

DIANA MOITINHO BEZERRA

**Imagens de tensor de difusão em idosos
deprimidos: um estudo baseado na análise
estatística do voxel**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado de Campos
Bottino

SÃO PAULO

2011

DIANA MOITINHO BEZERRA

**Imagens de tensor de difusão em idosos
deprimidos: um estudo baseado na análise
estatística do voxel**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado de Campos
Bottino

SÃO PAULO

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bezerra, Diana Moitinho

Imagens de tensor de difusão em idosos deprimidos : um estudo baseado na análise estatística do voxel / Diana Moitinho Bezerra. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Cássio Machado de Campos Bottino.

Descritores: 1.Transtorno depressivo 2.Idoso 3.Imagem de tensor de difusão
4.Imagem por ressonância magnética

USP/FM/DBD-255/11

Aos meus amados, papai, mamãe e Martinha, pelo amor incondicional e ensinamentos que sempre me guiaram e serviram de alicerce para todas as minhas conquistas.

Sem vocês, nada seria possível!

Eu os amo incondicionalmente para todo o sempre!

Ao vovô (*in memoriam*) e à vovó, pelo amor e exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de todas as coisas, e aos anjos que ele enviou à Terra e respondem pelo nome de papai, mamãe e Martinha.

Ao Prof. Dr. Cássio Bottino, pelo irrestrito apoio durante a realização desta pesquisa e por demonstrar com tamanha humildade sua incomensurável genialidade.

Ao Prof. Dr. Edson Amaro Junior, pelos ensinamentos e questionamentos tão pontuais e essenciais à realização deste trabalho e por toda a atenção dirigida.

Ao Prof. Dr. Eduardo Yoshio Nakano, pela amizade, pelas palavras de apoio e incentivo e pela tão necessária consultoria estatística.

Ao Fabrício Ramos Silvestre Pereira, pelo apoio e ensinamentos essenciais à realização deste trabalho e ao Prof. Dr. Fernando Cendes responsável pelo laboratório de Neuroimagem da Universidade Estadual de Campinas.

Ao Paulo Victor Ferrari Nakano, pela amizade, pelas sempre sábias palavras de conforto e pelo apoio em momentos tão incertos.

À Alline Alvarenga, pela amizade, pelo companheirismo, pela lealdade, pelos conselhos sempre ditos com tanta exatidão e tanto amor.

À família Tá-Mar, por todo o companheirismo, carinho, preocupação e momentos de distração sempre tão proveitosos.

A todos os meus amigos e familiares que, mesmo distantes, sempre se fizeram presentes.

À equipe da área clínica, Dr. Marco A.A. Moscoso, Dra. Salma Ribeiz e Profa. Dra. Renata Ávila.

Agradeço também às seguintes pessoas, que contribuíram para a realização deste trabalho:

Prof. Dr. Marcel Parolin Jackowski

Prof. Dr. Cláudio Campi

Profa. Dra. Tânia Correa Alves

Prof. Dr. Geraldo Busatto

Prof. Dr. Fábio Duran

À Maria Umbelina S. de Jesus e Erika Hazome Hayashi pela sempre tão ágil viabilidade aos periódicos de acesso restrito e pelo constante bom humor.

À Alessandra Moraes, Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pela paciência e apoio.

A todos os pacientes e seus familiares que participaram desta pesquisa.

E, por fim, à CAPES, pelo apoio financeiro e por investir em novos cientistas.

*“O todo sem a parte não é todo,
A parte sem o todo não é parte,
Mas se a parte faz o todo, sendo parte,
Não se diga que é parte, sendo todo.”*

Gregório de Matos Guerra

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed.

São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1. Estruturas neurais envolvidas com o processamento emocional.....	22
2.2. Modelo neuroanatômico para o transtorno depressivo.....	24
2.3. Depressão na terceira idade e alterações cognitivas.....	26
2.4. DTI no envelhecimento normal.....	29
2.5. DTI no idoso deprimido.....	30
2.6. Panorama do processamento de dados DTI.....	34
3. OBJETIVOS.....	36
3.1. Objetivos primários.....	37
3.2. Objetivos secundários.....	37
4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	38
4.1. Hipótese do estudo.....	39
5. MÉTODOS.....	40
5.1. Delineamento do estudo.....	41
5.2. Amostra.....	41
5.2.1. Caracterização dos sujeitos avaliados.....	43
5.3. Considerações éticas.....	45
5.4. Instrumentos.....	46

5.4.1. Avaliação cognitiva	46
5.4.2. Avaliação funcional	47
5.4.3. Avaliação da sintomatologia depressiva	47
5.4.4. Avaliação das comorbidades clínicas	48
5.5. Conceitos básicos de DTI	49
5.6. Aquisição das imagens	52
5.7. Processamento das imagens.....	52
5.8. Análise estatística	54
5.8.1. Análise post-hoc do poder do teste.....	55
6. RESULTADOS.....	57
7. DISCUSSÃO	63
8. CONCLUSÃO	70
9. ANEXOS	72
9.1. Anexo A	73
9.2. Anexo B	76
9.3. Anexo C	77
9.4. Anexo D	78
10. REFERÊNCIAS	79
APÊNDICE	

Lista de abreviaturas

B-ADL	Escala Bayer de atividade de vida diária
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CA	Cíngulo anterior
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10 ed.
CIRS	Escala de comorbidades clínicas
COF	Córtex orbito-frontal
CPFDL	Córtex pré-frontal dorso lateral
CPFDM	Córtex pré-frontal dorso medial
CPFVL	Córtex pré-frontal ventro lateral
DIP	Depressão de início precoce
DIT	Depressão de início tardio
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4ed.
DTI	Imagem de tensor de difusão (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
FA	Fração de Anisotropia
FAPESP	Fundo de Amparo a Pesquisa de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da USP
FOV	Field of View ou campo de estudo
HAM-D	Escala Hamilton de Depressão
HC	Hospital das Clínicas

INCOR	Instituto do Coração
IPQ	Instituto de Psiquiatria
MADRS	Escala Montgomery – Asberg de depressão
MD	Difusividade média (<i>Mean Diffusivity</i>)
MEEM	Mini-exame do Estado Mental
MNI	Montreal Neurological Institute
ONU	Organização das Nações Unidas
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PROTER	Programa terceira idade
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse
TC	Tomografia computadorizada
TDM	Transtorno depressivo maior
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
USP	Universidade de São Paulo
VBA	Análise baseada no voxel (<i>Voxel Based Analysis</i>)
VBM	Morfometria baseada no voxel (<i>Voxel Based Morphometry</i>)

Resumo

Imagens de tensor de difusão em idosos deprimidos: um estudo baseado na análise estatística do voxel

Introdução: Os transtornos depressivos constituem um problema de saúde pública na terceira idade, e estima-se que a depressão será uma das três principais causas de sobrecarga de doença no mundo nas próximas décadas. Métodos de neuroimagem têm sido amplamente utilizados em estudos de depressão em idosos, pois são técnicas não invasivas que permitem a detecção de alterações cerebrais estruturais e funcionais. Fração de Anisotropia (FA) e Difusividade Média (MD) são índices indiretos da integridade micro-estrutural da substância branca, mensurados através de imagens de tensor de difusão (DTI). A maioria dos estudos a respeito de depressão e neuroimagem tem focado apenas em possíveis diferenças em regiões de interesse (ROI) previamente determinadas. Pesquisas sobre depressão em idosos e as alterações estruturais por tensor de difusão em todo o cérebro são escassos. O objetivo deste estudo foi investigar a existência de alterações nos parâmetros de FA ou MD em todo o cérebro, sem uma região de interesse previamente definida, comparando idosos deprimidos a idosos sem depressão. **Métodos:** Exames de imagem cerebral por ressonância magnética foram obtidos de 47 idosos deprimidos (idade média=70,94 ± 6,98), segundo critérios diagnósticos do DSM-IV, e 36 idosos sem depressão (idade média=69,39 ± 7,21) (p=0,32). O exame de

neuroimagem dos sujeitos foi realizado em aparelho de ressonância magnética (RM) de 1,5 T, (TE mínimo, TR=10000ms, FOV=26, matriz=128x128, espessura=5mm). Os parâmetros de difusão das imagens de RM foram obtidos a partir de 25 direções não colineares com um b-valor de 1000s/mm² juntamente com imagem sem gradientes de difusão b=0. Antes da aquisição dos exames de imagem, um psiquiatra administrou os seguintes testes: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Teste Cognitivo Cambridge (CAMCOG), Escala Montgomery-Aberg de Depressão (MADRS) e Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Não foram encontradas diferenças significativas nos dados demográficos entre os grupos. A análise estatística baseada no voxel dos dados de FA foi realizada com uso da ferramenta TBSS, parte do programa FSL, que projeta a FA de cada indivíduo em um esqueleto de FA média antes de aplicar a análise estatística baseada no voxel entre os sujeitos da amostra. Diferenças entre os grupos foram controladas para idade. **Resultados:** Os escores médios da avaliação cognitiva para o grupo de idosos deprimidos foram: CAMCOG=82,94 ± 13,95 e MEEM=25,21 ± 3,74; e para o grupo controle: CAMCOG=90,83 ± 8,88 (p=0,017) e MEEM=27,86 ± 1,99 (p=0,004). Quanto às escalas de sintomatologia depressiva, tem-se no grupo de idosos deprimidos: MADRS=23,23 ± 8,60 HAM-D=18,64 ± 6,17; e no grupo de idosos sem depressão: MADRS=1,39 ± 1,20, HAM-D=2,67 ± 1,57. Após o ajuste por idade, o grupo de idosos deprimidos não apresentou diferenças significativas nos parâmetros de FA e de MD. Os escores da avaliação cognitiva (CAMCOG e MEEM) não se correlacionaram significativamente

aos parâmetros de FA nem de MD. Resultados semelhantes foram obtidos após a correlação com escores das escalas de sintomatologia depressiva (MADRS e HAM-D). **Conclusão:** Não houve diferença significativa, na amostra estudada, dos parâmetros de FA ou MD entre os idosos deprimidos e idosos sem depressão quando o cérebro é analisado sem a utilização de ROI. Não houve correlação, na presente amostra, entre avaliação cognitiva e FA ou MD nem entre gravidade da depressão e estes parâmetros de avaliação de alteração de substância branca.

Summary

Diffusion tensor images in elderly depressed: a voxelwise statistical analysis study

Introduction: Depressive disorders constitute a public health problem in old age, and depression is projected to be one of the three leading causes of burden of disease worldwide in the next decades. Neuroimaging methods have been widely used in studies of depression in the elderly, because they are noninvasive techniques that allow the detection of structural and functional brain changes. Fractional Anisotropy (FA) and Mean Diffusivity (MD) are neuroimaging index of micro-structural white matter integrity, measured using diffusion tensor imaging. Most studies investigating depression and neuroimaging have focused only in possible differences in regions of interesting (ROI) previously selected. Studies investigating correlation between elderly depression and structural alterations measured by diffusion tensor in the whole brain are scarce. The aim of this study was to investigate the existence of FA or MD differences in the whole brain, without a region of interest previously determined, between elderly depressed and elderly without depression. **Methods:** Brain magnetic resonance imaging scans were obtained on 47 elderly depressed subjects (mean age=70.9 ± 6.9), according to DSM-IV criteria, and 36 healthy elderly controls (mean age=69.4 ± 7.2) (p=0.32). Scanning of subjects was performed on a 1,5T MRI scanner (TE minimum, TR=10000ms, FOV=26, matrix=128x128, section

thickness=5mm). Diffusion MR images were obtained from 25 non-colinear directions with a b-value of 1000 s/mm² along with a b=0 image with no diffusion gradients. Before MRI acquisition, a psychiatrist administered the following psychiatric tests: Cambridge Cognitive Test Examination (CAMCOG), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montgomery-Aberg Depression Rating Scale (MADRS), and Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D). No significant differences were found on demographic data between groups. Voxelwise statistical analysis of FA data was carried out using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS), part of FSL program. TBSS projects all subjects' FA data onto a mean FA tract skeleton, before applying voxelwise cross-subject statistics. Differences between groups were assessed controlling for age. **Results:** The mean score from cognitive assessment for the whole depression group was: CAMCOG=82,94 ± 13,95 and MMSE=25,21 ± 3,74; and for controls: CAMCOG=90,83 ± 8,88 (p=0,017) and MMSE=27,86 ± 1,99 (p=0,004). Results of depressive symptom assessment for the patient group were MADRS=23.23 ± 8.60 HAM-D=18.64 ± 6.17 and MADRS=1.39 ± 1.20, HAM-D=2.67 ± 1.57 for control group. After controlling for age, geriatric depressed subjects had no significant differences on FA and on MD parameters. No significant correlations were found between scores from cognitive tests (CAMCOG and MMSE), and FA or MD parameters. Similar results were obtained after correlating scores from scales measuring depressive symptoms (MADRS and HAM-D) and FA or MD parameters. **Conclusions:** There was no significant difference in FA or MD values between elderly depressed and

elderly without depression when the brain is analyzed without a ROI previously determined. There was no correlation, in the present sample, between cognitive assessment and FA or MD, neither between severity of depression and these brain white matter parameters.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A depressão, por representar um dos transtornos mais prevalentes na terceira idade (MacFall et al., 2001; Kumar et al., 2002), tem sido cada vez mais investigada. Sabe-se que na população idosa, os quadros depressivos têm características clínicas peculiares. Em muitos pacientes é possível observar, por exemplo, uma diminuição da resposta emocional e um predomínio de determinados sintomas, como diminuição do sono, perda de prazer nas atividades habituais, ruminções sobre o passado e perda de energia (Krishnan, 1992), o que torna mais complexo o diagnóstico dessa condição nessa população.

