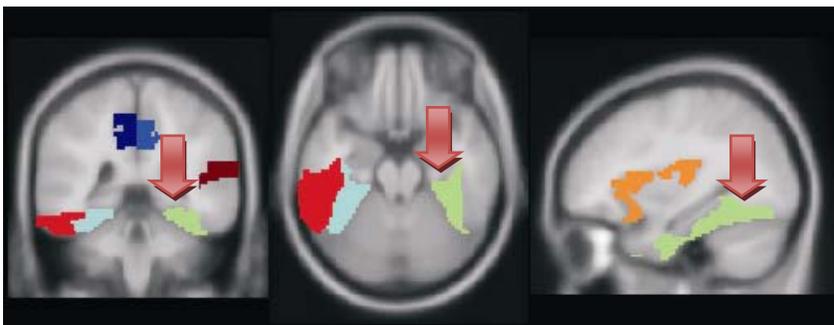
**ROI 3-** Temporal\_Sup\_R (Giro temporal superior direito) Indicado pela seta:  
 $p(\text{unc})=0,0087$ ;  $p(\text{cor})=1,0092$ ;  $R=-0,53$ ;  $R^2=0,2809$



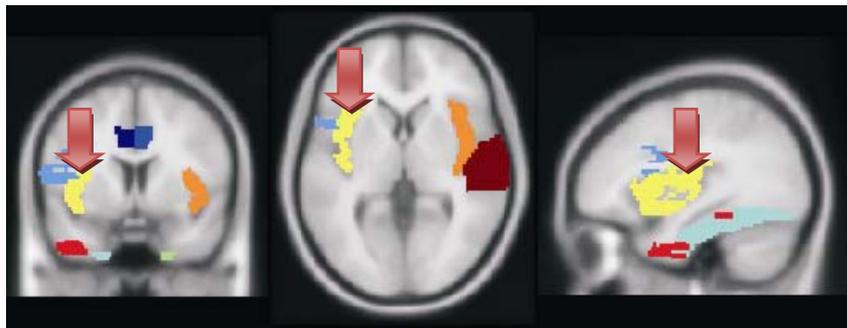
**ROI 4-** Fusiform\_L (Giro fusiforme esquerdo) Indicado pela seta:  $p(\text{unc})=0,0084$ ;  
 $p(\text{cor})=0,9744$ ;  $R=-0,54$ ;  $R^2=0,2916$



**ROI 5-** Fusiform\_R (Giro fusiforme direito) Indicado pela seta:  $p(\text{unc})=0,0003$ ;  
 $p(\text{cor})=0,0348$ ;  $R=-0,68$ ;  $R^2=0,4624$



**ROI 6-** Insula\_L (Ínsula esquerda) Indicado pela seta:  $p(\text{unc})=0,0046$ ;  $p(\text{cor})=0,5336$ ;  
 $R=-0,57$ ;  $R^2=0,3249$



**ROI 7-** Insula\_R (Ínsula direita) Indicado pela seta:  $p(\text{unc})=0,0049$ ;  $p(\text{cor})=0,5684$ ;  
 $R=-0,57$ ;  $R^2=0,3249$