Dessa maneira, outras estratégias, como métodos de neuroimagem, estudos bioquímicos ou classificação genética, podem auxiliar na detecção desses sinais e sintomas associados e, futuramente, no diagnóstico e ações terapêuticas. Métodos de neuroimagem têm sido amplamente utilizados em estudos de depressão em idosos, pois constituem técnicas não invasivas que possibilitam a detecção de alterações estruturais e funcionais do cérebro.

Imagem de tensor de difusão (do inglês Diffusion Tensor Imaging) [DTI] é uma variação do exame de ressonância magnética (RM) estrutural, que mensura a taxa e a direção da difusão da água nos tecidos, permitindo a quantificação de microestruturas do tecido cerebral. É particularmente utilizada no estudo de organizações de regiões cerebrais como a substância

branca e fibras de tratos neurais, pois é capaz de detectar sutis alterações em substância branca antes mesmo que reduções volumétricas devido a estas alterações se tornem aparentes (Jones, 2005; Taylor et al., 2004a).

O estudo de DTI fornece dados como a fração de anisotropia (FA) e a difusividade média (do inglês “Mean Diffusivity”) [MD], que permitem mensurar a difusividade da água no tecido cerebral de maneira quantitativa e, desta forma, determinar indiretamente a organização tecidual das fibras axonais. Imagens DTI são uma ferramenta particularmente importante para examinar mudanças no cérebro de idosos, dadas as alterações em substância branca observadas nesta população (Moseley, 2002).

Existem diversas formas de processar os dados oriundos dessas imagens, seja mediante o delineamento de regiões *a priori*, seja por meio de análises baseadas no *voxel*. Contudo, a análise que apresenta menos limitações a esses dados é feita com uso de uma ferramenta proposta recentemente, chamada estatística espacial baseada no trato.

Parâmetros de DTI têm sido utilizados para avaliar indiretamente a microestrutura da substância branca nos transtornos de humor (Sexton et al., 2009). Entretanto, estudos investigando depressão no idoso utilizando a técnica de DTI são escassos.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estruturas neurais envolvidas com o processamento emocional

Para que uma emoção possa ocorrer no ser humano, diversas estruturas cerebrais são acionadas desde a apresentação do estímulo ao indivíduo até a identificação, avaliação e finalmente a associação desse estímulo a uma resposta emocional adequada.

Broca em 1877 introduziu o termo “grande lobo límbico” para se referir à circuitaria neural envolvida com os processos afetivos. O lobo límbico como proposto por Broca era composto por estruturas como: giros do cíngulo e para-hipocampal, e a chamada “fissura límbica” como sendo constituída pelos sulcos atualmente denominados: sulco do cíngulo, sulco subparietal e sulco colateral. Posteriormente, o chamado “lobo límbico” veio a se tornar o sistema límbico.

O Circuito de Papez, descrito em 1937, visa a explicar as intercomunicações existentes no sistema límbico. Esse é um circuito hipocampo-tálamo-cingulado-hipocampal, que envolve um feixe de substância branca sob o giro do cíngulo. Papez propôs que o circuito constituído pelo giro do cíngulo, giro para-hipocampal, hipocampo, fórnix, corpo mamilar, núcleos anteriores do tálamo seria o circuito básico das emoções (Papez, 1937 apud Dalgleish, 2004). Com o advento das pesquisas com neuroimagem, novas estruturas passaram a ser

consideradas no processo de formação das emoções (Phillips et al., 2003a e b).

Como proposto por Phillips e colaboradores, o estímulo, após ser apresentado, passa pela etapa de avaliação para que se tenha a expressão do estado afetivo referente a este estímulo. A amígdala, a ínsula e o núcleo caudado atuam no processo de identificação do significado emocional do estímulo apresentado. No processamento da resposta afetiva, estão envolvidos o córtex pré-frontal ventro lateral (CPFVL), córtex orbito-frontal (COF), cíngulo anterior (CA) ventral, amígdala, córtex insular e estriado ventral (Phillips et al., 2003a e b).

Todas as estruturas acima mencionadas (CPFVL, COF, CA ventral, amígdala, ínsula e estriado ventral), mais os núcleos do mesencéfalo e o tálamo, formam o chamado sistema afetivo ventral. O sistema afetivo ventral medeia as etapas de apresentação do estímulo, identificando-o, e regula o componente autônomo da resposta emocional (Phillips et al., 2003a).

A regulação, tanto da avaliação do estímulo como da expressão do estado afetivo, é mediada pelo sistema afetivo dorsal, que é composto pelo córtex pré-frontal dorso lateral (CPFDL), córtex pré-frontal dorso medial (CPFDM), CA dorsal e hipocampo, sendo, portanto, a regulação das respostas afetiva e comportamental de responsabilidade do sistema afetivo dorsal (Phillips et al., 2003a e Busatto et al., 2006).

Das estruturas cerebrais até então mencionadas, algumas isoladamente têm funções bastante específicas, como é o caso do hipocampo, responsável pela memória declarativa e conversão da memória

de curto prazo em longo prazo; da amígdala, responsável pela memória de eventos emocionais; e do tálamo, cuja responsabilidade é a integração dos estímulos sensoriais e motores (Busatto et al, 2006).

Achados recentes evidenciaram a possível participação de conexões cerebelares no processo emocional. Diferentes áreas corticais vieram a demonstrar a participação do cerebelo também em atividades comportamentais, sendo que as alças que o conectam ao córtex pré-frontal são relacionadas a funções cognitivas e comportamentais (Middleton et al, 2000).

Cabe ressaltar que as etapas de processamento emocional citadas correspondem ao processamento fisiológico do cérebro, de modo que eventual desequilíbrio em qualquer das conexões pode gerar alterações na resposta emocional.

2.2. Modelo neuroanatômico para o transtorno depressivo

Os achados mais consistentes sobre possíveis modelos neuroanatômicos da depressão são os que relacionam o aparecimento da depressão a anormalidades de circuitos cerebrais, ligando o córtex pré-frontal aos gânglios da base (circuitos fronto-estriatais) (Busatto et al, 2006).

Estudos iniciais de neuroimagem, com Tomografia Computadorizada (TC), sugerem aumento dos ventrículos e alargamento dos sulcos corticais; já trabalhos mais recentes avaliando a morfometria cerebral com RM, além de confirmarem esses achados iniciais com TC, sugerem a presença de

anormalidades volumétricas sutis envolvendo além do lobo frontal e gânglios da base. Foram descritas várias outras regiões envolvidas com o processamento emocional como: hipocampo, amígdala, CA (dorsal e ventral), tálamo, ínsula e regiões como o cerebelo no transtorno depressivo (Elkis et al, 1995; Krishnan, 1993; Sheline et al, 1996; Busatto et al, 2006; Sheline et al, 2006; Steffens et al, 2002; Ballmaier et al, 2004).

Achados de neuroimagem funcional, através da tomografia por emissão de pósitron (PET), também indicaram alterações na atividade de áreas ligadas a esses sistemas. Drevets e colaboradores encontraram aumento na atividade do córtex pré-frontal e da amígdala, ambos bilateralmente, em pacientes com transtorno depressivo (Drevets et al, 1992). Já em 2002, o mesmo grupo, ao pesquisar a atividade no cérebro de pacientes deprimidos, encontrou aumento da atividade na amígdala esquerda, no CPFVL e COF bilateralmente e redução na atividade no CPFDL e CPFDM, assim como no CA subgenua. Aumento do consumo de glicose também foi relatado no tálamo, córtex pré-frontal e caudado em estudo conduzido por Brody em 2001, no qual foi reportada diminuição de atividade no lobo temporal (Brody et al, 2001).

Em artigo de revisão, foi reportada redução de atividade no córtex pré-frontal em pacientes deprimidos através de diversos estudos que investigaram alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional (Fitzgerald et al., 2006).

Esses achados sugerem que as alterações nos sistemas afetivos ventral e dorsal são relevantes para o surgimento do transtorno depressivo.

A discrepância de resultados nos estudos de neuroimagem com transtorno depressivo pode refletir a heterogeneidade clínica das amostras e, também, possíveis heterogeneidades intrínsecas à fisiopatologia do próprio transtorno.

2.3. Depressão no idoso e alterações cognitivas

Segundo a definição de depressão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), devem estar presentes em graus variados de intensidade, nos episódios típicos: humor deprimido, perda de interesse e prazer nas atividades, energia diminuída levando a uma fadiga aumentada e atividade diminuída. As taxas de prevalência deste transtorno na população idosa variam entre 4,7% a 36,8%, quando são consideradas as diferentes formas e a gravidade da depressão (Mello et al., 2007, Barcelos-Ferreira et al, 2010).

A depressão não causa apenas sofrimento emocional, intrinsecamente ligado ao quadro depressivo, mas também pode causar, além de déficits cognitivos, aumento do risco de doenças neurodegenerativas e, muitas vezes, necessidade de internação hospitalar, devendo ser alvo de políticas públicas, através de programas que possam minimizar o impacto causado por esta doença. O transtorno depressivo está projetado para ser uma das três principais causas de sobrecarga de doença no mundo em 2030 (Mathers e Loncar, 2006).

Diversas alterações somáticas relacionadas a ritmos biológicos são evidentes em transtornos depressivos, como, por exemplo, alterações no ciclo sono-vigília e de apetite. Essas alterações fazem parte, inclusive, dos critérios de diagnóstico para transtornos depressivos e das escalas de avaliação de sintomas depressivos.

A depressão em idosos é um transtorno psiquiátrico determinado por condições diversas, como: redução de perspectivas sociais; declínio da saúde; alterações biológicas, vasculares, estruturais e funcionais; além de disfunção neuroendócrina e neuroquímica que ocorrem no cérebro durante o envelhecimento (Forlenza, 2000). Nenhum fator isolado explica satisfatoriamente a gênese de sintomas depressivos no idoso. Portanto, o desenvolvimento da depressão nos idosos tem um caráter fundamentalmente multifatorial (Bottino, 2003).

Quando o primeiro episódio depressivo ocorre após os 60 anos de idade, caracteriza-se a depressão de início tardio, cuja prevalência gira em torno de 2% dos idosos (Scalco, 2000).

Alterações de humor, cognição e sintomas vegetativos são algumas das características clínicas que podem distinguir idosos, cujos sintomas depressivos se iniciaram precocemente (DIP), antes dos 60 anos de idade, daqueles cujos sintomas se iniciaram após os 60 anos, ou seja, os idosos com depressão de início tardio (DIT). Os pacientes com DIT apresentam maior retardo psicomotor, alterações cognitivas mais acentuadas e maior apatia (Alexopoulos et al., 1997; Krishnan et al 1997; e Krishnan et al.,

2004), além de apresentarem com maior frequência anormalidades estruturais e funcionais no cérebro (Blazer, 2003).

A depressão está claramente associada a déficits cognitivos e funcionais (Blazer et al., 1991), mesmo quando os sintomas são moderados (Kiosses et al., 2000), e estes geralmente estão presentes durante o episódio depressivo e após a remissão do mesmo (Butters et al., 2000; Alexopoulos et al., 1993). Além disso, o grau de comprometimento cognitivo parece acompanhar a gravidade dos sintomas (Baudic et al., 2004).

Outra característica interessante do funcionamento cognitivo dos idosos deprimidos é que parece haver maior dificuldade em tarefas complexas que demandam envolvimento do córtex pré-frontal nessa população, como tarefas envolvendo planejamento, uso de estratégia, atenção e intenção, enquanto que processos mais automáticos parecem estar preservados (Elderkin-Thomson et al., 2003).

A depressão em idosos está associada a uma série de outras comorbidades, como, maior risco de acidente vascular cerebral, coronariopatia, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular (Scalco, 2000). Transtornos de início tardio podem ocorrer em decorrência de doenças que aumentam com a idade, como as doenças cérebro vasculares e neurodegenerativas.

Nos transtornos depressivos em idosos, podem-se somar às alterações de ritmos biológicos, próprias da depressão, como visto anteriormente, aquelas relacionadas aos ritmos biológicos do envelhecimento como: modificações biológicas em todos os sistemas,

alterações psicológicas e sociais, com repercussões no diagnóstico e no tratamento.

2.4. DTI no envelhecimento normal

Estudos com DTI, em população saudável, demonstram consistentemente uma maior vulnerabilidade da substância branca frontal associada ao envelhecimento (Pfefferbaum et al., 2005; Salat et al., 2005; Sullivan e Pfefferbaum 2007), enquanto em regiões mais posteriores, os resultados não são unânimes (Bhagat e Beaulieu 2004; Salat et al., 2005). Alterações de MD, assim como de FA, no envelhecimento, primariamente se manifestam na substância branca anterior (Pfefferbaum et al., 2005).

Alterações cerebrais nos parâmetros de difusividade relacionadas à idade são observadas em regiões que envolvem a regulação de humor, como no COF (Salat et al., 2005) e CA (Pfefferbaum et al., 2005). Diferenças em estruturas de substância branca centrais, como o corpo caloso, também são relatadas (Bhagat e Beaulieu, 2004; Head et al., 2004).

Em estudo com 38 indivíduos de 21 a 76 anos, Salat e colaboradores observaram que das nove ROIs investigadas (sendo ao menos uma em cada lobo cerebral, além do genu e do esplênio do corpo caloso), no lobo frontal, parte posterior da cápsula interna e genu do corpo caloso evidenciaram declínio de FA com o aumento da idade, sendo que regiões temporais e posteriores apresentaram-se relativamente preservadas (Salat, et al., 2005).

Evidências recentes sugerem que alterações na integridade da substância branca ao longo da vida estejam associadas a alterações cognitivas (Vernooij et al., 2009; Schiavone et al., 2009).

Cabe ressaltar que a falta de estudos longitudinais limita a generalização desses resultados.

2.5. DTI no idoso deprimido

A grande maioria dos estudos investigando parâmetros de difusão e depressão no idoso utilizaram método de avaliação das imagens por ROI e observaram alterações principalmente em regiões frontais e temporais (Taylor et al., 2004b; Nobuhara et al., 2004; Nobuhara et al., 2006; Yang et al., 2007; Taylor et al., 2008; Shimony et al., 2009). No entanto, como os pesquisadores analisaram apenas regiões pré determinadas do cérebro, não se sabe o quão relacionadas à etiologia da depressão estariam também as demais áreas do cérebro que não foram analisadas. Por outro lado, estudos investigando alterações em toda a substância branca através de DTI, em idosos deprimidos, são raros e inconclusivos (Dalby et al., 2010 e Yuan et al., 2007). Dados referentes às pesquisas que investigaram idosos com e sem depressão, através de parâmetros de anisotropia, publicados até o momento, estão dispostos na tabela 1.

Em estudo utilizando a técnica de DTI em 106 idosos deprimidos e 84 controles por meio de ROIs em regiões frontais, corpo caloso, CA e cápsula interna, Bae e colaboradores observaram FA reduzida no grupo de pacientes

no CA direito e giro frontal medial esquerdo. No mesmo estudo foi investigada a presença de associação entre idade de início da depressão e os dados de DTI, observando que à medida que a sintomatologia depressiva se iniciava mais precoce (antes dos 60 anos), os valores de FA eram inferiores no giro frontal medial esquerdo, quando comparados os pacientes com DIP, DIT e os controles. Ao analisar a gravidade da depressão através dos escores da MADRS e parâmetros DTI, não foram observadas associações (Bae et al., 2006).

Autores investigando depressão em idosos e DTI, mediante comparação entre pacientes e controles sem depressão, encontraram redução significativa de FA em pacientes deprimidos apenas em ROIs frontais e temporais (Nobuhara et al., 2004; Nobuhara et al., 2006 e Yang et al., 2007). Nos mesmos estudos, foram investigadas outras ROIs como o corpo caloso, sendo que o estudo conduzido por Nobuhara em 2006 avaliou também regiões parietais e occipitais.

A fim de investigar uma medida análoga à FA, a chamada anisotropia relativa, e MD, em pacientes idosos deprimidos, Shimony e colegas (2009) analisaram ROIs difusas. Os autores observaram que apenas ROIs em regiões pré-frontais apresentaram redução da anisotropia relativa em pacientes deprimidos, sendo que diferenças na difusividade mensuradas através de MD foram observadas em regiões pré-frontais e em ROIs de substância branca profunda (Shimony et al., 2009).

Quanto às análises *voxel-a-voxel* sem regiões definidas *a priori*, Yuan e colaboradores, utilizando VBM, investigaram 16 idosos que haviam

remitido do transtorno depressivo e 14 idosos sem depressão. Os autores reportaram redução de FA no grupo de pacientes, em regiões frontais, temporais, parietais e occipitais, sugerindo perda na integridade da substância branca de maneira generalizada no primeiro episódio de depressão geriátrica, mesmo com a remissão dos sintomas. Os mesmos autores sugeriram que essa perda de integridade da substância branca estaria associada ao pior desempenho cognitivo desses pacientes (Yuan et al., 2007). No único estudo até o momento, que investigou depressão em idosos e parâmetros de difusão, por meio de análise VBA sem determinação de ROI, os autores não reportaram diferenças significativas entre o grupo de idosos deprimidos e o grupo de idosos sem depressão. Nesse mesmo estudo, foi encontrada associação entre gravidade da depressão e valores de FA em tratos com lesão de substância branca (Dalby et al., 2010). Não encontramos estudos publicados, até o presente momento, que utilizaram a metodologia TBSS para investigar a associação entre parâmetros de difusão e transtorno depressivo em idosos, comparados a controles sem depressão, sem investigar regiões definidas *a priori*.

Estudo	n	Idade	Desenho	Método	Resultados significativos nos pacientes
Taylor et al., 2004	17 16	67,5 (6,1) 69,8 (6,4)	Deprimidos x controles	ROI	↓ FA no giro frontal superior direito
Nobuhara et al., 2004	8 12	62,9 (5,8) 60,9 (4,6)	Deprimidos x controles	ROI	↓ FA frontal e temporal
Nobuhara et al., 2006	13 13	62,8 (6,6) 61,5 (4,8)	Deprimidos x controles	ROI	↓ FA frontal e temporal Associação entre gravidade e FA no lobo frontal
Bae et al., 2006	106 84	70,4 (6,4) 71,7 (6,0)	Deprimidos x controles	ROI	↓ FA no giro frontal médio esquerdo e no cíngulo anterior direito Sem associação entre gravidade e FA
Yang et al., 2007	31 15	64,6 (5,2) 64,3 (4,2)	Deprimidos x controles	ROI	↓ FA nos giros frontais superior e médio e no giro para-hipocampal direito
Yuan et al., 2007	16 14	66,9 (7,0) 67,1 (4,8)	Remitidos x controles	VBM	↓ FA nos giros frontais superior direito, inferior esquerdo; giro temporal medial esquerdo; giro occipital medial direito; lóbulo parietal inferior direito; caudado direito e putamen direito
Shimony et al., 2009	78 23	68,6 (7,2) 70,0 (5,9)	Deprimidos x controles	ROI	↓ RA (análoga à FA) em ROIs pré-frontais ↑ MD em ROIs pré-frontais e substância branca profunda ↑ MD em conjunto de ROIs não pré-frontais (temporal, parietal, occipital e regiões motoras)
Dalby et al., 2010	22 22	57,4 (4,6) 59,2 (7,3)	Deprimidos x controles	VBA	Ausência de alteração em FA Associação entre FA e gravidade em tratos com lesões de substância branca

2.6. Panorama do processamento dos dados DTI

Os primeiros estudos utilizando exames de ressonância magnética (RM) foram realizados quantificando-se alterações volumétricas, tanto em substância branca quanto cinzenta. Pesquisas analisando substância branca têm sido realizadas tanto com seqüências de rotina nos exames de RM, quanto com técnicas mais recentes, como DTI.

De maneira geral, as imagens DTI podem ser analisadas mediante determinação de uma ou mais regiões de interesse (do inglês *Region of Interest*) [ROI] ou pela análise baseada em *voxel* (do inglês *Voxel Based Analysis*) [VBA].

A análise por ROI é um método manual ou semi-automatizado que analisa regiões pré determinadas do cérebro, mas é limitada pela falta de diretrizes padrão para delinear tais regiões (Sexton et al., 2009), além de verificar alterações exclusivamente nas regiões previamente determinadas ignorando, portanto, possíveis alterações em outras estruturas.

A análise VBA, por outro lado, é um método observador-independente que explora todo o cérebro, sem qualquer hipótese anterior (Smith et al. 2006 e Smith et al., 2007). Uma das abordagens VBA mais utilizadas, embora inicialmente proposta para o estudo da volumetria tanto de substância branca quanto cinzenta, é a da morfometria baseada no *voxel* (do inglês *Voxel Based Morphometry*) [VBM] (Ashburner & Friston, 2001). Entretanto, este método conta com limitações importantes quando se trata do processamento dos parâmetros de anisopia. Dentre as limitações da análise VBM para dados de DTI estão os problemas causados por

imprecisões de alinhamento, e a falta de metodologia fundamentada para a escolha do grau de suavização (Smith et al., 2006), o que, segundo os mesmos autores, pode acarretar na inclusão de falsos positivos entre os resultados. Outra limitação é que neste tipo de análise todos os *voxels* devem ser processados, exigindo um grande número de cálculos para a análise estatística (Afzali et al., 2011).

Smith et al. (2006) sugeriram recentemente um novo método automatizado baseado na análise estatística espacial do trato de substância branca (do inglês "*Tract Based Space Statistical*") [TBSS] como parte do programa *Fmrib Software Library* (FSL). Com esta ferramenta, espera-se melhorar a objetividade e facilidade de interpretação das análises de DTI, uma vez que são utilizados os próprios parâmetros de difusão para o registro das imagens. Além disso, foi desenvolvida para o TBSS uma forma de atenuar os problemas relacionados ao uso de alinhamento padrão de VBM, para tanto, os dados de FA de cada sujeito são projetados em um esqueleto médio de FA, o que faz com que apenas o que se encontra nesse esqueleto de FA seja considerado para a análise estatística final.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Principais

- Quantificar microalterações estruturais de substância branca em cérebros de idosos deprimidos comparados a idosos sem depressão, por meio da mensuração das frações de anisotropia (FA) e difusividades médias (MD), fazendo-se uma investigação *voxel-a-voxel* das imagens de tensor de difusão.

3.2. Objetivos secundários

- Correlacionar os dados de FA e MD aos escores das avaliações cognitiva e funcional e à gravidade dos sintomas depressivos de idosos deprimidos e idosos sem depressão.

JUSTIFICATIVA

4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Dados epidemiológicos indicam aumento significativo do número de idosos, e aumento do número de idosos com síndromes depressivas. Diversos estudos têm investigado as características clínicas e cognitivas dos pacientes deprimidos com mais de 60 anos. Entretanto, algumas características muito importantes da depressão em pacientes idosos necessitam ser melhor estudadas, como, por exemplo, qual seria a relação entre o perfil clínico e as alterações estruturais do cérebro, observadas em exames de imagem cerebral por RM. A utilização de uma nova técnica, a avaliação de imagens DTI através de métodos automatizados como o da análise baseada no *voxel*, pode auxiliar na compreensão do significado e da importância clínica das alterações de substância branca, tão frequentes nos idosos deprimidos.

4.1. Hipótese do Estudo

Idosos deprimidos, comparados a idosos sem depressão, apresentarão redução da FA e aumento da MD em determinadas áreas cerebrais de substância branca, principalmente em regiões frontais como os giros frontais superior e medial, e regiões centrais como corpo caloso e giro do cíngulo.

MÉTODOS

5. MÉTODOS

5.1. Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo caso-controle transversal para quantificar possíveis alterações nos parâmetros de difusividade em pacientes idosos deprimidos, comparados a idosos sem depressão, através de dados obtidos de imagens DTI.

5.2. Amostra

Neste estudo, foram analisados exames de ressonância magnética de crânio de 47 idosos, com idade igual ou superior a 60 anos, com diagnóstico de depressão maior ou de episódio depressivo, segundo critérios diagnósticos do DSM-IV (APA, 1994). Foram também analisados exames de 36 idosos sem depressão ou qualquer outro transtorno psiquiátrico, que formaram o grupo controle. Estes sujeitos foram selecionados dos resultados obtidos na primeira fase do projeto de pesquisa “Demência e transtornos cognitivos em idosos: um estudo clínico-epidemiológico em dois municípios do Estado de São Paulo”, e do ambulatório do Programa Terceira Idade (PROTER) no Instituto de Psiquiatria (Ipq) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Os pacientes selecionados foram convocados para participar do projeto de pesquisa intitulado: “Déficits cognitivos e alterações estruturais em

exames de Ressonância Magnética: Importância para o desfecho da depressão em idosos”, que foi realizado com financiamento concedido pela FAPESP (Nº 2004/ 09586-9). Esses sujeitos foram convidados a comparecer ao ambulatório do PROTER, para serem submetidos a avaliação médica psiquiátrica, neuropsicológica e de neuroimagem.

Todos foram, preliminarmente, reavaliados por um psiquiatra para confirmação do diagnóstico de depressão maior, exclusão de quadros demenciais e outros transtornos psiquiátricos, segundo os critérios do DSM-IV (APA, 1994). Pacientes com transtornos de ansiedade comórbidos à depressão foram admitidos no estudo. A seguir, os pacientes foram avaliados por uma neuropsicóloga e depois submetidos ao exame de RM no Instituto do Coração (INCOR) HC FMUSP.

Foram excluídos do grupo de idosos com depressão os indivíduos que apresentaram ao menos uma das seguintes características listadas abaixo:

- Indivíduos com menos de 60 anos de idade.
- Diagnóstico de síndrome demencial.
- Outras síndromes cerebrais orgânicas.
- Outras doenças psiquiátricas (que não transtornos de ansiedade co-morbidos à depressão).
- Presença de marcapasso, clip de aneurisma cerebral, fragmento de metal nos olhos ou cirurgia de ouvido com implante de prótese metálica ou qualquer outra causa que impossibilitasse a realização de exame de RM.

Foram excluídos do grupo de idosos sem depressão os indivíduos que apresentaram uma das seguintes características listadas abaixo:

- Indivíduos com menos de 60 anos de idade.
- Diagnóstico de transtorno depressivo pelo DSM-IV.
- Histórico prévio de depressão.
- Diagnóstico de síndrome demencial.
- Outras síndromes cerebrais orgânicas.
- Outras doenças psiquiátricas.
- Presença de marcapasso, clip de aneurisma cerebral, fragmento de metal nos olhos ou cirurgia de ouvido com implante de prótese metálica ou qualquer outra causa que impossibilitasse a realização de exame de RM.

A fim de assegurar a não inclusão de possíveis casos de demência inicial no grupo de indivíduos com depressão, esses pacientes foram acompanhados por um ano no ambulatório do PROTER. Avaliações cognitivas foram feitas a cada três meses, e nenhum dos pacientes evoluiu para demência ao longo desse período.

5.2.1. Caracterização dos sujeitos avaliados

Os dados sócio-demográficos tanto dos idosos deprimidos, quanto dos idosos sem depressão incluídos no estudo encontram-se na tabela 2. A única variável sócio-demográfica que diferiu significativamente entre os

grupos foi “escolaridade”, que teve média superior no grupo de idosos sem depressão.

Com relação aos medicamentos usados na época das avaliações e exame de neuroimagem, dos 47 idosos com transtornos depressivos; 8 (17,0%) já usavam algum antidepressivo, 8 (17,0%) usavam benzodiazepínico, 20 (42,6%) anti-hipertensivos, 4 (8,5%) faziam uso de anti-agregante plaquetário, 4 (8,5%) tomavam hipoglicemiante, 3 (6,4%) usavam estatinas e 8 (17,0%) tomavam cálcio, ferro ou alguma vitamina. Dos 36 idosos que formaram o grupo controle, 17 (47,2%) usavam anti-hipertensivos, 4 (11,1%) tomavam anti-agregante plaquetário, 3 (8,3%) faziam uso de anti-coagulante, 2 (5,6%) tomavam hiperglicemiante, 9 (25%) estatinas, 2 (5,6%) anti-arrítmico e 16 (44,4%) tomavam cálcio, ferro ou alguma vitamina.

Tabela 2. Caracterização da amostra

Variável		Idosos com depressão (n = 47)	Idosos sem depressão (n = 36)	Teste estatístico e p- valor
Gênero	M	11 (23,4 %)	9 (25,0 %)	$\chi^2=0,028$ (gl=1) $p=0,866$
	F	36 (76,6 %)	27 (75,0 %)	
Idade (anos)		70,94 (±) 6,98	69,39 (±) 7,21	$t=0,992$ (gl=81) $p=0,324$
Escolaridade (anos)		6,31 (±) 5,60	9,08 (±) 4,75	$t=-2,378$ (gl=81) $p=0,020$
Estado civil	Casados	23 (48,9 %)	18 (50,0 %)	$\chi^2=0,838$ (gl=2) $p=0,658$
	Viúvos	19 (40,4 %)	12 (33,3 %)	
	Solteiros	5 (10,6 %)	6 (16,7 %)	
Número de episódios depressivos prévios*		1,45 (±) 2,33	_____	_____
Idade de início dos sintomas *		DIT = 17 (36,2 %) DIP = 30 (63,8 %)	_____	_____

n = número de pacientes; F = feminino; M = masculino; DIT = depressão de início tardio (após os 60 anos de idade); DIP = depressão de início precoce; χ^2 : Qui-quadrado de Pearson; t: teste T de Student; p- valor referente.

* estas variáveis referem-se somente aos pacientes.

5.3. Considerações Éticas

Todos os participantes deste projeto assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo A), no qual foram informados sobre os detalhes das avaliações clínicas, dos testes cognitivos e do exame de RM realizados. O presente estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética do Ipq HC FMUSP.

5.4. Instrumentos

Os seguintes instrumentos foram utilizados para avaliar tanto os idosos com transtorno depressivo quanto o grupo controle sem depressão:

- Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975)
- “Cambridge Cognitive Test” (CAMCOG) (Roth et al, 1986)
- Escala Bayer de Atividades da Vida Diária (BADL) (Lehfeld et al., 1997)
- Escala Montgomery-Aberg de Depressão (MADRS) (Montgomery; Asberg, 1979)
- Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) (Hamilton, 1960)
- Escala de comorbidades clínicas “Cumulative Illness Rating Scale” (CIRS) (Linn, 1968)

A fim de avaliar tanto os aspectos cognitivos (CAMCOG e MEEM), quanto mensurar a sintomatologia depressiva (MADRS e HAM-D) além de avaliar a atividade funcional (B-ADL) e as comorbidades clínicas (CIRS).

Todos os instrumentos serão melhor explicados a seguir.

5.4.1. Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva foi feita através da bateria neuropsicológica breve CAMCOG, que faz parte da entrevista estruturada CAMDEX (Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination). O CAMCOG (pontuação de 0 a 107) foi traduzido e adaptado para o português (Bottino et al., 1999), demora de 20 a 30 minutos para ser aplicado, e possui 67 itens, incluindo o MEEM, que avaliam orientação, linguagem, memória, praxia, atenção, pensamento abstrato, percepção e cálculo.

5.4.2. Avaliação Funcional

A avaliação funcional dos pacientes foi feita através da B-ADL, composta por 25 questões que compreendem 13 domínios da vida diária, sendo aplicada a um familiar ou informante. A B-ADL é breve e pode ser utilizada por clínicos gerais e na atenção primária, tanto para rastreio, quanto para avaliar os efeitos do tratamento e a progressão da demência (Hindmarch et al., 1998). No presente estudo, essa escala foi utilizada para auxiliar na exclusão de pacientes com demência. Sua adaptação para a população brasileira foi validada por Folquito et al. (2007). Seu escore varia de 1 a 10 pontos, sendo as pontuações acima de 2,58, consideradas como sugestivas de demência.

5.4.3. Avaliação da sintomatologia depressiva

A HAM-D foi desenvolvida para quantificar a sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos de humor.

Neste estudo foi utilizada a versão de 21 itens, com pontuações que variam de 0 a 4, correspondendo o 0 à ausente; 1 a duvidoso; 2 à leve; 3 a moderado; 4 a severo; e de 0 a 2, sendo: 0 ausente; 1 duvidoso; 2 evidente. A pontuação total varia entre 0 a 62 pontos. Neste projeto foram considerados escores acima de 25 pontos identificando pacientes gravemente deprimidos, escores entre 18 e 24 pontos referindo-se a graus moderados e entre 8 e 17 pontos, a graus leves de depressão. Embora não seja específica para avaliação em idosos, sua utilização nesta população se

faz em larga escala no meio científico, constituindo um excelente instrumento de mensuração de evolução clínica dos sintomas depressivos.

A MADRS é composta por 10 questões que avaliam alguns dos principais sintomas do transtorno depressivo: tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interna, perda de sono, perda de apetite, dificuldade de concentração, lassidão, e capacidade de ter pensamentos negativistas e de suicídio. Cada item possui um escore máximo de 6, podendo, seu escore total, variar entre 0 e 60 pontos. A principal diferença entre a HAM-D e a MADRS está no fato de esta última não incluir sintomas somáticos.

5.4.4. Avaliação das comorbidades clínicas

A escala de comorbidades clínicas (CIRS) é um instrumento que quantifica as disfunções de seis sistemas orgânicos (cardiorrespiratório, gastrointestinal, genito-urinário, musculoesquelético, psiconeurológico e sistema geral-endócrino), englobando treze questões em uma escala de gravidade de zero a 4 pontos. A partir destas questões são calculados dois escores: o índice de severidade da comorbidade que varia de 1 a 4 pontos, e o índice de comorbidade que varia de zero a 13 pontos.

Após a avaliação médica, os pacientes foram encaminhados para tratamento no ambulatório do PROTER, seguindo-se um algoritmo padronizado para o tratamento de depressão em idosos (Steffens et al., 2002).

5.5. Conceitos básicos de DTI

DTI é uma variação do exame de RM estrutural, que mensura a taxa e determina a direção da difusão da água nos tecidos, permitindo a quantificação de microestruturas do tecido cerebral. É particularmente utilizado no estudo de organizações de regiões cerebrais como a substância branca e fibras de tratos neurais, pois é capaz de detectar sutis alterações em substância branca (Jones, 2005).

Difusão é o termo utilizado para descrever o movimento aleatório das moléculas de acordo com a teoria do movimento Browniano. Através desta técnica é possível caracterizar as propriedades da difusão de água em cada *voxel* de uma imagem, quando aplicado gradientes de campo magnético.

Há duas formas de difusão: isotrópica e anisotrópica. A difusão isotrópica ocorre quando as moléculas têm igual probabilidade de se movimentar em todas as direções, bastando apenas um coeficiente de difusão, D , para a sua descrição. Já, na chamada difusão anisotrópica, existente nos tecidos biológicos, a mobilidade das moléculas de água é alterada pela arquitetura celular. No tecido neuronal, por exemplo, se observa acentuada diferença de difusão entre substância branca e substância cinzenta: na substância branca a difusão das moléculas de água ocorre preferencialmente ao longo do eixo mais longo dos axônios (Mori e Zhang, 2006).

Para descrever a difusão das moléculas de água nas diferentes direções e as correlações entre as várias direções, torna-se necessária a utilização de um tensor de difusão. Mede-se, assim, um coeficiente de

difusão diferente em cada direção, utilizando três unidades de gradiente ortogonais e independentes entre si: x, y e z. O tensor de difusão caracteriza-se por uma matriz 3x3, simétrica, positiva e real:

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Fig1- Representação matricial um tensor de difusão. Fonte: Adaptado de Gillard et al., 2005.

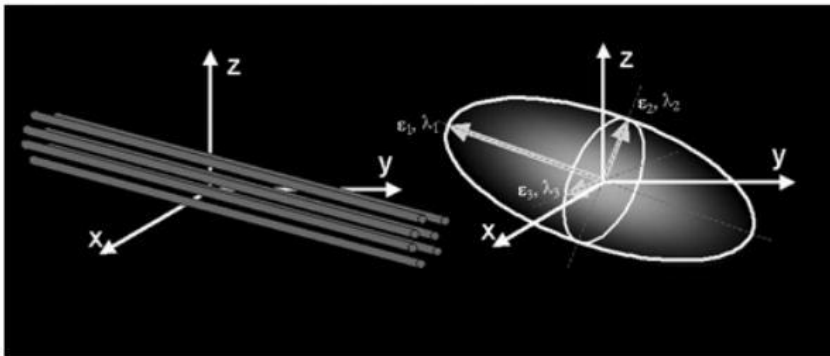
Além da representação matricial do tensor, pode-se representá-lo de forma elipsóide. Como citado anteriormente, em um ambiente isotrópico existe apenas um valor de coeficiente de difusão, D, ou seja, o tensor de difusão possui valores apenas nas suas diagonais e o elipsóide será, portanto, esférico (D corresponderá ao diâmetro) (Mori e Zhang, 2006).

Em ambiente anisotrópico, uma vez que a difusão das moléculas não é igual em todas as direções do espaço tridimensional (como acontece na substância branca), o elipsóide será alongado. A forma do elipsóide na substância branca, por exemplo, pode variar devido a diversos fatores, tais como: organização intra-axonal, grau de mielinização, valor médio do diâmetro das fibras individuais, entre outros (Beaulieu, 2002).

A matriz do tensor é constituída por nove elementos, e uma vez que a matriz é simétrica, existem três elementos iguais ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$ e $D_{yz}=D_{zy}$). Assim são calculados os seis elementos de cada *voxel* a partir de imagens obtidas pela aplicação de gradientes de difusão em, pelo menos, seis direções não colineares (Beaulieu, 2002).

A partir do tensor de difusão, é possível obter os auto-vetores (v_1 , v_2 e v_3 , correspondendo aos eixos do elipsóide) e auto-valores (λ_1 , λ_2 e λ_3) para cada um dos eixos, os quais correspondem, respectivamente, à direção principal de difusão e à difusividade a eles associada (Mori e Zhang, 2006).

Fig.2 - Elipsóides na representação dos deslocamentos de difusão.



Fonte: Alexander et al., 2007.

A Difusividade Média caracteriza o quanto livremente as moléculas de água podem se difundir no tecido e esse parâmetro é calculado sobre todos os sentidos de difusão, portanto, esta é uma medida quantitativa do movimento médio da maioria das moléculas de água consideradas em todos os sentidos (Jones, 2005).

Já a Fração de Anisotropia, por outro lado, quantifica a difusão da água ao longo dos diferentes sentidos, quantificando, portanto, a difusividade ao longo da fibra, sendo normalizados valores dentro do intervalo entre 0, que corresponde a um tecido perfeitamente isotrópico (no qual a água se difunde de maneira igual em todas as direções) e 1, correspondendo, portanto a um tecido extremamente anisotrópico (Jones,

2005). Desta forma, essas duas medidas combinadas auxiliam a caracterização indireta da integridade do tecido.

Imagens DTI podem ser obtidas de equipamentos de ressonância magnética capazes de formar imagens eco-planares (Taylor et al. 2004a).

5.6. Aquisição das imagens DTI

Os exames de RM estrutural foram realizados na Divisão de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração (INCOR) do HC FMUSP, utilizando aparelho de RM GE 1,5 Tesla (Signa, GE Medical Systems, Horizon, LX).

O protocolo de difusão que resultou nas imagens DTI é constituído por uma seqüência de difusão, em 25 direções (valor de b de 1.000 segundos/mm²), Tempo de Eco (TE) no seu valor mínimo, Tempo de Repetição (TR) de 10.000 ms, campo de estudo (do inglês "*field of view*") [FOV] igual a 26, matriz 128 x 128, espessura do corte de 5mm. Essa seqüência foi utilizada para se estimar os parâmetros de anisotropia.

Após a realização dos exames, estes foram armazenados em DVDs para o processamento posterior.

5.7. Processamento das imagens

Inicialmente, as imagens com extensão DICOM foram convertidas em arquivos com extensão Nifti. O processamento e análise dos dados de DTI

foram realizados utilizando ferramentas do software FSL 4.1 (Smith et al., 2004) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), dentre elas a principal para a comparação *voxel-a-voxel* do dados de difusão foi a ferramenta TBSS v1.2 (Smith et al., 2006).

Inicialmente todas as imagens foram alinhadas de acordo com a imagem de referência $b=0$ para que na sequência fosse criada uma máscara cujo principal objetivo é extrair todos os elementos que não sejam parte integrante do cérebro (como por exemplo, a órbita ocular), a fim de saber exatamente quais os *voxels* seriam incluídos na análise. A esta etapa é dado o nome de pré-processamento.

Foram estimados os mapas de FA, MD, assim como três auto-valores e três auto-vetores, e na etapa seguinte foram calculados os parâmetros para a normalização desses dados para um espaço comum $1 \times 1 \times 1 \text{mm}$.

O resultado desses parâmetros foi aplicado através de transformações lineares e não-lineares nas imagens para que a normalização fosse concluída. Além de diferenças causadas por movimentos leves durante a aquisição do exame, esses parâmetros também corrigem leves distorções por indução de campo nas diferentes direções de aquisição causadas pela própria bobina de RM. Para a normalização foi utilizado como referência o atlas FMRIB58_FA. Esta etapa foi necessária para que todos os indivíduos do estudo estivessem no mesmo espaço (compatível com o “Montreal Neurological Institute” atlas – MNI (Mazziotta et al., 2001), uma vez que o atlas de anisotropia FMRIB58_FA possui as mesmas coordenadas

que o atlas MNI) para futuras comparações estatísticas. A esta etapa dá-se o nome de “Registro”.

A próxima etapa corresponde à criação de uma média de FA para que seja criado um esqueleto médio de FA. Esse esqueleto médio de FA corresponde a um esqueleto formado por pontos médios dos tratos de FA. Uma vez criado, o esqueleto médio de FA é aplicado para cada paciente a fim de produzir um esqueleto médio de FA para cada indivíduo. O limiar escolhido para a criação do esqueleto médio foi de 0,2; dessa forma, o programa considera todo *voxel* com valor de FA superior a 0,2 para o cálculo do esqueleto médio. A resultante final desse processo será considerada para o cálculo estatístico, portanto, só serão considerados para a estatística os *voxels* que fizerem parte desse esqueleto.

Na etapa seguinte, foram efetuadas as comparações *voxel-a-voxel* entre os grupos e gerados os mapas estatísticos.

5.8. Análise estatística

Os dados clínicos e sócio-demográficos foram armazenados e os cálculos estatísticos feitos com o “Statistical Package for Social Sciences” - versão 14.0 para Windows (SPSS, 2005). Para a análise dos dados clínicos, e sócio-demográficos (idade, escolaridade, MADRS, HAM-D, B-ADL e CIRS) foram utilizados os seguintes testes para comparações de grupos: teste *t de student* para a comparação de médias quando a distribuição da variável seguia a normalidade; quando a normalidade não foi confirmada utilizou-se

para a comparação dos grupos o teste Mann-Whitney, a normalidade dos dados foi verificada através do teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov; o teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para a comparação das frequências nas variáveis gênero e estado civil; para as variáveis MEEM e CAMCOG uma análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada controlando os dados para escolaridade, uma vez que se observou em análise inicial que esta variável diferia entre os grupos.

Foram realizadas, pela ferramenta TBSS do programa FSL, comparações estatísticas *voxel-a-voxel* em todo o esqueleto de substância branca, entre os dois grupos (pacientes *versus* controles), utilizando o teste *t de Student*. Foram construídos mapas estatísticos que evidenciam a localização anatômica cerebral dos agrupamentos de *voxels* significativamente diferentes entre os dois grupos ($p < 0,001$). Os mapas estatísticos foram criados utilizando-se um limiar estatístico corrigido para 1000 comparações múltiplas. A fim de mensurar uma possível associação dos parâmetros de anisotropia aos dados clínicos utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

5.8.1. Análise *post hoc* do poder do teste

O poder de um teste estatístico é o complementar de β , que denota a probabilidade do Erro tipo II. Sendo assim, quanto maior o poder do teste, maior a chance de detectar uma real diferença entre as médias ou proporções. Com intuito de fazer uma análise *post hoc* do poder estatístico do presente teste, foram criadas seis ROIs através do programa TBSS em

regiões frontais (ROI1 x=70, y=171, z=88; ROI2 x=107, y=164, z=100; ROI3 x=64, y=108, z=104) e no corpo caloso (ROI4 x=77, y=90, z=98; ROI5 x=82, y=103, z=98; ROI6 x=100, y=100, z=98) (coordenadas no espaço MNI) para a extração dos valores de FA média de cada uma dessas ROIs.

A partir desses valores foram calculadas as médias de FA para o conjunto de ROIs em cada um dos dois grupos (idosos com depressão e idosos sem depressão) assim como o desvio-padrão para cada um dos grupos.

O cálculo *post hoc* do poder estatístico da amostra desta dissertação foi realizado utilizando-se o programa G*power (<http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3/download-and-register>). Para esta análise foram levados em consideração a quantidade de indivíduos em cada grupo, a FA média das ROIs em cada um deles assim como os respectivos desvios-padrão desses grupos.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

As análises da difusividade ao longo da fibra, quantificada por FA, e da difusão das moléculas de água em todos os sentidos, quantificada por MD, não resultaram em diferenças significativas entre os dois grupos estudados (anexos B e C).

Quanto à possível associação entre os parâmetros de anisotropia e a gravidade da sintomatologia depressiva (mensurada através das escalas MADRS e HAM-D), tanto FA quanto MD não apresentaram associação com estas variáveis clínicas. O mesmo resultado pôde ser observado tanto na associação entre avaliação cognitiva (CAMCOG e MEEM) e parâmetros de anisotropia, quanto entre a atividade funcional (mensurada através da escala B-ADL) e os referidos parâmetros (anexo D).

Os resultados da avaliação cognitiva, das escalas de sintomas depressivos e da avaliação da atividade funcional da amostra estudada, tanto dos idosos deprimidos quanto daqueles sem depressão, estão dispostos na Tabela 3, sendo apresentadas as médias e desvios padrão das respectivas variáveis, além do teste estatístico utilizado para comparar cada uma delas.

As escalas de sintomas depressivos (MADRS e HAM-D) e a escala de atividade diária (B-ADL) apresentaram médias significativamente diferentes entre o grupo deprimido e sem depressão. Já era esperado que houvesse diferença significativa entre as médias tanto das escalas de depressão

quanto da avaliação funcional, uma vez que se trata de um grupo de idosos deprimidos, que por sua vez apresenta aumento nas referidas escalas que quantificam os sintomas depressivos e o comprometimento funcional, comparado a um grupo de idosos sem depressão.

Com relação à avaliação cognitiva, o desempenho do grupo de idosos com depressão foi estatisticamente inferior tanto no CAMCOG quanto no MEEM, para comparar os dois grupos foi utilizada a escolaridade como covariável.

Com relação à avaliação das co-morbidades clínicas mensurada através da escala CIRS, os dois grupos apresentaram grande semelhança tanto nos índices de gravidade quanto nos de co-morbidade clínicas (tabela 3). Sendo as comorbidades mais frequentes relatadas por ambos os grupos: hipertensão arterial, gastrointestinal, musculo-esquelético e pele. Analisando cada item da escala separadamente, o único que diferiu entre os grupos foi referente às comorbidades respiratórias, tendo o grupo de pacientes piores índices. (tabela 4).

Tabela 3 – Avaliações cognitiva, funcional, da gravidade dos sintomas depressivos e das comorbidades clínicas

Variável	Idosos com depressão (n = 47)	Idosos sem depressão (n = 36)	Teste estatístico e p-valor
MEEM	25,21 (±) 3,74	27,86 (±) 1,99	<i>F</i> =8,612 (gl=1;80) <i>p</i>= 0,004
CAMCOG	82,94 (±) 13,95	90,83 (±) 8,88	<i>F</i> =5,352 (gl=1;80) <i>p</i>= 0,017
B-ADL	2,25 (±) 1,01	1,32 (±) 0,56	<i>t</i> =4,966 (gl=81) <i>p</i> <0,001
MADRS	23,23 (±) 8,60	1,39 (±) 1,20	<i>t</i> =15,111 (gl=81) <i>p</i> <0,001
HAM-D	18,64 (±) 6,17	2,67 (±) 1,57	<i>t</i> =15,151 <i>p</i> <0,001
CIRS-índice	0,65 (±) 0,92	0,56 (±) 0,97	<i>U</i> =754,0 <i>p</i> =0,427
CIRS-gravidade	1,23 (±) 0,21	1,25 (±) 0,22	<i>U</i> =790,5 <i>p</i> = 0,724

MEEM = Mini-exame do Estado Mental; CAMCOG = "Cambridge Cognitive Examination"; B-ADL = Escala Bayer de Atividades da Vida Diária; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; MADRS = Escala de Depressão Montgomery-Asberg; CIRS = "Cumulative Illness Rating Scale". *F* = estatística da ANCOVA; *t* = estatística do teste *t* de Student ; *U* = estatística do teste Mann-Whitney, gl= grau de liberdade e p-valores correspondentes.

Tabela 4 – Itens da escala de comorbidades clínicas

Variável	Idosos com depressão (n = 47)	Idosos sem depressão (n = 36)	Teste estatístico e p-valor ^(a)
Cardiológico	13,32 (±) 0,64	1,40 (±) 0,67	U= 615,0 p= 0,517
Hipertensão arterial	1,61 (±) 0,62	1,53 (±) 0,57	U= 619,5 p= 0,616
Vascular	1,11 (±) 0,44	1,07 (±) 0,37	U= 637,5 p= 0,527
Respiratório	1,23 (±) 0,48	1,03 (±) 0,18	U= 546,5 p= 0,035
Olhos, orelhas, nariz, garganta	1,16 (±) 0,43	1,07 (±) 0,25	U= 613,0 p= 0,336
Gastrointestinal	1,36 (±) 0,69	1,37 (±) 0,76	U= 650,5 p= 0,889
Gastrointestinal baixo	1,05 (±) 0,21	1,07 (±) 0,37	U= 653,0 p= 0,822
Hepático	1,02 (±) 0,15	1,03 (±) 0,18	U= 635,0 p= 0,784
Renal	1,02 (±) 0,15	1,03 (±) 0,18	U= 635,0 p= 0,784
Genitourinário	1,11 (±) 0,39	1,10 (±) 0,40	U= 645,0 p= 0,727
Osteomuscular e pele	1,36 (±) 0,57	1,50 (±) 0,68	U= 597,0 p= 0,408
Neurológico	1,05 (±) 0,21	1,03 (±) 0,18	U= 652,0 p= 0,797
Endócrino-metabólico	1,25 (±) 0,49	1,30 (±) 0,60	U= 649,5 p= 0,775

Teste de Mann-Whitney (a)

No que diz respeito ao cálculo do poder da amostra, a análise *post hoc* da comparação de cada uma das seis ROI's entre si gerou um poder estatístico igual a 1 (figura 1A). A mesma sensibilidade não foi observada na comparação entre grupos, a qual resultou num poder estatístico médio igual a 0,32 (figura 1B).

A análise *post hoc* evidenciou que para obter alta sensibilidade (poder=1) na observação dos parâmetros de difusividade em indivíduos semelhantes aos estudados seria necessária uma amostra em torno de 670 indivíduos em cada grupo.

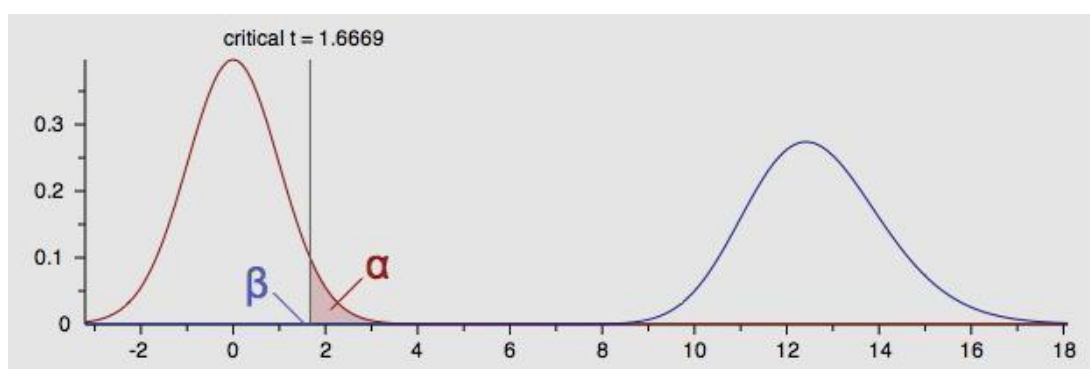


Figura 1A- Análise post-hoc da comparação entre as ROI's

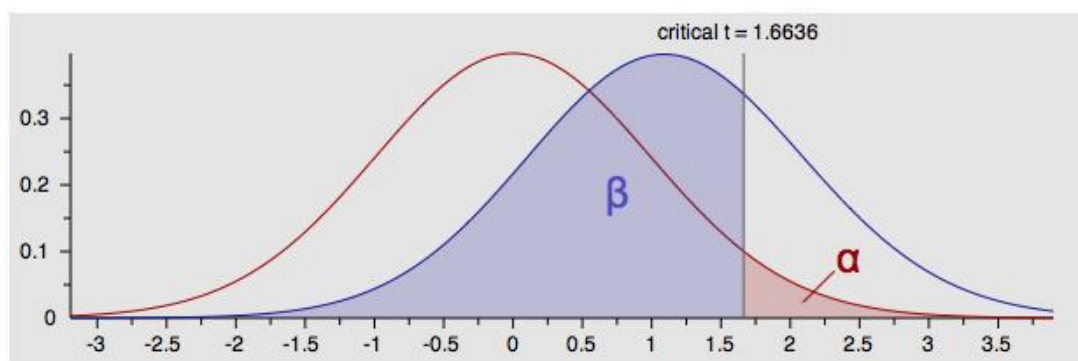


Figura 1B- Análise post-hoc da comparação entre os grupos

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

No presente estudo, as análises de FA e de MD não diferiram significativamente entre os grupos de idosos com depressão e sem depressão. Apesar de estudos prévios terem apresentado resultados opostos, observamos que, dos estudos revisados, cujo objetivo era investigar depressão em idosos e parâmetros de anisotropia (Taylor et al., 2004b; Bae et al., 2006; Nobuhara et al., 2004; Nobuhara et al., 2006; Yang et al., 2007; Yuan et al., 2007; Alexopoulos et al., 2008; Shimony et al., 2009; e Dalby et al., 2010), apenas Dalby e colaboradores (2010) fizeram uma avaliação semelhante a do presente trabalho. Esses autores (Dalby et al., 2010) utilizaram a análise não morfométrica baseada no *voxel* para investigar esses parâmetros comparando um grupo de idosos deprimidos a um grupo de idosos sem depressão, sendo que os resultados observados corroboram os do presente estudo, uma vez que foi reportada ausência de diferenças nos parâmetros de anisotropia entre os dois grupos de sujeitos. Dos demais estudos, Yuan e colaboradores utilizaram análise morfométrica de FA, metodologia esta, como já mencionado na introdução, não tão adequada para este tipo de investigação devido às suas limitações de alinhamento e suavização (Smith et al., 2006), e investigaram a associação entre remissão e alteração nos parâmetros de anisotropia, sendo que os pesquisadores compararam idosos que apresentaram remissão do quadro depressivo a idosos controle sem depressão (Yuan et al., 2007). Estudo

conduzido por Alexopoulos em 2008 investigou pacientes idosos que apresentaram remissão dos sintomas depressivos comparados aos que não remitiram por meio de análise VBA. Os demais estudos realizaram esta investigação mediante o delineamento de ROIs, o que gera um viés observacional quando se pretende inferir algo sobre a substância branca como um todo, além de aumentar o poder estatístico do teste, o que pode facilitar a observação de diferenças significativas ao acaso (Taylor et al., 2004b; Bae et al., 2006; Nobuhara et al., 2004; Nobuhara et al., 2006; Yang et al., 2007; Shimony et al., 2009).

Em estudo investigando, entre outros temas, a relação entre lesões de substância branca profunda, parâmetros de anisotropia e gravidade da depressão em idosos, Dalby e colaboradores (2010) não observaram diferenças significativas nos parâmetros de anisotropia quando analisados isoladamente dos demais fatores, entre o grupo de idosos com depressão e o grupo controle.

Kieseppa e colegas (2010), investigando depressão e parâmetros de anisotropia, com a mesma metodologia de processamento da presente dissertação (TBSS), não observaram alterações entre os pacientes com depressão quando comparados aos controles sem depressão, embora este estudo tenha investigado pacientes mais jovens, com média de idade igual a 40 anos. Em amostra com indivíduos ainda mais jovens (média de idade de 20 anos), em primeiro episódio depressivo e ainda sem medicamento para depressão, foram observadas diferenças significativas na parte anterior da

cápsula interna e giro para-hipocampal por meio de análise TBSS (Zhu et al., 2010).

Cabe ressaltar que basicamente a mesma amostra desta dissertação foi investigada previamente quanto a alterações na densidade de substância branca e cinzenta em trabalho de doutorado recente (Ávila, 2008), não tendo sido encontradas diferenças significativas entre os grupos de idosos com e sem depressão, na análise VBM de todo o cérebro.

Uma possível explicação para a falta de diferenças entre os grupos no nosso estudo é o fato de que ambos os grupos apresentaram perfis muito semelhantes de comorbidades clínicas, inclusive quanto aos fatores cardiovasculares como hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, que têm sido associados a alterações cerebrais em substância branca e cinzenta (de Toledo et al., 2010).

A ausência de associação entre os parâmetros de anisotropia e a gravidade da sintomatologia depressiva talvez possa ser explicada pelo fato de a amostra ser composta em sua maior parte por pacientes com sintomas depressivos leves (42,6%) e moderados (42,6%). No estudo de Dalby e colegas (2010), foi reportada correlação positiva entre gravidade dos sintomas depressivos e alterações em FA em tratos com lesão de substância branca profunda (Dalby et al. 2010). Entretanto, em outro estudo, no qual foi correlacionada a gravidade da sintomatologia com os valores de FA, em pacientes mais jovens, não foi encontrada associação (Abe et al., 2010), porém cabe ressaltar que este último estudo utilizou VBM para a análise.

Outro aspecto que poderia justificar em parte nossos resultados é o fato de a população avaliada ter um número reduzido de episódios depressivos prévios, a maior parte (40,4%) dos pacientes apresentando seu primeiro episódio depressivo, e outra parcela significativa apresentando o segundo episódio depressivo (25,5%). Embora não haja na literatura investigação de associação entre número de episódios depressivos e parâmetros de difusão, há dados evidenciando relação entre maior número de episódios e maior atrofia cerebral (Janssen et al., 2007).

Quanto à investigação entre parâmetros de anisotropia e avaliação cognitiva, não encontramos associação no presente estudo. Embora estudo prévio tenha encontrado correlação significativa entre danos micro-estruturais em substância branca mensurados por parâmetros de difusividade e a piora da cognição global em idosos (Vernooij et al., 2009), a relação entre a integridade da substância branca e o desempenho cognitivo ainda não foi estabelecida de forma clara (Madden et al., 2009).

A avaliação funcional revelou que os grupos estudados são diferentes quanto ao desempenho em atividades instrumentais da vida diária (B-ADL), sendo que o grupo de idosos deprimidos apresentou maiores déficits. Este dado corrobora a literatura que descreve alterações funcionais também em pacientes com sintomas depressivos leves (Kiosses et al., 2000).

Já quanto à avaliação do funcionamento cognitivo, os resultados observados diferem entre os grupos para as duas medidas utilizadas (MEEM e CAMCOG), com pior desempenho dos idosos deprimidos. Como mencionado na introdução, já era esperada uma diferença no funcionamento

cognitivo entre os dois grupos, uma vez que a cognição se apresenta alterada em idosos deprimidos. No entanto, esperava-se observar essa diferença mais evidentemente nos valores do CAMCOG, por ser este um instrumento mais completo que o MEEM para a avaliação da cognição.

Com relação aos sintomas depressivos, a diferença significativa observada era condição *sine qua non* para a existência de dois grupos no presente estudo.

A análise *post hoc* da comparação das ROI's entre si gerou um poder estatístico igual a um, o que leva a crer que o conjunto de dados é capaz, com alto poder, de apontar sutis diferenças entre regiões cerebrais. Por outro lado, essa sensibilidade não demonstra correspondência na comparação entre grupos, na qual se observou poder estatístico inferior.

O tamanho da amostra calculado pela análise *post hoc* (670 indivíduos) é algo praticamente impraticável, tendo em vista as características da população estudada e a infra-estrutura necessária para tanto. Todavia, cabe ressaltar que muitos outros estudos publicados (Wu et al., 2011; Zhu et al., 2010; Kieseppa et al., 2010; Dalby et al., 2010; Abe et al., 2010; Yang et al., 2007; Yuan et al., 2007; Ma et al., 2007 e Taylor et al., 2004b) investigaram DTI e depressão em amostras ainda menores que a da presente dissertação, de sorte que, nesse cenário, o presente estudo possui amostra que pode ser considerada adequada para investigar os objetivos inicialmente propostos.

O presente estudo contou com algumas limitações, como: espessura do corte no exame de RM; grupos heterogêneos quanto à escolaridade; a

maior parte dos pacientes ter sintomas depressivos de leves a moderados; falta de dados referentes ao tempo total de doença dos pacientes e ainda informações sobre o tempo de uso de antidepressivo.

Entretanto, em relação às limitações mencionadas acima, a mesma espessura de corte de 5,0mm (Abe et al., 2010 e Kieseppa et al., 2010) ou espessuras muito semelhantes, 4,0mm, (Wu et al., 2011; Zhu et al., 2010; Ma et al., 2007 e Yuan et al., 2007) foram utilizadas em diversos estudos investigando depressão e parâmetros de anisotropia. Quanto ao tempo total de doença, Ma e colaboradores observaram não haver correspondência entre parâmetros de FA e duração do transtorno depressivo (Ma et al., 2007).

Com relação a possíveis estudos a serem realizados futuramente, investigar a substância branca quantificando as hiperintensidades no cérebro destes pacientes seria interessante, pois auxiliaria a compreensão da depressão no idoso e de alterações cerebrais relacionadas a este transtorno nessa faixa etária.

CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

Investigando o cérebro como um todo, conclui-se que, na amostra estudada, não há diferenças significativas nos parâmetros de difusão (FA e MD) quando comparados idosos com depressão a idosos sem depressão.

Conclui-se também que, nos idosos, os parâmetros de difusão (tanto FA quanto MD) não estão associados nem à gravidade da depressão nem ao funcionamento cognitivo.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. ANEXO A – Termo de Consentimento pós-esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE
.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO:..... CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Déficits Cognitivos e Alterações Estruturais em Exames de Ressonância Magnética: Importância para o Desfecho da Depressão em Idosos”

PESQUISADOR: Dr. Cássio Machado de Campos Bottino

CARGO/FUNÇÃO: .Médico assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .61.025.

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP – Projeto Terceira Idade (PROTER)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.
1. O objetivo desta pesquisa é investigar se alterações da memória, atenção, linguagem, planejamento e alterações estruturais do cérebro, visualizadas através de exames de Ressonância Magnética, tem alguma influência sobre o tratamento da depressão.
2. Se você concordar em participar do estudo, você terá que comparecer ao Hospital das Clínicas para ser examinado por um médico, e por um psicólogo, que farão perguntas e aplicarão alguns testes. Você terá que fazer um exame de Ressonância Magnética de crânio (sem contraste). Estas avaliações serão realizadas em, no máximo, 3 visitas ao Hospital das Clínicas. Depois de feitas estas avaliações, se o médico diagnosticar que você está com depressão, você será convidado a se submeter a tratamento psiquiátrico no ambulatório do Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP, por um período de 6 meses. Durante esse tratamento, que será feito com os medicamentos utilizados habitualmente para tratar depressão em pacientes com mais de 60 anos, você terá que vir mensalmente ao Hospital para ser avaliado por seu médico. Após 3 e 6 meses de tratamento, você será também avaliado por um psicólogo, que aplicará os mesmos testes feitos quando este estudo começou.
3. Neste estudo, desconforto pode surgir no momento da realização dos exames de imagem cerebral (Ressonância Magnética), mas qualquer procedimento poderá ser suspenso no caso de você não suportar a realização do exame. Caso ocorram eventuais danos à sua saúde decorrentes dos procedimentos realizados nesta pesquisa, você poderá ser atendido no HC FMUSP.
4. Benefícios incluem a possibilidade de melhorar os tratamentos de sua condição e desenvolver novas formas de diagnosticar outros indivíduos com condições semelhantes.
5. Considerando o tipo de pesquisa, não existem procedimentos alternativos que lhe possam ser vantajosos. Após o término da pesquisa, você poderá continuar a ser atendido no

Ambulatório do Instituto de Psiquiatria, se o seu médico julgar adequado. Caso você não queira participar desta pesquisa seu atendimento no Ambulatório do Instituto de Psiquiatria continuará ocorrendo da mesma forma, sem qualquer prejuízo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Cássio M. C. Bottino

Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP
 Rua Dr. Ovídio Pires de Campos S/N, 3º andar, sala 4035
 São Paulo/SP CEP 05403-010 , Tel: (11) 3069-6973

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

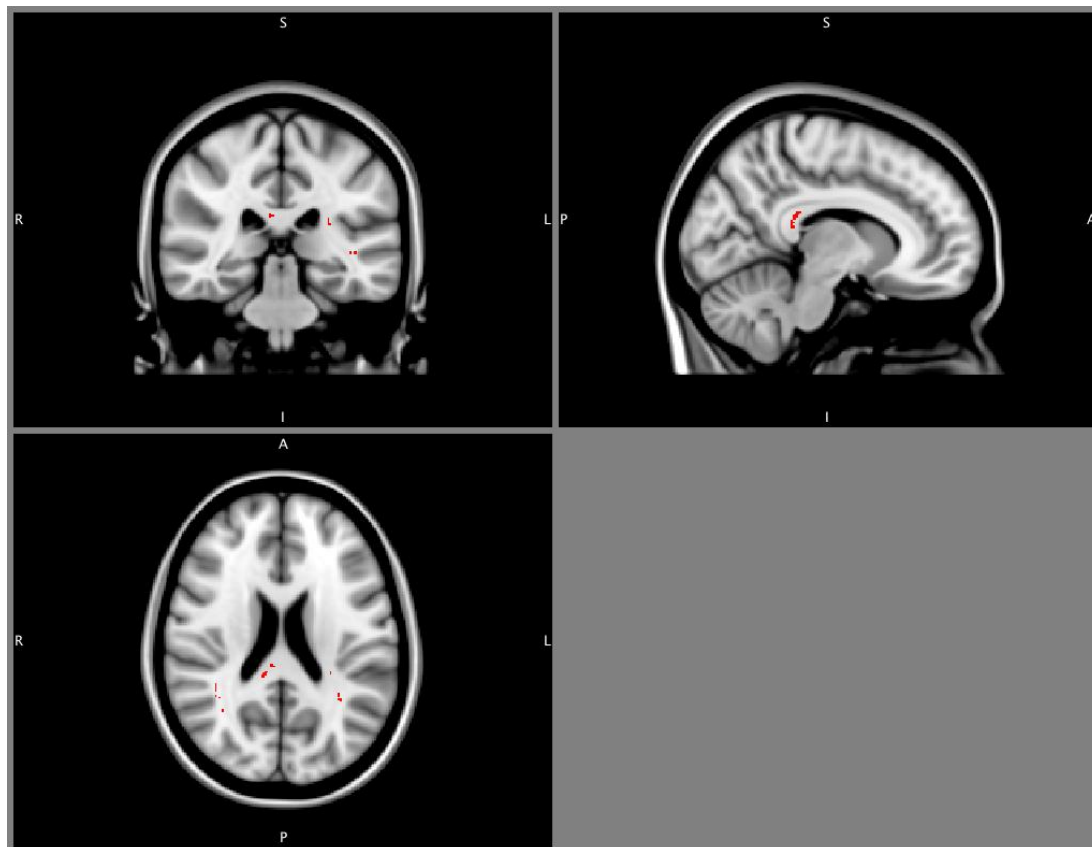
Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 20____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

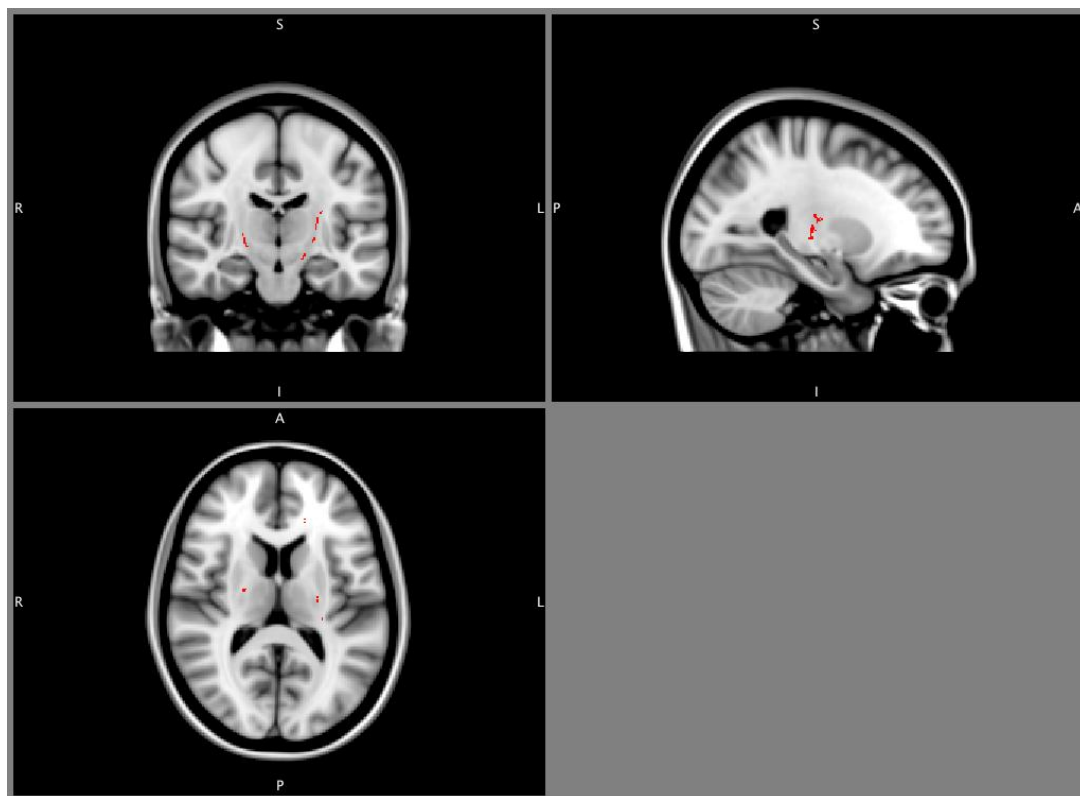
assinatura do pesquisador
 Cássio M. C. Bottino
 CRM 61.025

9.2. ANEXO B – Redução não significativa de FA em idosos deprimidos comparados a idosos sem depressão no esplênio do corpo caloso ($p=0,48$)



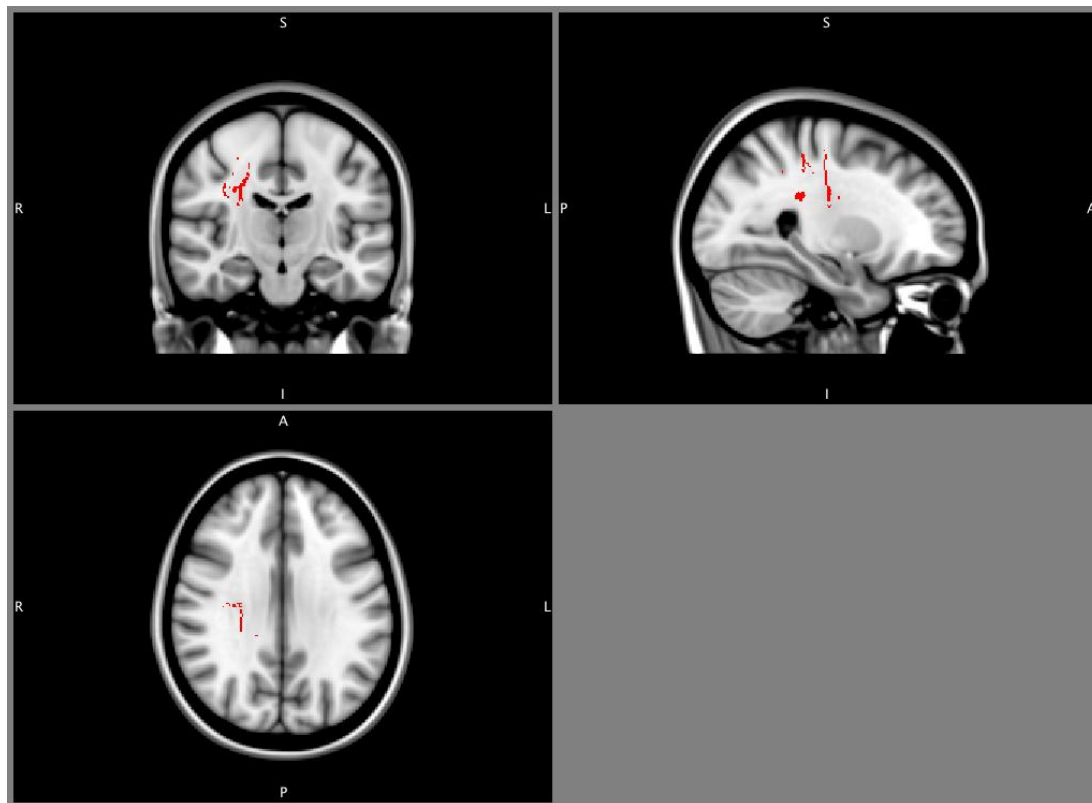
Coordenadas MNI do *voxe/* mais significativo $x=11$ $y=-36$ e $z=21$

9.3. ANEXO C – Aumento não significativo de MD em idosos deprimidos comparados a idosos sem depressão na parte posterior da cápsula interna direita ($p=0,45$)



Coordenadas MNI do voxel mais significativo X=-24 y=-17 e z=12

9.4. ANEXO D – Associação positiva não significativa entre FA e cognição através de dados do MEEM em regiões temporais ($p=0,35$)



Coordenadas MNI do voxel mais significativo $x=11$ $y=-36$ e $z=21$

A associação dos parâmetros de anisotropia aos demais testes e escalas não resultaram em mapas estatísticos, mesmo que não significativos.

REFERÊNCIAS

10. REFERÊNCIAS

Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res.* 2010 Jan 30;181(1):64-70.

Afzali M, Soltanian-Zadeh H, Elisevich KV. Tract based spatial statistical analysis and voxel based morphometry of diffusion indices in temporal lobe epilepsy. *Comput Biol Med.* 2011 May 24. [Epub ahead of print]

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007 Jul;4(3):316-29. Review.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry.* 1993 Nov;150(11):1693-9.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997 54:915– 922.

Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 2008 Feb;165(2):238-44.

American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 th ed.).Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.

Ashburner J, Friston KJ. Why Voxel-Based Morphometry Should Be Used. *Neuroimage* 2001 11:805-21.

Ávila, R. *Correlação entre memória e volume de estruturas cerebrais em idosos deprimidos: um estudo de morfometria baseada no voxel* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, Payne ME, Steffens DC, et al. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry*. 2006 Dec 15;60(12):1356-63.

Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):99-108.

Barcelos-Ferreira R, Pinto JA Jr, Nakano EY, Steffens DC, Litvoc J, Bottino CM. Clinically significant depressive symptoms and associated factors in community elderly subjects from Sao Paulo, Brazil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;17(7):582-90.

Baudic S, Tzortzis C, Barba GD, Traykov L. Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004 Dec;17(4):195-201

Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed.* 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-55. Review.

Bhagat YA, Beaulieu C. Diffusion anisotropy in subcortical white matter and cortical gray matter: Changes with aging and the role of CSF-suppression. *J Magn Reson Imaging* 2004 20:216 –227.

Blazer D, Burchett B, Service C, George LK. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol.* 1991: Nov;46(6):210-5.

Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Mar;58(3):249-65. Review.

Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ, Carvalho IAM. *Entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos – CAMDEX – The Cambridge Examination for mental disorders of the elderly.* Versão brasileira (traduzida e adaptada com autorização dos autores), São Paulo, 1999.

Bottino CMC. The challenge of treating depression in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 18 (suppl.1): S39-S45

Busatto GF. Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. 1a ed. São Paulo: Atheneu; 2006. Cap. 7, p.112-120: Transtornos de humor.

Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 Aug 1;50(3):171-8.

Butters MA, Becker JT, Nebes RD, Zmuda MD, Mulsant BH, Pollock BG, Reynolds CF 3rd. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Dec;157(12):1949-54.

Dalby RB, Frandsen J, Chakravarty MM, Ahdidan J, Sørensen L, et al. Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression. *Psychiatry Res*. 2010 Oct 30;184(1):38-48.

Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jul;5(7):583-9. Review.

Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1992 Sep;12(9):3628-41.

Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002 Mar;71(3):431-47.

Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression.

Arch Clin Neuropsychol. 2007 Feb;22(2):261-70.

Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders.

Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Sep;52(9):735-46.

Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression.

Psychiatry Res. 2006 Nov 22;148(1):33-45.

Folquitto JC, Bustamante SE, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, et al. The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging.

Rev Bras Psiquiatr. 2007 Dec;29(4):350-3.

Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini Mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.

J Psychiatr Res 1975 12: 189-98.

Forlenza OV. Transtornos depressivos em idosos. in: Forlenza OV & Caramelli P. (eds) *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000.

Gillard JH, Waldman AD e Barker PB. Clinical MR neuroimaging: diffusion, perfusion and spectroscopy. Cambridge; New York; Cambridge University Press. 2005. Xxiv, 827p.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 23: 56-59.

Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: Evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex* 2004 14: 410 – 423.

Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9 Suppl 2:20-6.

Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, Schnack HG, Lampe IK, et al. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jun;78(6):638-40.

Jones, D. Fundamentals of diffusion MR imaging. In: Gillard, J.H., Waldman, A.D., Barker, P.B. (Eds.), *Clinical MR Neuroimaging*. Cambridge Univ. Press, 2005, Cambridge, pp. 54–85.

Kieseppä T, Eerola M, Mäntylä R, Neuvonen T, Poutanen VP, et al. Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):240-4.

Kiosses DN, Alexopoulos GS, Murphy C. Symptoms of striatofrontal dysfunction contribute to disability in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):992-9.

Krishnan KRR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992 49:553–557

Krishnan KR. Neuroanatomic substrates of depression in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1993 Jan-Mar;6(1):39-58. Review.

Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997;154:497–501

Krishnan KRR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry* 2004 55: 390 –397.

Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Yue K, Huda A, et al. Frontal White matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 2002 159:630–636

Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, et al. Informant-rated activities of daily living (ADL) Assessments: Results of a study of 141 items in the USA, Germany, Russia and Greece from the International ADL Scale Development Project. *Alzheimer's Dis Assoc Disorders* 1997 11 (supp.4): 39-44.

Linn BS, Linn MW, Gurell L. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968;16:622-5.

Ma N., L. Li, N. Shu, J. Liu, G. Gong, et al. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder, *Am. J. Psychiatry* 2007 164, pp. 823–826.

MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KRR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry* 2001; 49:803–806

Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, MacFall JR, Provenzale JM. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage* 2004 21:1174–81.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442.

Mazziotta J, Toga A, Evans Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: *International Consortium for Brain Mapping (ICBM)*. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2001 1412, 1293–1322.

Mello M, Mello AAF, Kohn R. In: *Epidemiologia da saúde mental no Brasil*. 1^a.ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000. 31(2-3):236-50.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9.

Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006 Sep 7;51(5):527-39. Review.

Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging—a review. *NMR Biomed* 2002 15:553–560.

Nobuhara K, Okugawa G, Minami T, Takase K, Yoshida T, et al. Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology*. 2004 50(1):48-53.

Nobuhara K, Okugawa G, Sugimoto T, Minami T, Tamagaki C, et al. Frontal White matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: A magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 77:120 –122.

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 200526:891– 899.

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003a Sep 1;54(5):504-14. Review.

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003b Sep 1;54(5):515-28. Review.

Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, et al. CAMDEX A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986 149:698-709.

Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJ, Havelone ND, et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging* 2005 26:1215–1227.

Scalco, MZ. Manejo da depressão em idosos hipertensos. *Psiquiatr Med* 2000 33: 20-3.

Schiavone F, Charlton RA, Barrick TR, Morris RG, Markus HS. Imaging age-related cognitive decline: A comparison of diffusion tensor and magnetization transfer MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jan;29(1):23-30.

Sexton CE, Mackay CE e Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders, *Biol. Psychiatry* 2009 66, pp. 814–823.

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Apr 30;93(9):3908-13.

Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 1;60(1):58-65.

Shimony JS, Sheline YI, D'Angelo G, Epstein AA, Benzinger TL, et al. Diffuse microstructural abnormalities of normal-appearing white matter in late life depression: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;66(3):245-52.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004 23(S1):208-219.

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1487-505.

Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Rueckert D, Nichols TE, et al. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics, *Nat. Protoc.* 2007 2, pp. 499–503.

Steffens DC, McQuoid DR, Krishnan KR. The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression (STAGED) approach. *Psychopharmacol Bull* 2002 Spring;36(2):58-68.

Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroradiological characterization of normal adult ageing. *Br J Radiol*. 2007 Dec;80 Spec No 2:S99-108. Review.

Taylor WD, Hsu E, Krishnan KR, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry*. 2004a Feb 1;55(3):201-7. Review.

Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter, *Am. J. Psychiatry* 2004b 161, pp. 1293–1296.

Taylor WD, Kuchibhatla M, Payne ME, Macfall JR, Sheline YI, et al. Frontal white matter anisotropy and antidepressant remission in late-life depression. *PLoS One*. 2008 Sep 24;3(9):e3267.

Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 May;66(5):545-53.

Wu F, Tang Y, Xu K, Kong L, Sun W, et al. White matter abnormalities in medication-naive subjects with a single short-duration episode of major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2011 Jan 30;191(1):80-3.

Yang Q, Huang X, Hong N e Yu X. White matter microstructural abnormalities in late-life depression, *Int. Psychogeriatr*. 2007 19, pp. 757–66.

Yuan Y, Zhang Z, Bai F, Yu H, Shi Y, et al. White matter integrity of the whole brain is disrupted in first-episode remitted geriatric depression, *NeuroReport* 2007 18, pp. 1845–1849.

Zhu X, Wang X, Xiao J, Zhong M, Liao J, Yao S. Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain Res*. 2011 Jan 19;1369:223-9.

APÊNDICE

APÊNDICE I – Escala de Depressão Montgomery-Asberg (MADRAS)

(Montgomery; Asberg, 1979)

Itens	Pontuação
Tristeza aparente	0 1 2 3 4 5 6
Tristeza relatada	0 1 2 3 4 5 6
Tensão interior	0 1 2 3 4 5 6
Alteração do sono	0 1 2 3 4 5 6
Diminuição do apetite	0 1 2 3 4 5 6
Dificuldade de concentração	0 1 2 3 4 5 6
Inibição motora	0 1 2 3 4 5 6
Incapacidade de sentir	0 1 2 3 4 5 6
Pensamentos pessimistas	0 1 2 3 4 5 6
Pensamentos suicidas	0 1 2 3 4 5 6

Total:

Assinatura:

APÊNDICE II – Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

(Hamilton, 1960)

ESCALA DE HAMILTON - DEPRESSÃO

Paciente _____ Data ____/____/____

Todos os itens devem ser respondidos. Assinalar com um círculo o número apropriado.

- 1 HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**
0 Ausente.
1 Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
2 Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
3 Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4 Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente.
- 2 SENTIMENTOS DE CULPA**
0 Ausentes.
1 Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
2 Idéias de culpa ou ruminções sobre erros passados ou más ações.
3 A doença atual é um castigo. Delírio de culpa.
4 Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.
- 3 SUICÍDIO**
0 Ausente.
1 Sente que a vida não vale à pena.
2 Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte.
3 Idéias ou gestos suicidas.
4 Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4).
- 4 INSÔNIA INICIAL**
0 Sem dificuldade para conciliar o sono.
1 Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono. Isto é, mais de meia hora.
2 Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.
- 5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**
0 Sem dificuldade.
1 O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2 Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).
- 6 INSÔNIA TARDIA**
0 Sem dificuldade.
1 Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
2 Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.
- 7 TRABALHO E ATIVIDADES**
0 Sem dificuldade.
1 Pensamentos e sentimentos de incapacidade; fadiga ou fraqueza relacionada a atividades (trabalho ou passatempos).
2 Perda de interesses por atividades (trabalho ou passatempos) - quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
3 Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos).

- 4 Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.
- 8 RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**
- 0 Pensamento e fala normais.
1 Leve retardo à entrevista.
2 Retardo óbvio à entrevista.
3 Entrevista difícil.
4 Estupor completo.
- 9 AGITAÇÃO**
- 0 Nenhuma.
1 Inquietude.
2 Brinca com as mãos, com os cabelos etc.
3 Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4 Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.
- 10 ANSIEDADE PSÍQUICA**
- 0 Sem dificuldade.
1 Tensão e irritabilidade subjetivas.
2 Preocupação com trivialidades.
3 Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
4 Medos expressos sem serem inquiridos.
- 11 ANSIEDADE SOMÁTICA**
- Concomitantes fisiológicos da ansiedade, tais como:
Gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações
Cardiovasculares: palpitações, cefaléias. Respiratórios: hiperventilação, suspiros.
Frequência urinária. Sudorese.
- 0 Ausente.
1 Leve.
2 Moderada.
3 Grave.
4 Incapacitante.
- 12 SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**
- 0 Nenhum.
1 Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome.
2 Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.
- 13 SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**
- 0 Nenhum.
1 Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
2 Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2.
- 14 SINTOMAS GENITAIS**
- Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais.
- 0 Ausentes.
1 Leves.
2 Intensos
- 16 PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**
- A. Quando avaliada pela história clínica.
0 Sem perda de peso.
1 Provável perda de peso associada à moléstia atual.

- 2 Perda de peso definida (de acordo com o paciente).
3 Não avaliada.

17 CONSCIÊNCIA

- 0 Reconhece que está deprimido e doente.
1 Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso etc.
2 Nega estar doente.

18 VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar “nenhuma”.

- 0 Nenhuma.
1 Pior de manhã.
2 Pior à tarde.

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar “nenhuma” caso NÃO haja variação.

- 0 Nenhuma.
1 Leve.
2 Grave.

Nota: caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18A não deve ser computado.

19 DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

- 0 Ausentes.
1 Leves. Tais como:
3 Moderadas. sensações de irrealidade,
4 Graves. idéias niilistas.
5 Incapacitantes.

20 SINTOMAS PARANÓIDES

- 0 Nenhum.
1 Desconfiança.
2 Idéias de referência.
2 Delírio de referência e perseguição.

21 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

- 0 Nenhum.
1 Leves.
2 Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS (EXCETO 18A)

CONTAGEM TOTAL: _____ PONTOS (Faixa de variação: 0 - 62 pontos)

NB: A aplicação da escala deve ser feita sempre pelo mesmo pesquisador.

**APÊNDICE III – Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
(CAMDEX e CAMCOG)**

(Roth et al, 1986)

**CAMDEX
Projeto Terceira Idade**

FOLHA DE RESPOSTAS

NOME: IDADE:
 ENDEREÇO: ENTREVISTADOR:
 DATA: REG: LOCAL DO ESTUDO:
 ENCAMINHADO POR: SEXO: EST. CIVIL:
 M/F
 OCUPAÇÃO PRINCIPAL: ESCOLARIDADE:
 Sujeito não sabe ou não responde 8, 88 ou 888
 Não perguntado/não aplicável 9, 99 ou 999

SEÇÃO B. EXAME COGNITIVO

Orientação Tempo			138 Nome de Figuras			Expressão: Repetição		
120	Dia	0 1 9	Sapato, sandália	—		144		0 1 9
121	Data	0 1 9	Máquina de escrever	—		Expressão: discurso espontâneo		
122	Mês	0 1 9	Balanças	—		145	Descrição de figura	
123	Ano	0 1 9	Mala	—		(opcional)	0 1 2 3 8	9
124	Semestre	0 1 9	Relógio de parede	—		Memória		
Local			Abajur	—		Evocação		
125	Estado	0 1 9	Total	0 1 2 3 4 5 6 9		146	Evocação de figuras	
126	Cidade	0 1 9	139 Fluência			Sapato, sandália	—	
127	Ruas	0 1 9	Nº de acertos	— —		Máquina de escrever	—	
128	Andar	0 1 9	Recodificação	0 1 2 3 4 5 6 9		Balanças	—	
129	Lugar	0 1 9	Liste todos os itens:			Mala	—	
Linguagem						Relógio de parede	—	
Compreensão: Resposta motora						Abajur	—	
130	Aceno	0 1 9				Total	0 1 2 3 4 5 6 9	
131	Toque	0 1 9				Reconhecimento		
132	Teto	0 1 9				147	Reconhecimento figuras	

133	Toques no ombro	0 1 9
Compreensão: Resposta verbal		
134	Hotel	0 1 9
135	Vila	0 1 9
136	Rádio	0 1 9
Expressão: Nomeação		
137	Nome de objetos	
	Lápis	-
	Relógio de	-
	Pulso	
	Total	0 1 2 9

Expressão: Definições		
140	Martelar	0 1 9
141	Farmácia	0 1 9
142	Ponte	0 1 2 9
143	Opinião	0 1 2 9

Sapato, sandália	-
Máquina de escrever	-
Balanças	-
Mala	-
Relógio de parede	-
Abajur	-
Total	0 1 2 3 4 5 6 9
Recuperação de informação remota	
148 2ª Guerra	0
	1
	9
149 Golpe militar	0
	1
	9
150 Pres. Brasília	0
	1
	9
151 Pres. Renúncia	0
	1
	9
152 Carmem Miranda	0
	1
	9
153 Pres. Suicídio	0
	1
	9

Recuperação de informação recente		
154	Presidente atual	0 1 9
155	Presidente anterior	0 1 9
156	Governador do estado	0 1 9
157	Notícia recente	0 1 9
Registro		
158	Registro:	
	Vaso	—
	Carro	—
	Janela	—
Total		0 1 2 3 4 5 6 9
Atenção/Concentração		
159	Contagem regressiva	0 1 2 9
160	Série de sete	Resposta do paciente
	93	
	86	
	79	
	72	
	65	
Total		0 1 2 3 4 5 9

Memória: Evocação		
161	Palavras recordadas	
	Vaso	
	Carro	
	Janela	
Total		0 1 2 3 9
Linguagem: Compreensão de leitura		
162	Feche os olhos	0 1 9
163	Mãos à cabeça	0 1 9
Praxia		
Cópia e desenho		
164	Pentágono	0 1 9
165	Espiral	0 1 9
166	Casa	0 1 9
167	Relógio:	
	Círculo	—
	Números corretos	—
	Hora correta	—
Total		0 1 2 3 9

Escrita: espontânea		
168	Sentença escrita	0 1 9
Transcreva na folha de desenho		
Praxia: ideacional		
169	Papel: Mão Dir.	—
	Dobra	—
	No colo	—
Total		0 1 2 3 9
170	Envelope	0 1 9
Escrita: Ditado		
171	Endereço	0 1 2 9
Praxia: Ideomotor		
172	Adeus	0 1 9
173	Tesoura	0 1 2 9
174	Dentes	0 1 2 9
Percepção: Tato		
175	Prego	—
	Parafuso	—
Total		0 1 2 9

Cálculo		
176	Cálculo1: Soma dinheiro	0 1 9
Resposta:		
177	Cálculo2: Troco	0 1 9
Resposta:		
Memória: Fixação		
178	Nome, endereço João	—

Percepção visual		
Pessoas famosas		
183	Pelé	—
	Papa	—
Total		0 1 2 9
Registro das respostas:		

Reconhecimento de pessoas/função		
185	Reconhece Pessoa	0 1 9
Passagem do tempo		
186	Hora atual	0 1 9
187	Tempo de entrevista em minutos	— — —
Registro da hora final:		

da Silva		—
Rua José Camargo 42		—
Perdizes		—
Total	0 1 2 3 4	5 9
Pensamento abstrato		
179	Similaridade1: maçã e banana	0
		1
		2
		9
180	Similaridade2: camisa e	0
		1
		2
		9
181	Vestido Similaridade3: mesa e Cadeira	0
		1
		2
		9
182	Similaridade4: planta e animal	0
		1
		2
		9

Constância de objeto	
184	Objetos
	Óculos
	Sapato
	Bolsa, Portaníquel
	Xícara e pires
	Telefone
	Cachinbo
	Total

Registro do tempo de duração da entrevista (minutos):

APÊNDICE IV – Miniexame do Estado Mental (MEEM)

(Folstein et al., 1975)

Nome:

Data:

	PONTOS
ORIENTAÇÃO/ DATA	
1. Dia da semana	1
2. Dia do mês	1
3. Mês	1
4. Ano	1
5. Hora aproximada	1
6. Local onde se encontra	1
7. Endereço (ou como chegou ao local do exame)	1
8. Andar ou setor	1
9. Cidade	1
10. Estado	1
RETENÇÃO OU REGISTRO DE DADOS	
- vaso, carro, janela	3
ATENÇÃO E CÁLCULOS	
- (100-7) sucessivos	5
MEMÓRIA	
- Recordar os objetos do item retenção de dados	3
LINGUAGEM	
- Nomear uma caneta e um relógio	2
- Repetir: “nem aqui, nem ali, nem lá”	1
- Obedecer à ordem: “pegue o papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão”	3
- Ler e obedecer: “Feche os olhos”	1
- Escrever uma frase	1
- Copiar um desenho	1

Pontuação total:_____

APÊNDICE V – Escala Bayer de Atividade de Vida Diária (B-ADL)

(Hindmarch et al., 1998)

Nome da pessoa sob seus cuidados:

Idade da pessoa sob seus cuidados:

Sexo da pessoa sob seus cuidados:

Data:

A pessoa tem dificuldade para...	Pontuação	Não se aplica	Não sei	Escore
Fazer suas atividades diárias?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidar de si?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomar remédio sem supervisão?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidar de sua higiene pessoal?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lembrar de datas, acontecimentos e compromissos importantes?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Concentrar-se na leitura?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Descrever o que ela acabou de ver ou ouvir?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participar de uma conversa?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Usar o telefone?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dar um recado a outra pessoa?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sair para uma caminhada sem se perder?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer compras?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preparar comida?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contar o dinheiro sem errar?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidar com suas contas?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ensinar o caminho, se perguntado?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Usar eletrodoméstico?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orientar-se em lugar não familiar?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Usar sozinho meios de transporte?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participar em atividades de lazer?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Continuar com a mesma atividade depois de uma breve interrupção?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer duas coisas ao mesmo tempo?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidar com situações familiares?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer as coisas com segurança e sem se machucar?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realizar uma tarefa quando sob pressão?	Nunca 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sempre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total: