

Salma Rose Imanari Ribeiz

**Características clínicas e alterações estruturais em exames de
ressonância magnética: importância para o desfecho da
depressão em idosos**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor
em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado
de Campos Bottino

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiz, Salma Rose Imanari

Características clínicas e alterações estruturais em exames de ressonância magnética : importância para o desfecho da depressão em idosos / Salma Rose Imanari Ribeiz -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Cássio Machado de Campos Bottino.

Descritores: 1.Depressão 2.Idoso 3.Imagem por ressonância magnética
4.Antidepressivos 5.Prognóstico

USP/FM/DBD-242/13

Dedicatória

À minha mãe, Suely, pelo amor e apoio incondicionais.
Ao meu pai, Bahige (*in memoriam*) pela vida e eterna
inspiração.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino por ter acreditado em mim e ter me concedido a oportunidade de ser sua orientanda, pelo modelo ético de ser humano, médico e pesquisador, pelo apoio constante e pelas inúmeras portas que me foram abertas para muitas oportunidades de aprendizado.

Ao Prof. Dr. Fábio Duran pela amizade, incentivo e apoio contínuos.

À Profa. Dra. Débora Pastore Bassitt pela amizade e pelas inúmeras discussões, que muito enriqueceram a minha formação e o presente estudo.

À Alessandra Vieira Rodrigues pela ajuda diária, pelas risadas e pela valiosa amizade.

À querida Dra. Rita C. Reis Ferreira pelo apoio, amizade e força inestimáveis.

À amiga Prof. Dra. Renata Ávila Thomas pelo incentivo e companhia especialmente no início do projeto.

À Profa. Dra. Tânia Corrêa de Toledo Ferraz pelas ricas discussões.

Às estatísticas Camila Bertini e Melaine Oliveira pela paciência, dedicação e inestimável ajuda.

Ao Prof. David C. Steffens, meu mentor no doutorado sanduíche, pela valiosa oportunidade de aprendizado profissional, pela sua constante disponibilidade para orientar, pela sua atenção e cuidado ao longo de todo o ano do doutorado sanduíche.

Aos Profs. Martha Payne e James McFall e à equipe do NIRL da Universidade de Duke, que me acolheram em seu laboratório, compartilharam conhecimentos e me proporcionaram um período fantástico de aprendizado e crescimento.

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, pelas valiosas discussões e ensinamentos.

Aos Profs. Sergio Blay, Renerio Fraguas Junior e Sheila Cavalcante Caetano pelas ricas discussões e sugestões durante o exame de qualificação.

À Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pela constante ajuda com as documentações e prazos e por estarem na torcida.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela infra-estrutura que possibilitou que o trabalho fosse desenvolvido.

A todos os pacientes e voluntários saudáveis que confiaram em nosso grupo de pesquisa e contribuíram com sua inestimável participação no projeto.

Aos amigos do PROTER que acompanharam essa trajetória e a tornaram mais prazerosa.

Aos amigos que tive a sorte de encontrar nos EUA: Lucélia Lisboa, Hugo Cavalcante, Daniela Casagrande, Thais Vinholo, Adriano Truffa, Roberto Muller, Diana Casallas, Corina Satler, Daniela Testoni, Laura Oliveira, Edmund Newsome, Moacyr Rosa e Marina Odebrecht Rosa por tornarem o caminho mais leve e alegre.

Às amigas Aline Sampaio e Adriana Almeida de Jesus pela amizade verdadeira e ajuda na correção do projeto e desta tese.

À amiga Anne Matunda pela acolhida maternal em Durham, NC.

À minha mãe, à minha família e a todos os queridos amigos pela força, compreensão e amor, que me impulsionaram até aqui e participaram da realização desse sonho.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado e pela bolsa de doutorado-sanduíche.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por patrocinar o projeto n. 04/09586-9.

Epígrafe

“O homem vive de razão e sobrevive de sonhos.”

Miguel de Unamuno

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Agradecimentos	iv
Epígrafe.....	v
Lista de abreviaturas e siglas	x
Lista de figuras.....	xiii
Lista de tabelas	xv
Resumo.....	xvi
Summary.....	xix
1. Introdução.....	1
2 Revisão da literatura	4
2.1 Depressão em Idosos	4
2.2 Depressão em idosos: tratamento.....	8
2.3 Depressão no idoso: estudos de neuroimagem estrutural	12
3 Justificativa do estudo	21
4. Objetivos.....	23
5. Hipóteses.....	25
6. Métodos.....	27
6.1 Amostra	27
6.1.1 Critérios de inclusão- Pacientes	28
6.1.2 Critérios de exclusão- Pacientes	28
6.1.3 Critérios de inclusão- Controles	28
6.1.4 Critérios de exclusão- Controles	29
6.2 Instrumentos e métodos de avaliação.....	29
6.2.1 Entrevista diagnóstica, testes e escalas de avaliação.....	29
6.2.2 Tratamento farmacológico e avaliação da resposta ao tratamento	32
6.2.2 Exames de ressonância magnética (RM) de crânio	33
6.2.2.1 Processamento das Imagens no LIM 21	33
6.2.2. Processamento das Imagens no NIRL (Universidade de Duke)	35
6.3 Análise estatística.....	42

7. Considerações éticas	44
8 Resultados	46
8.1 Caracterização da amostra	46
8.2 Comparação do Volume Total de Substância Cinzenta e Branca.....	55
8.2.1 Substância Cinzenta	55
8.2.2 Substância Branca.....	55
8.3 Mapas Estatísticos	56
8.3.1 Substância Cinzenta	56
8.3.2.1 Comparação entre o grupo inteiro de pacientes e o grupo controle.....	57
8.3.2.2 Comparação entre os grupos de pacientes de acordo com o uso prévio de AD e o grupo controle.....	58
8.3.2.3 Comparação entre os grupos remissão, não remissão e controle	64
8.3.2.4 Correlação entre o volume de SC e a intensidade dos sintomas depressivos (MADRS); comparação entre os grupos depressão leve, depressão moderada/grave e controle.....	67
8.3.2.5 Comparação entre os grupos DIP, DIT e controle.....	73
8.3.3 Substância Branca	81
8.3.3.1 Comparação entre os grupos sem uso prévio de AD, com uso prévio de AD e controle.....	81
8.3.3.2 Comparação entre os grupos DIP, DIT e controle.....	83
8.4 Resultados da quantificação do volume total das HSB- EMS	85
8.4.1 Caracterização da amostra segmentada pelo EMS	85
8.4.4.2 Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes e controles, utilizando escolaridade como co-variável	86
8.4.4.3 Comparações entre os grupos de pacientes com relação ao uso prévio de AD e o grupo controle.....	87
Tabela 12- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes sem uso prévio de AD, com uso prévio de AD e controle.	89
8.4.4.4 Comparação do volume total das HSB entre os grupos remissão, não remissão e controle	89
8.4.4.5 Comparação do volume total das HSB entre os grupos DIP, DIT e controle	90

8.2.4.6 Comparação entre o grupo DIT e o grupo controle, utilizando o volume total das HSB como co-variável – SPM 8.....	91
8.4.4.7 Comparação do volume total das HSB entre os grupos depressão moderada /grave, depressão leve e controle	91
9 Discussão.....	95
9.1 Discussão- SPM8.....	95
9.1.1 Substância Cinzenta	95
9.1.1.1 Redução volumétrica no grupo de pacientes em comparação com o grupo controle.	95
Figura 20- Ilustração das estruturas-chave envolvidas com a regulação da emoção no cérebro humano.....	97
9.1.1.2 Redução volumétrica e uso de antidepressivos	100
9.1.1.3 Redução volumétrica e remissão da depressão.....	102
9.1.1.4 Gravidade dos sintomas depressivos e redução volumétrica.....	112
9.1.1.5 Idade de início da depressão e redução volumétrica	116
9.2.2 Substância Branca	120
9.2.3 Redução volumétrica e uso de antidepressivos	122
9.2.4 Aumento volumétrico e idade de início da depressão	124
9.2 Discussão- EMS.....	130
10.Conclusões Gerais	135
11. Anexo	136
Anexo A.....	137
Anexo B.....	139
Anexo C	142
Anexo D.....	143
Anexo E.....	145
Anexo F.....	152
12 Referências *	178
Apêndice	

Lista de abreviaturas e siglas

AAL: *Anatomical Automatic Labeling*

AD: Antidepressivo

ADT: Antidepressivos Tricíclicos

ANCOVA: Análise de Covariância

ANOVA: Análise de Variância

BA: Área de Brodmann

B-ADL: *Bayer Activities of Daily Living Scale*

BPS: Biopsicossocial

CAMDEX & CAMCOG: *The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

CD: *Compact Disc*

CPFDL: Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

CGI: Escala de Impressão Clínica Global

CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*

D: lado direito da imagem do cérebro

DA: Doença de Alzheimer

DICOM: *Digital Imaging Communications In Medicine*

DIP: Depressão de Início Precoce

DIT: Depressão de Início Tardio

DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico versão IV-TR

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico versão 5

DV: Demência Vascular

EMS: *Expectation Maximization Segmentation*

EUA: Estados Unidos da América

FA: Fração de Anisotropia

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FOV: *Field Of View*

FSGPR: *Fast Spoiled Gradient Echo*

FWE: *Family-Wise Error*

HAM-D: Escala de Depressão de Hamilton

HC: Hospital das Clínicas

HSB: Hiperintensidades de Substância Branca

GC: Grupo Controle

GP: Grupo de Pacientes

GPI: Globo pálido interno

GNR: Grupos Não Remissão

GR: Grupo Remissão

HC: Hospital das Clínicas

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMAO: Inibidor da Monoamina Oxidase

InCor: Instituto do Coração

IPq: Instituto de Psiquiatria

ISRS: Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

LCR: Líquido Céfalo- Raquidiano

LIM 21: Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria 21

mL: mililitros

mm: milímetro

MADRS: Escala Montgomery – Asberg de Depressão

mc: magnocelular

MD: Núcleo Mediodorsal

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental

MNI: *Montreal Neurological Institute*

NCODE: Neurocognitive Outcomes of Depression in the Elderly

NIRL: Laboratório de Pesquisa em Neuropsiquiatria da Universidade de Duke

OFC: Córtex Orbitofrontal (*Orbitofrontal Cortex*)

OMS: Organização Mundial de Saúde

pc: parvicelular

PROTER: Programa Terceira Idade

ROIs: Região de Interesse (*Region of Interest*)

RM: Ressonância Magnética

SB: Substância Branca

SC: Substância Cinzenta

SPECT: Tomografia por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

SPM: *Statistical Parametric Mapping*

SNr: Substância Negra Reticulada

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

STAGED: *The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression*

SVC: *Small Volume Correction*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USP: Universidade de São Paulo

VA: Núcleo Ventral Anterior

Voxel: *Volume Element* ou *Volume Cell*

VBM: *Voxel Based Morphometry*

Lista de figuras

- Figura 1- Visualização do resultado da segmentação da imagem para identificação das hiperintensidades em substância branca..... 37
- Figura 2- Ilustração de segmentação pelo EMS, em que algumas HSB foram superestimadas (setas). 38
- Figura 3- Ilustração de segmentação pelo EMS em que a ferramenta “pincel” foi utilizada para pintar os falso-positivos (cor rosa na imagem segmentada). 40
- Figura 4- Visualização do volume total das HSB (mm³) de um sujeito conforme é apresentado pelo programa ITK-SNAP. 41
- Figura 5- Regiões cerebrais onde foram encontradas reduções volumétricas no grupo de pacientes (GP) em comparação com o grupo controle (GC). 58
- Figura 6- Regiões cerebrais onde foram encontradas reduções volumétricas no grupo de pacientes sem uso atual de AD em comparação com o grupo controle. 60
- Figura 7- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica no grupo com uso prévio de AD em comparação com o grupo controle. 62
- Figura 8- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica no grupo sem uso prévio de AD em comparação com o grupo controle. 63
- Figura 9- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica significativa de substância cinzenta no grupo remissão em comparação com o grupo controle. 65
- Figura 10- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica significativa de substância cinzenta no grupo não remissão ao compará-lo com o grupo controle. 66
- Figura 11- Regiões cerebrais onde foi encontrada correlação negativa significativa entre a intensidade dos sintomas depressivos (pontuação inicial na escala MADRS) e o volume de substância cinzenta no grupo de pacientes, usando a ferramenta SVC. 68
- Figura 12- Regiões cerebrais onde foram encontradas reduções volumétricas significativas em substância cinzenta no grupo depressão leve ao compará-lo com o grupo controle (GC). 70
- Figura 13- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo depressão moderada a grave ao compará-lo com o grupo controle. 71

Figura 14- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo depressão moderada/grave ao compará-lo com o grupo depressão leve ao utilizar a ferramenta SVC.	72
Figura 15- Regiões cerebrais com redução volumétrica em substância cinzenta no grupo DIP ao compará-lo com o GC.	74
Figura 16- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo DIT em comparação com o grupo controle.	75
Figura 17- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo DIT ao compará-lo com o grupo DIP ao usar a ferramenta SVC.....	76
Figura 18- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância branca no grupo sem uso prévio de AD ao compará-lo com o grupo controle.	82
Figura 19- Regiões cerebelares com aumento volumétrico em substância branca no grupo DIT ao compará-lo com o grupo controle.	84
Figura 20- Ilustração das estruturas envolvidas com a regulação da emoção no cérebro humano	97
Figura 21- Divisão medial-lateral do córtex orbitofrontal	107
Figura 22- Circuito orbitofrontal lateral e medial.....	109
Figura 23- Citoarquitetura do córtex orbitofrontal	110
Figura 24- Conexões entre o cerebelo e o neocortex	126

Lista de tabelas

Tabela 1- Características sócio-demográficas da amostra.	47
Tabela 2- Características clínicas iniciais da amostra.....	50
Tabela 3- Perfil Sócio-Demográfico e Clínico dos grupos remissão (GR), não remissão (GNR) e controle (GC).....	51
Tabela 4- Perfil Sócio-Demográfico e Clínico dos grupos Depressão de Início Precoce (DIP), Depressão de Início Tardio (DIT) e controle (GC).	54
Tabela 5- Achados das alterações volumétricas significativas em substância cinzenta (SC).....	77
Tabela 6- Regressão logística com as características clínicas e de neuroimagem iniciais preditoras da resposta ao tratamento.	80
Tabela 7- Estatística descritiva da regressão logística.....	80
Tabela 8- Classificações corretas dos grupos e porcentagem geral baseadas no volume (corrigido) inicial do OFC Superior Lateral Esquerdo e na pontuação inicial no MEEM.....	81
Tabela 6- Achados das alterações volumétricas significativas em substância branca.	85
Tabela 7- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes e controle, utilizando escolaridade como co-variável	87
Tabela 8- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes não medicados e controle, utilizando escolaridade como co-variável.....	88
Tabela 9- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes sem uso prévio de AD, com uso prévio de AD e controle.	89
Tabela 10- Comparação do volume total das HSB entre os grupos remissão (GR), não remissão (GNR) e controle (GC).	90
Tabela 11- Comparação do volume total das HSB entre os grupos remissão (GR), não remissão (GNR) e controle (GC).	91
Tabela 12- Comparação do volume total das HSB entre os grupos depressão moderada a grave, leve e controle.	92

Resumo

Ribeiz SRI. Características clínicas e alterações estruturais em exames de ressonância magnética: importância para o desfecho da depressão em idosos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 229p.

A relação entre as alterações estruturais cerebrais e a resposta ao tratamento da depressão em idosos continua a ser uma área intrigante de pesquisa. Neste estudo, foram investigadas diferenças quanto ao volume total e regionalizado de substância cinzenta e branca em exames de ressonância magnética (RM) de idosos com depressão (de acordo com os critérios do DSMIV-TR) e de controles. Além disso, para melhor compreender a fisiopatologia da depressão no idoso, o volume total das hiperintensidades em substância branca foi quantificado e comparado entre os grupos. A amostra foi composta por 30 idosos com depressão e 22 controles. Os idosos com depressão foram divididos em grupos de acordo com o uso prévio de antidepressivos, a resposta ao tratamento farmacológico, assim como de acordo com a idade de início da depressão. As imagens de RM foram processadas utilizando o programa *Statistical Parametric Mapping* e a morfometria baseada em voxel (DARTEL). A quantificação do volume total das hiperintensidades em substância branca foi realizada através de uma variação do método automático conhecido como *Expectation Maximization Segmentation* (EMS). Na análise do cérebro inteiro, encontramos uma redução volumétrica significativa no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente em pacientes em comparação com os controles.

Além disso, os pacientes que não estavam em uso de antidepressivos no momento da aquisição da RM apresentaram uma redução volumétrica ainda maior no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente. Pacientes com uso prévio de antidepressivos mostraram uma redução volumétrica no giro reto e córtex orbitofrontal bilateralmente em comparação com os controles e pacientes sem uso prévio de antidepressivos apresentaram uma redução ainda maior no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente em comparação com os controles. De acordo com seu estado de remissão após o uso de um algoritmo de tratamento farmacológico da depressão em idosos, os pacientes foram classificados nos grupos remissão e não remissão. O grupo remissão apresentou uma redução volumétrica no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente e no pólo temporal médio direito, em comparação com o grupo controle. O grupo não remissão mostrou uma redução volumétrica ainda maior no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente em comparação com o grupo controle. Para investigar fatores preditores de remissão, foi utilizada uma regressão logística. A pontuação inicial do Mini Exame do Estado Mental e o volume corrigido (para o volume total de substância branca) inicial do córtex orbitofrontal superior lateral esquerdo classificaram os pacientes de acordo com a resposta ao tratamento farmacológico. As mesmas análises estatísticas foram realizadas em relação ao volume de substância branca. Pacientes sem uso prévio de antidepressivos mostraram uma redução volumétrica no giro frontal superior direito em comparação com os controles. Além disso, o grupo com depressão de início tardio apresentou um aumento volumétrico no lóbulo posterior esquerdo do cerebelo em comparação com o grupo controle. Em relação ao volume total das hiperintensidades de substância branca, a amostra

final processada com o EMS foi constituída por 22 pacientes e 19 controles. As mesmas comparações entre grupos descritas anteriormente foram realizadas e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Foi realizada uma nova regressão logística para investigar fatores preditores de remissão nessa amostra menor, incluindo o volume total de hiperintensidades de substância branca e não foi encontrado resultado estatisticamente significativo. Em conclusão, os idosos com depressão apresentam redução volumétrica no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente e isso pode ser uma característica da depressão em idosos e um potencial biomarcador dessa condição. O uso de antidepressivos pode proteger contra a redução volumétrica de substância cinzenta e branca e parece ter um efeito neurotrófico nesses pacientes. Além disso, déficit cognitivo e redução de substância cinzenta no córtex orbitofrontal superior lateral esquerdo no início do estudo podem ser preditores de pior resposta ao tratamento farmacológico da depressão no idoso. Estudos longitudinais, com amostras maiores e com pacientes com depressão mais grave poderão contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia da depressão em idosos.

Descritores: Depressão; Idoso; Imagem por ressonância magnética; Antidepressivos; Prognóstico.

Summary

Ribeiz SRI. Clinical characteristics and structural changes in magnetic resonance imaging: importance for the outcome of late life depression [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 229p.

The association between structural brain changes and treatment response in patients with late-life depression (LLD) remains an intriguing area of research. This magnetic resonance imaging (MRI) study investigated the baseline gray and white matter volume of elderly with and without major depression (according to the DSM-IV-TR criteria). Moreover, to better understand the pathophysiology of LLD, white matter hyperintensities total volume was quantified and compared among groups. The sample consisted of 30 elderly patients with depression and 22 elderly healthy controls. Depressed patients were classified according to their previous use of antidepressants, to their response to pharmacological treatment, and to their age of depression onset. Brain MRI scans were processed using statistical parametric mapping and voxel-based morphometry (DARTEL). White matter hyperintensities total volume was conducted with a variation of an automatic method known as *Expectation Maximization Segmentation* (EMS). In the whole-brain analysis, we found a significant volumetric reduction in the gyrus rectus and in the orbitofrontal cortex (OFC) bilaterally in patients in comparison with controls. Additionally, patients who were not taking antidepressants at the time of the MRI had an even greater volumetric decrease in the gyrus rectus and in the orbitofrontal cortex bilaterally. Besides, we classified patients according to their

previous antidepressant use (with or without) and compared them with controls. Patients with previous antidepressant use had a volumetric reduction in the gyrus rectus and in the OFC bilaterally in comparison with controls and patients without previous antidepressant use had an even greater reduction in the gyrus rectus and in the OFC bilaterally in comparison with controls. According to their remission status after the use of a pharmacologic algorithm treatment, patients were classified in remitted or not remitted. In comparison with controls, remitted patients showed a volumetric reduction in a cluster that included the gyrus rectus and in the OFC bilaterally and in another cluster that included the right middle temporal pole. Non-remitted patients showed an even greater volumetric reduction in the gyrus rectus and in the OFC bilaterally compared with controls. A logistic regression was used to investigate baseline predictive factors of remission. Baseline Mini Mental State Examination scores and the left superior lateral OFC standardized (to the total gray matter volume) volume classified patients with respect to their remission status. Regarding white matter volume, the same statistical analyses were conducted. Patients without previous antidepressant use showed a volumetric reduction in the right superior frontal gyrus in comparison with controls. In addition, late onset depression group had a volumetric increase in the left posterior cerebellum lobe in comparison with controls. In relation to the white matter hyperintensities total volume, 22 patients and 19 controls were processed with EMS. The same comparisons among groups were conducted and no statistical significant difference was found. A logistic regression was conducted to investigate baseline predictive factors of remission in this smaller sample, including the white matter hyperintensities total volume and no statistically significant result was found. In conclusion,

elderly with depression have volumetric reduction in the gyrus rectus and in the OFC bilaterally and this may be characteristic of late life depression and a potential biomarker of this condition. Antidepressant use seems to protect against gray matter reduction and to have a neurotrophic effect. In addition, cognitive deficits and regional gray matter abnormalities at baseline seem to be predictors of worse response to antidepressant treatment. Further longitudinal studies with larger sample size and more severe depression intensity may contribute to a better understanding of the pathophysiology of depression in the elderly.

Descriptors: Depression; Elderly; Magnetic Resonance Imaging; Antidepressants; Prognosis.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

O envelhecimento populacional tem ocorrido em todo o mundo, e o Brasil, antes considerado um país jovem, hoje também conta com um expressivo número de pessoas com mais de 60 anos. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (1) a partir da revisão do censo em 2010, os idosos já somavam 11% de todos os brasileiros, um contingente de 19,4 milhões de indivíduos. Esta parcela da população poderá atingir os 30 milhões de pessoas e representar quase 30% de seus habitantes em 2050 (1). Com o aumento do número de idosos, também aumenta a relevância de doenças que afetam uma faixa significativa desta população, como a depressão. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Depressão Maior é a principal causa de anos vividos com incapacidade. A depressão está entre os principais transtornos mentais no idoso, e é talvez a causa mais freqüente de sofrimento emocional e queda na qualidade de vida (2, 3). Além disso, idosos deprimidos têm mais comorbidades psiquiátricas do que idosos sem depressão (3) e a depressão pode complicar o curso e prognóstico de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, entre outras doenças no idoso (4).

Apesar disso, estudos têm indicado que a depressão tem sido subdiagnosticada e subtratada (5). Parte da dificuldade encontrada por profissionais da área da saúde em diagnosticar e tratar quadros depressivos em idosos deve-se ao fato de que a depressão nessa faixa etária é uma síndrome heterogênea, tanto em relação à etiologia quanto à resposta ao tratamento (6). O pior prognóstico da depressão no idoso também pode ser

parcialmente explicado pela baixa percepção da necessidade de tratamento, resultando em menor taxa de procura por tratamento (3).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2 Revisão da literatura

2.1 Depressão em Idosos

Uma importante revisão da literatura sobre revalência de depressão em idosos na comunidade mostrou resultados muito diferentes nos estudos avaliados (7). A média das taxas de depressão maior foi de 1,8%; depressão menor de 9,8%; e todas as síndromes depressivas clinicamente relevantes de 13,5%. Estes resultados sugerem que, nos idosos, os quadros de depressão menor e as síndromes depressivas são especialmente relevantes, em oposição a uma maior frequência de depressões graves que são observadas em outras faixas etárias. Nesta revisão, também foi relatado aumento da prevalência de depressão em mulheres e em idosos de nível sócio econômico mais baixo (7).

Em nosso meio foram encontrados dados semelhantes aos obtidos por Beekman et al. (1999) (7). Um estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo (8), avaliou no domicílio 1.563 sujeitos com 60 anos ou mais, moradores da cidade de São Paulo (68,6% mulheres e 31,4% homens), com idade média de 71,5 anos. Possíveis casos de demência ou depressão representavam 16,1% e 8,6% da amostra, respectivamente. A frequência de sintomas depressivos clinicamente significantes foi de 13%.

Um estudo longitudinal, feito em três comunidades americanas, comparou 5.751 idosos não deprimidos com 496 idosos deprimidos, em um intervalo de seis anos. O grupo com depressão apresentou risco relativo de 1,67 (IC 95%: 1,44-1,95) para prejuízo em atividades de vida diária e de 1,73 (IC 95%: 1,54-1,94) para prejuízo em mobilidade (9). Portanto, esses

resultados sugerem que os transtornos depressivos mais graves podem não ser muito prevalentes em idosos, porém acarretam sérias conseqüências à saúde e ao funcionamento diário.

Além disso, os custos anuais do tratamento de idosos deprimidos são quase um terço a mais que os de idosos sem depressão, sendo ainda mais altos se os idosos apresentarem sintomas depressivos crônicos (10).

É importante ressaltar que os idosos estão mais propensos à depressão devido a muitos fatores: redução de perspectivas sociais, declínio da saúde, perdas frequentes, alterações biológicas, vasculares, estruturais e funcionais, além de disfunção neuroendócrina e neuroquímica que ocorrem no cérebro durante o processo de envelhecimento (11). Portanto, o desenvolvimento da depressão nos idosos tem um caráter fundamentalmente multi-fatorial (12).

Os fatores de risco mais estudados para depressão no idoso englobam: alterações cerebrovasculares, inflamação, estado endócrino e nutricional. Apesar da vasta literatura sobre correlatos biológicos da depressão no idoso, ainda se tem pouco conhecimento sobre sua relação causal e estudos populacionais prospectivos são necessários (13).

As taxas de recorrência da depressão em idosos são similares às de pacientes adultos (85% cumulativo em cinco anos), mas o tempo entre os episódios é mais curto nesta faixa etária (mais recaídas e recorrências em dois anos). Alguns dos principais fatores associados a um curso com recaídas são: perdas pessoais múltiplas e privação, doença cerebrovascular, transtornos neurodegenerativos, depleção progressiva de recursos psicossociais e acesso limitado a tratamento adequado (14).

Uma característica importante a ser investigada na depressão no idoso relaciona-se à idade de início da depressão, isto é, identificar se a doença iniciou-se na idade adulta e os sintomas permaneceram e cronificaram com o envelhecimento, ou se o transtorno teve um início mais tardio (11). Esta distinção é importante porque há evidências de que existem diferenças clínicas e biológicas entre estes dois tipos de depressão, assim como existem evidências de que há uma relação próxima entre depressão de início tardio (DIT) e demência (15). Apesar destas evidências ainda não poderem ser consideradas definitivas, os resultados de muitas investigações reforçam a hipótese de que o pior prognóstico foi verificado em síndromes depressivas de início tardio devido à sua associação com déficits cognitivos e desenvolvimento de demência (15).

Vários estudos investigaram a associação entre DIT, déficits cognitivos e demência. Por exemplo, em estudo com 41 idosos (16), foi observada correlação significativa entre déficit cognitivo no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e DIT. Em outro estudo (17) com 183 pacientes deprimidos com mais de 60 anos, os autores observaram que o início da depressão foi mais tardio naqueles que tinham depressão e demência do que naqueles que só tinham depressão.

A relação entre score no MEEM e idade de início da depressão foi avaliada em 4.051 idosos e os autores (18) verificaram que somente DIT tinha relação com déficits cognitivos. Diferença significativa entre DIT e depressão de início precoce (DIP) quanto ao score da escala Mattis de avaliação de demência foi observada por outros autores (19). Quando ajustada para idade e escolaridade, essa diferença não foi mais observada. No entanto, os pacientes

com DIT tinham escore compatível com demência, o que não ocorria no grupo com DIP. Foi observado também que após o tratamento da depressão, os déficits cognitivos dos pacientes com DIT permaneceram (19).

A possibilidade da depressão em idosos, comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência estarem em um *continuum* tem sido investigada por diversos pesquisadores. A prevalência e a incidência da associação de depressão com CCL foi investigada e os autores (20) observaram que a prevalência de depressão associada a CCL foi mais alta em estudos hospitalares (média de 44,3%) em comparação com estudos realizados na comunidade (média de 15,7%), refletindo diferentes modelos de encaminhamento e critérios de seleção. A incidência de sintomas depressivos variou de 11,7 a 26,6/100 pessoas-ano em estudos hospitalares e comunitários. Em relação aos pacientes deprimidos sem CCL e aos pacientes deprimidos com CCL, os achados foram conflitantes devido a diferenças metodológicas. Assumindo que CCL pode ser o estágio clínico de demência mais precocemente identificável, os sintomas depressivos podem ser uma manifestação precoce ao invés de ser um fator de risco para demência e Doença de Alzheimer (DA), evidenciando que a condição neuropatológica subjacente que causa CCL ou demência também causa sintomas depressivos. Nesse cenário, ao menos para alguns subtipos de pacientes idosos, depressão, CCL e demência podem representar um possível contínuo clínico.

Em resumo, estudos publicados dão suporte à hipótese de que pacientes com DIT apresentam mais déficits cognitivos, apresentam pior resposta ao tratamento farmacológico e são mais vulneráveis à progressão para demência.

Entretanto, até o momento, a caracterização de fatores relacionados à não resposta ao tratamento antidepressivo em idosos ainda são inconclusivos. Ao lado de características clínicas da depressão (como idade de início, gravidade da depressão e presença de déficit cognitivo) (21), características estruturais cerebrais (22-24), vêm sendo relatadas como tendo um possível papel preditor de prognóstico nessa população.

2.2 Depressão em idosos: tratamento

Em geral, aproximadamente 40-50% dos idosos com depressão não psicótica respondem satisfatoriamente ao primeiro antidepressivo prescrito. Resposta ao antidepressivo usualmente ocorre dentro de 3 a 4 meses (25). Visto que 50% dos pacientes não respondem inicialmente ao tratamento (25), resposta lenta, parcial e não resposta ao antidepressivo torna-se uma importante questão de saúde pública.

Depressão Maior parcialmente tratada tende a seguir um curso de recaídas e recorrências (25). Pacientes apresentando sintomas depressivos residuais têm prejuízo funcional, comprometimento na qualidade de vida e alta utilização dos serviços de saúde. Portanto, o tratamento bem-sucedido da depressão é uma das formas mais efetivas de reduzir prejuízo no funcionamento geral, prevenir morbidade e melhorar qualidade de vida em um paciente idoso deprimido (26).

Evidências apontam para o sub-tratamento como a causa primária da chamada depressão refratária (27). Além disso, frequentemente, pacientes parecem ser resistentes ao tratamento porque os antidepressivos são trocados prematuramente (28). Quais seriam possíveis estratégias para manejar a

“resistência” ao tratamento? Alguns autores (29) afirmam que quando a monoterapia com um antidepressivo falha, uma escolha entre opções de tratamento se faz necessária. Uma alternativa é utilizar a abordagem baseada em passos, a qual deve ser guiada por princípios científicos. Os benefícios do uso dessa abordagem foram relatados (30). A estratégia inicial era de administrar um antidepressivo tricíclico. Caso nenhuma resposta ocorresse, então os passos incluíam: a associação com lítio; mudança para um inibidor da monoamina oxidase (IMAO), seguida por associação com lítio; posteriormente eletroconvulsoterapia; e, a seguir, administração de fluoxetina. Utilizando essa estratégia, 83% dos 101 idosos melhoraram. Esse estudo evidencia a importância de se persistir sistematicamente com a terapia antidepressiva em idosos que não respondem à primeira abordagem.

Um importante objetivo do tratamento da depressão é o alcance da remissão, definida como um estado assintomático (31), sem sintomas residuais. Pacientes apresentando sintomas depressivos residuais frequentemente apresentam prejuízo funcional, comprometimento na qualidade de vida e utilizam muito os serviços de saúde (32). Além disso, a remissão é uma fase estável do tratamento, com menor risco para recaída do que a fase de resposta ao tratamento (ou melhora da depressão), a qual muitas vezes se caracteriza pela presença de sintomas depressivos (33).

O tempo para atingir remissão tem sido estudado em populações psiquiátricas (34), visto que a persistência da depressão aumenta o sofrimento, causa prejuízo no funcionamento e aumenta o risco de suicídio. Remissão parece ser mais difícil de ser atingida em pacientes idosos deprimidos na

atenção primária, devido à complexidade clínica dessa população e às limitações do cuidado primário (31).

O envelhecimento cerebral tem sido proposto como um fator de vulnerabilidade na depressão geriátrica (29). Além disso, o envelhecimento pode também predispor à resistência ao antidepressivo. Nelson et al. (1995) (35) administraram desipramina a 34 pacientes deprimidos hospitalizados com mais de 75 anos. Em comparação aos dados de adultos jovens, a resposta foi significativamente menor, a despeito das dosagens adequadas (baseadas em níveis séricos) e da taxa de efeitos adversos (a mesma). O sistema beta-adrenérgico torna-se menos sensível no idoso e doses mais altas de isoproterenol são necessárias para produzir o mesmo aumento na taxa cardíaca em pacientes mais jovens (36).

A possibilidade de que alterações neuropatológicas leves do cérebro estejam implicadas na etiologia e resposta ao tratamento da depressão em idosos tem sido foco de pesquisas. Dessa forma, a resistência pode ter uma base nas mudanças cerebrais relacionadas ao envelhecimento (29). Essa hipótese está de acordo com a meta-análise publicada por Cole et al. (1999) (37), na qual somente quatro fatores foram encontrados como de importância prognóstica, um dos quais foi alteração cerebral orgânica (não incluindo franca demência) e outros foram: doença médica crônica, duração e gravidade da depressão.

Em relação ao tratamento farmacológico da depressão em idosos, revisões de ensaios clínicos controlados mostraram que as classes de antidepressivos (Tricíclicos- ADT, Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina- ISRS, Inibidores da Monoamina Oxidase- IMAO, assim como os duais) são eficazes

para tratar pacientes ambulatoriais, com doença física grave, ou pacientes hospitalizados. Entre os antidepressivos, os ISRS são considerados como tratamento de primeira linha da depressão. Entretanto, condições comórbidas, polifarmácia e resposta prévia ao tratamento, além do perfil de efeitos adversos e potencial de interação dos antidepressivos devem ser considerados para escolher o antidepressivo mais adequado a cada paciente (12).

Uma revisão de 12 estudos que investigaram o prognóstico da depressão em idosos na comunidade ou atendidos em atenção primária, encontraram os seguintes dados, sobre o desfecho após 24 meses: 33% estavam sem sintomas; 33% continuavam deprimidos; e 21% haviam falecido. Doença física, prejuízo no funcionamento, déficit cognitivo e gravidade da depressão foram os fatores associados de forma inconsistente a piores desfechos (37).

Até o momento os dados disponíveis podem orientar o tratamento farmacológico da depressão em idosos em ambos os estágios agudo e de manutenção (38), porém mais estudos se fazem necessários para orientar estratégias clínicas quando a remissão não é alcançada (38).

Nos últimos anos, estudos utilizando algoritmos para o tratamento farmacológico da depressão têm sido desenvolvidos, buscando melhora das taxas de remissão e resposta, através da otimização do uso de antidepressivos quanto às doses terapêuticas, duração do tratamento e uso racional de psicofármacos, em monoterapia ou terapia combinada (39).

Por exemplo, Birkenhager et al.(2006) (40) avaliaram a eficácia e aplicabilidade de um algoritmo de quatro passos em 203 pacientes com depressão, com idade entre 28 e 65 anos. Mais de 80% dos pacientes

apresentaram resposta e 50% atingiram remissão total dos sintomas. Trivedi et al.(41) utilizaram o “*Texas Medication Algorithm Project*”, e o compararam com tratamento usual (em pacientes com mais de 18 anos) após um ano de seguimento. Todos os pacientes melhoraram durante o estudo, de acordo com as escalas utilizadas, porém pacientes que seguiram o algoritmo apresentaram, de forma significativa, maior redução dos sintomas depressivos.

Steffens et al. (2002) (42) propuseram um algoritmo de tratamento farmacológico para depressão em idosos (*The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression*, STAGED). Este algoritmo consiste de cinco estágios baseados na história de tratamento prévio e o estudo envolveu 228 idosos deprimidos. Ao longo de 18 meses de tratamento, 88,6% dos pacientes responderam e 65,4% dos pacientes atingiram remissão total dos sintomas.

Estudos com algoritmos para tratamento específico de depressão em idosos são escassos na literatura até o momento (42, 43), porém os resultados obtidos sugerem que esta estratégia pode beneficiar uma parcela significativa dos idosos com transtornos depressivos.

2.3 Depressão no idoso: estudos de neuroimagem estrutural

A primeira alteração estrutural verificada em idosos deprimidos através do exame de Tomografia Computadorizada foi a atrofia cerebral, tanto pela relação cérebro-ventrículos, como pelo alargamento dos sulcos corticais (44).

Alexopoulos et al. (1992) (45) estudaram pacientes com mais de 60 anos com DIT e observaram aumento do tamanho dos ventrículos quando comparados com pacientes com DIP. Essa alteração foi semelhante à

observada em pacientes com demência de Alzheimer (DA). Ao avaliar idosos com DIT, Rabins et al.(1991) (46) concluíram que a depressão pode ser a primeira manifestação de degeneração cortical.

Dentre as alterações estruturais associadas à depressão nos idosos podemos citar: menor volume nos lobos pré-frontal e temporal (47), frontal (48), córtex orbitofrontal (OFC) (49), frontal (incluindo OFC), temporal, parietal, amígdala, hipocampo, pálido, putamen e tálamo (48); aumento do volume de hiperintensidades de substância branca (50); perda de substância cinzenta no cérebro acompanhado de alterações bioquímicas de substância branca (51). Além disso, atrofia em lobo frontal à direita tem sido associada à depressão de início tardio (52). Num estudo com 34 idosos com depressão subsindrômica e 109 controles (53), os indivíduos masculinos com depressão subsindrômica apresentaram menores volumes da parte medial dos lobos frontais e giro pré-central em relação aos controles. Contudo, há resultados contraditórios na literatura (54-56). Uma recente revisão da literatura e meta-análise de estudos de neuroimagem na depressão no idoso (57) observou reduções volumétricas em 7 de 15 comparações do hipocampo e a meta-análise revelou um tamanho de efeito significativo, porém pequeno. Embora avaliados por menos estudos, o OFC, putamen e tálamo também mostraram reduções volumétricas significativas. Os autores apontaram que análises mais sistemáticas e esclarecedoras da distribuição global das alterações de substância cinzenta, bem como avaliação de alterações subcorticais são áreas importantes para pesquisas futuras.

A duração da depressão e sua relação com o volume hipocampal também têm sido alvos de investigação. Bell-McGinty et al. (2002) (58)

conduziram um estudo de neuroimagem em que foram comparados 30 idosos deprimidos com 47 controles. Os indivíduos deprimidos apresentaram menor volume de hipocampo direito em relação aos controles e o volume do córtex hipocampal-entorrinal foi associado inversamente ao tempo (anos) desde a ocorrência do primeiro episódio de depressão. Porém, achados negativos também foram observados (56).

Nos últimos anos, vem ocorrendo um aumento do número de estudos que têm como objetivo investigar se a depressão, especialmente a de início tardio seria um preditor de doença cerebral degenerativa e/ou vascular, principalmente DA e demência vascular (DV) (15, 59). Steffens et al. (2007) (60) avaliaram 161 idosos deprimidos sem demência, realizando exames de ressonância magnética (RM) no início do seguimento e após dois anos. Todos os participantes foram tratados com antidepressivos de acordo com um algoritmo de tratamento farmacológico. Foi encontrada associação entre piora da doença cerebrovascular e declínio cognitivo/demência (especialmente do tipo não Alzheimer).

Quanto ao estudo da resposta ao tratamento farmacológico da depressão no idoso e sua relação com alterações de neuroimagem, os resultados também são contraditórios. Janssen et al. (2007) (61) não encontraram diferenças de volume de substância cinzenta em medidas de RM de idosos deprimidos e sua relação com a resposta a um ensaio controlado de 12 semanas de monoterapia com um antidepressivo (venlafaxina ou nortriptilina). Por outro lado, foi encontrada associação entre remissão e cíngulo anterior esquerdo (62), entre não remissão e menor volume do hipocampo (22, 23) e menor volume do cíngulo anterior (24). Yuan et al. (2008)

(62) recrutaram 19 idosos com depressão maior em remissão e 16 controles para comparar o volume de substância cinzenta entre esses grupos. Foi encontrada diminuição dos volumes do córtex frontal superior direito, córtex pós-central esquerdo e giro temporal médio direito no grupo remissão em relação ao grupo controle. Também foi encontrada uma significativa correlação negativa entre giro do cíngulo esquerdo e o escore no teste de Rey (teste de Rey de Aprendizado Auditivo Verbal - evocação tardia). Entretanto, pacientes em remissão tinham maior volume do giro do cíngulo esquerdo em relação ao grupo controle. Os autores concluíram que essas alterações em substância cinzenta podem estar relacionadas com a psicopatologia e fisiopatologia do déficit cognitivo em pacientes idosos em remissão. Zhao et al. (2008) (63) analisaram a forma do hipocampo de 61 idosos com depressão e de 41 idosos sem depressão. Houve diferença significativa no hipocampo esquerdo de controles e pacientes. Quando o grupo de pacientes foi dicotomizado de acordo com a remissão no momento da aquisição da imagem, os pacientes em remissão não apresentaram diferenças em relação aos controles quanto à forma do hipocampo e os que não estavam em remissão apresentavam diferenças na parte medial e lateral perto da região anterior do hipocampo. Além disso, não foi encontrada diferença no volume dos hipocampos entre pacientes em remissão e controles, mas os pacientes que não estavam em remissão apresentaram menor volume do hipocampo esquerdo em comparação com os controles. Gunning et al. (2009) (24) classificaram 41 idosos deprimidos quanto à remissão após tratamento com escitalopram 10mg ao dia por 12 semanas. Vinte e dois pacientes remitiram e 19 permaneceram sintomáticos. Aqueles que não remitiram apresentaram menor volume do

cíngulo anterior dorsal e rostral em relação aos que remitiram. Hsieh et al. (2002) (22) acompanharam 61 idosos com depressão durante o tratamento farmacológico. No início do seguimento, os pacientes fizeram exame de RM. O grupo com menor quartil de volume hipocampal foi comparado com o grupo de maior quartil de volume hipocampal. Aqueles com menores volumes de hipocampo direito e volume total dos hipocampos tinham menor probabilidade de alcançar remissão. No modelo de regressão logística, o volume do hipocampo direito permaneceu significativamente associado com remissão.

Nos últimos anos, vem ocorrendo um aumento do número de estudos que têm como objetivo investigar se a depressão, especialmente a de início tardio seria um preditor de doença cerebral degenerativa e/ou vascular, principalmente DA e DV (15, 59). Steffens et al. (2007) (60) avaliaram 161 idosos deprimidos sem demência, realizando exames de ressonância magnética no início do seguimento e após dois anos. Todos os participantes foram tratados com antidepressivos de acordo com um algoritmo de tratamento farmacológico. Foi encontrada associação entre piora da doença cerebrovascular e declínio cognitivo/demência (especialmente do tipo não Alzheimer).

Achados de aumento de alteração de substância branca em deprimidos, particularmente os de início tardio, levaram à formulação do conceito de um subtipo de depressão, a “depressão vascular” (64-66), que postula que a depressão no idoso é mediada por mudanças cérebro-vasculares em alguns indivíduos. Nos exames de RM desses pacientes são observadas lesões (hiperintensidades) localizadas na substância branca profunda (67), as quais são sugestivas de doença vascular cerebral subclínica (64). As

hiperintensidades de substância branca (HSB) são focos luminosos observados no parênquima do cérebro em imagens T2 de RM do crânio e estão associadas com a depressão geriátrica (68). Considera-se que essas lesões representam danos aos tratos de substância branca e podem contribuir para a patogênese da depressão geriátrica se afetam os tratos de substância branca de circuitos neurais envolvidos na regulação do humor (68). Estudos com autópsia têm demonstrado que em idosos deprimidos, essas lesões são resultado de isquemia (69).

Sneed et al. (2008) (70) avaliaram se as características clínicas específicas associadas à doença podem ser indicativas de uma classe diagnóstica subjacente. Foi aplicada a análise de classe latente para duas amostras clínicas independentes: o estudo prospectivo, de coorte: (1) Desfechos neurocognitivos da depressão nos idosos (*Neurocognitive Outcomes of Depression in the Elderly*, NCODE); e (2) o estudo de oito semanas, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo (*Old-Old*). Apesar de todas as características propostas de depressão vascular terem sido úteis na identificação da doença, o volume de lesão profunda de substância branca emergiu com perfeita sensibilidade (1,00) e especificidade quase perfeita (0,95), tornando-o único indicador necessário para determinar a associação de classe. Os autores concluíram que os achados, replicados em duas amostras clínicas independentes, fornecem o primeiro suporte para a validade interna da depressão vascular como um subtipo de depressão no idoso.

Outro estudo (71) comparou idosos deprimidos com controles e observou uma tendência para uma associação negativa entre o volume da lesão em substância branca e o volume do OFC. Além disso, a gravidade da lesão em

substância branca (classificada através da escala Coffey) associou-se negativamente com o volume de OFC. Outro aspecto igualmente relevante é a presença de lesões em substância branca e a associação com a ocorrência de novos episódios de depressão (72), com curso mais crônico da depressão (73) e com pior resposta a tratamento com antidepressivos (74) - evidências que corroboraram o conceito de depressão vascular (68). Taylor et al. (2003) (68) relataram que o aumento do volume das hiperintensidades em substância branca no cérebro de idosos deprimidos estava associado à não resposta ao tratamento de depressão nestes pacientes, acompanhados por 2 anos (68).

As lesões em substância branca parecem ter um importante papel na DIT. Neurodegeneração ou riscos vasculares podem atuar sozinhos ou em combinação, resultando em alterações cerebrais progressivas, observadas em muitos pacientes idosos com depressão. Quanto maior o volume da lesão, maior o risco para déficit cognitivo e atrofia cerebral subsequente. Longstreth et al. (2005) (75) acompanharam longitudinalmente 5.888 indivíduos com idade a partir de 65 anos, dos quais 1.919 passaram por extensa avaliação inicial e de seguimento, incluindo dois exames de RM com intervalo de cinco anos. Foi observada piora em lesões em substância branca em 28% dessa amostra, e esta piora foi associada com declínio cognitivo significativo, observado nos escores do MEEM e do teste de extensão de dígitos.

Depressão tem sido clinicamente estudada com modelos interativos, usando uma combinação de ambos os modelos: o biopsicossocial (BPS) e o modelo de diátese-estresse. O modelo BPS propõe que a depressão resulta de uma combinação de fatores: biológicos (alterações cerebrais e fatores genéticos), psicológicos (pensamentos, comportamentos e emoções) e fatores

sociais (76). O modelo de diátese-estresse propõe que a depressão se manifesta quando os indivíduos com vulnerabilidades são expostos a eventos estressantes (77). Em suma, modelos interativos investigam a interação de fatores biológicos, psicológicos e sociais na etiologia da depressão. No entanto, os resultados sugerem que as hiperintensidades em substância branca podem ser biomarcadores clínicos em potencial, pois indicam uma doença mais grave, bem como se correlacionam com déficits cognitivos e pior resposta aos antidepressivos (78-80). São necessários estudos futuros de replicação para que esses achados sejam validados. Esses fatores biológicos podem potencialmente servir como ferramentas para auxiliar o médico na abordagem farmacológica da depressão e na predição do prognóstico em uma era de medicina personalizada e baseada em evidências.

Portanto, identificar alterações cerebrais específicas associadas à depressão no idoso, bem como alterações cerebrais associadas à pior resposta ao tratamento farmacológico constituem objetivos relevantes para pesquisadores e clínicos. Dessa forma, estudos que investiguem essas questões se fazem necessários.

3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

3 Justificativa do estudo

Dados epidemiológicos indicam aumento significativo do número de idosos na população brasileira e aumento do número de idosos com síndromes depressivas. Assim como em populações de adultos, a otimização da dose dos antidepressivos e da duração do tratamento e o uso racional de psicofármacos, isolados ou combinados, poderiam melhorar as taxas de resposta observadas em pacientes idosos deprimidos. Por exemplo, a utilização de um algoritmo (STAGED) para o tratamento da depressão em idosos poderia elevar as taxas de remissão e de resposta. Esse algoritmo é relativamente flexível e contempla pacientes com variados níveis de gravidade de depressão e com qualquer história prévia de tratamento antidepressivo, permitindo que o tratamento instituído seja ser ajustado às condições do paciente. Dessa forma, acredita-se que a relevância de um ensaio clínico com estas características está na sua proximidade com a prática clínica, considerando as características dos pacientes incluídos e a flexibilidade na escolha dos psicofármacos, de acordo com a resposta dos pacientes aos passos propostos no algoritmo.

A investigação de fatores preditores da resposta ao tratamento dos transtornos depressivos em idosos se faz necessária. O conhecimento de fatores preditores como determinadas características clínicas (como a gravidade da depressão e a presença de déficit cognitivo) e alterações estruturais nos exames de RM pode auxiliar na compreensão da fisiopatologia da depressão em idosos, auxiliar a planejar o seu tratamento, assim como orientar a implementação de medidas específicas de prevenção para esta doença.

4. OBJETIVOS

4. Objetivos

Os principais objetivos deste estudo são:

- i. Avaliar a evolução clínica dos pacientes submetidos a tratamento farmacológico padronizado para depressão em idosos;
- ii. Comparar o volume total e regionalizado de substância cinzenta e branca entre idosos com depressão e idosos sem depressão;
- iii. Comparar o volume regionalizado de substância cinzenta e branca de acordo com a resposta ao tratamento farmacológico;
- iv. Comparar o volume total das hiperintensidades em substância branca entre pacientes idosos com depressão e idosos sem depressão;
- v. Comparar o volume total das hiperintensidades em substância branca de acordo com a resposta ao tratamento farmacológico.
- vi. Investigar características clínicas (como idade de início, gravidade da depressão e presença de déficit cognitivo) e alterações cerebrais (volume de substância cinzenta, branca e volume total das hiperintensidades em substância branca) que possam prever a resposta ao tratamento farmacológico da depressão no idoso.

5. HIPÓTESES

5. Hipóteses

1. Idosos com depressão apresentam alterações regionalizadas em substância cinzenta (especificamente em córtex orbitofrontal e hipocampo) e substância branca e maior volume total das hiperintensidades em substância branca em comparação com os idosos sem depressão.
2. Idosos com depressão e que não remitem com o tratamento farmacológico apresentam mais alterações regionalizadas em substância cinzenta (especificamente em córtex orbitofrontal e hipocampo) e substância branca e maior volume total das hiperintensidades em substância branca em comparação com os que remitem e com idosos sem depressão.
3. Características clínicas (como idade de início, gravidade da depressão e presença de déficit cognitivo) e alterações regionalizadas em substância cinzenta, substância branca e maiores volumes totais das hiperintensidades em substância branca podem predizer pior resposta ao tratamento da depressão em idosos.

6. MÉTODOS

6. Métodos

6.1 Amostra

Os indivíduos com diagnóstico de depressão 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) do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) .

Todos os pacientes foram primeiramente reavaliados por um psiquiatra para confirmação do diagnóstico de depressão e exclusão de quadros demenciais e outros transtornos psiquiátricos, segundo os critérios do DSM-IV-TR (81) (Anexo A). Os indivíduos que tiveram o diagnóstico de transtorno depressivo confirmado e não preencheram nenhum critério de exclusão foram convidados a participar do estudo.

Inicialmente foram incluídos 67 idosos com idade igual ou superior a 60 anos com diagnóstico de depressão maior segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR (81). Inicialmente, do total de pacientes com depressão incluídos, 27 pacientes eram provenientes do estudo epidemiológico de Demência e Transtornos Cognitivos em São Paulo e 40 pacientes eram do Ambulatório Didático do PROTER.

6.1.1 Critérios de inclusão- Pacientes

Os critérios de inclusão dos pacientes foram:

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Diagnóstico atual de Transtorno Depressivo Maior segundo critérios

diagnósticos do DSM-IV-TR (81);

6.1.2 Critérios de exclusão- Pacientes

Os critérios de exclusão dos pacientes foram:

- Depressão com sintomas psicóticos;
- Presença de síndrome demencial segundo critérios diagnósticos do

DSM-IV-TR (81);

- Outros transtornos psiquiátricos do eixo I, inclusive o Transtorno Afetivo Bipolar, segundo o DSM IV-TR (81).

A seleção dos indivíduos do grupo controle foi realizada entre idosos voluntários, que já tinham participado de atividades realizadas no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e participantes de um evento anual chamado “Envelhecer Sorrindo”. Neste evento, as pessoas que desejassem participar de estudos na FMUSP forneciam um telefone para contato. Estes pacientes foram avaliados por um psiquiatra para confirmar se preenchiam algum critério de exclusão. Inicialmente, 52 idosos sem transtorno depressivo formaram o grupo controle.

6.1.3 Critérios de inclusão- Controles

O critério de inclusão do grupo controle foi:

- Idade igual ou superior a 60 anos.

6.1.4 Critérios de exclusão- Controles

Os critérios de exclusão para o grupo controle foram:

- Diagnóstico de Transtorno Depressivo atual ou passado, ou de Transtorno Afetivo Bipolar, segundo critérios do DSM-IV-TR (81);
- Presença de Síndrome Demencial segundo critérios diagnósticos do DSM-IV-TR(81);
- Outros transtornos psiquiátricos do eixo I, segundo o DSM IV-TR (81).

6.2 Instrumentos e métodos de avaliação

6.2.1 Entrevista diagnóstica, testes e escalas de avaliação

Inicialmente, todos os participantes (pacientes com possível depressão e controles) foram submetidos à avaliação médica e psiquiátrica para confirmação do diagnóstico, composta pelos seguintes instrumentos:

- Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (82): é o teste de rastreio e triagem mais utilizado, que tem a finalidade de avaliar o funcionamento cognitivo global. É composto por diversas questões agrupadas em sete categorias: orientação, retenção ou registro de dados, atenção e cálculo, memória e linguagem. O escore do MEEM pode variar de zero a 30 pontos.
- “*The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*” (CAMDEX e CAMCOG) (83), traduzido e adaptado para o Brasil por Bottino et al. (2001) (84): o teste neuropsicológico CAMCOG faz parte

da entrevista estruturada CAMDEX, um dos instrumentos mais utilizados para auxiliar no diagnóstico diferencial de transtornos mentais em indivíduos idosos. Consiste em uma bateria neuropsicológica concisa, desenvolvida para acessar as funções cognitivas mais afetadas com os transtornos mentais. São oito categorias que englobam diversas questões: orientação, linguagem, memória, atenção, praxia, cálculos, pensamento abstrato e percepção. O escore do CAMCOG varia de zero a 107 pontos.

- “*Bayer Activities of Daily Living Scale*” (B-ADL) (85), adaptado para a população brasileira por Folquitto et al. (2007) (86): avalia o desempenho atual do paciente em atividades da vida diária. Um familiar ou alguém próximo ao paciente deve responder a 25 questões em uma escala de grau de comprometimento que varia entre 1 e 10. Existe a possibilidade “não sabe” e “não se aplica” quando não se tem a informação ou quando a dificuldade se relaciona a outro transtorno não-cognitivo, respectivamente. Tais perguntas são excluídas do número de pontos totais. Seu escore varia de zero a 25 pontos.
- Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) (87): é uma escala para avaliação de sintomas depressivos frequentemente utilizada em todo o mundo por pesquisadores. A HAM-D enfatiza os sintomas somáticos, o que a torna particularmente sensível a mudanças vivenciadas por pacientes gravemente deprimidos, e contribui para a difusão de seu uso em ensaios clínicos com antidepressivos. A versão utilizada é composta por 21 itens, avaliados de acordo com a intensidade e a frequência dentro de um período determinado de dias. A avaliação é baseada na

entrevista e em informações de outras fontes, tais como prontuários e informações da enfermagem e/ou de familiares. Seu escore varia de zero a 62 pontos.

- Escala Montgomery-Asberg de Depressão (MADRS) (88): também é amplamente utilizada, e difere da HAM-D pelo fato de não incluir sintomas somáticos ou psicomotores. Entretanto, a MADRS avalia alguns dos principais sintomas do transtorno depressivo, tais como tristeza, redução do sono, lassidão, pessimismo e pensamentos suicidas. Seus itens incluem aspectos biológicos, cognitivos, afetivos e comportamentais. Ela é composta por dez itens, e seu escore varia de zero a 60 pontos.
- “*Cumulative Illness Rating Scale*” (CIRS) (89): é um instrumento que quantifica as disfunções de seis sistemas orgânicos (cardiorrespiratório, gastrointestinal, genitourinário, musculoesquelético, psiconeurológico e sistema geral-endócrino), englobando treze questões em uma escala de gravidade de zero a 4 pontos. São calculados dois escores: o índice de gravidade da co-morbidade, que varia de um a 4 pontos, e o índice de co-morbidade, que varia de zero a 13 pontos.

6.2.2 Tratamento farmacológico e avaliação da resposta ao tratamento

Após a avaliação médica, os pacientes foram encaminhados para tratamento farmacológico no ambulatório do PROTER do Instituto de Psiquiatria (Ipq) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O tratamento se baseou num algoritmo padronizado de tratamento farmacológico de depressão em idosos (42) adaptado à nossa realidade (Anexo B).

Para avaliar a resposta ao tratamento, as escalas MADRS, HAM-D e escala de Impressão Clínica Global (CGI) foram aplicadas na 4^a, 8^a, 12^a, 16^a, 20^a e 24^a semanas após o início do tratamento medicamentoso para avaliar a resposta clínica ao tratamento, a intensidade dos sintomas depressivos, bem como para avaliar o impacto do tratamento sobre a cognição. As comorbidades médicas, os efeitos adversos dos medicamentos e as eventuais medicações concomitantes foram cuidadosamente registradas. Nas semanas 1^a e 24^a, o MEEM (82) e o CAMCOG também foram aplicados e caso houvesse progressão para demência, o mesmo seria excluído.

A definição da resposta ao tratamento foi feita através dos escores da escala MADRS obtidos ao longo das primeiras 24 semanas. Os pacientes foram considerados 'em remissão' se a partir da 12^a semana o escore na MADRS ficasse abaixo de 8, mantendo-se assim durante o período do estudo; e foram considerados como "não remissão" os pacientes que nunca atingiram MADRS menor ou igual a 8 ou se alcançaram o escore 8 ou menos, mas voltaram a escores mais altos que 8 ao longo do seguimento (68).

6.2.2 Exames de ressonância magnética (RM) de crânio

Os exames de imagem (RM) foram realizados no Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), utilizando um aparelho GE Signa Horizon LX de 1,5 Tesla. Os cortes foram obtidos obedecendo a seguinte sequência: A) Séries axiais ponderadas em T1 pela técnica "dual-echo", matriz de 256x256, FOV= 20 cm, adquiridas em duas aquisições separadas, com gap de 3mm, sendo a segunda adquirida 3mm após a primeira, resultando em cortes contíguos; B) T2 pela técnica "fast-spin-echo" e pela técnica FLAIR, para estudo de possíveis alterações de hiperintensidade do compartimento de substância branca; C) seqüência de volume 3D FSGPR, 256 x 256mm, FOV=24, espessura do corte 1,2 mm, sem gap, de todo o cérebro. Com esta seqüência foi possível investigar, de maneira sistemática, todo o cérebro, buscando diferenças de volume de substância branca, substância cinzenta nos grupos de indivíduos estudados. O protocolo de aquisição tinha duração média de 35 minutos.

Os exames foram gravados em discos ópticos e CD e posteriormente foram transferidos para uma estação de trabalho computadorizada. O processamento das imagens foi realizado no Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM21), sob a coordenação do Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho.

6.2.2.1 Processamento das Imagens no LIM 21

O processamento das imagens ocorreu sob supervisão do Prof. Dr. Fábio Luís de Souza Duran. As imagens cerebrais adquiridas originalmente

corde-a-corde no padrão DICOM pelo aparelho de RM, foram convertidas para o formato Analyze (formato utilizado pelo programa *Statistical Parametric Mapping*, SPM). Em seguida as imagens foram reorientadas para a convenção neurológica e tiveram sua origem ($x=0,y=0,z=0$) definida como sendo a comissura anterior (90).

O processamento das imagens de RM foi realizado com o programa SPM versão 8 (91), implementado em Matlab (MathWorks Inc., Sherborn, MA), usando o protocolo de morfometria voxel-a-voxel (*Voxel Based Morphometry*, VBM). O SPM8 é acrescido de uma caixa de ferramentas que usa o algoritmo de registro difeomórfico robusto (*Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie álgebra* - DARTEL). O registro de imagens difeomórfico permite uma melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores para VBM. Esta caixa de ferramenta também cria um molde customizado (*template*) específico para o estudo. No presente estudo, foi criado um molde customizado somente com os sujeitos controles (92).

Em resumo, as imagens de RM foram segmentadas usando a segmentação unificada do SPM8 onde, através de um único modelo probabilístico, é realizada a normalização espacial da imagem, classificação de tecidos e correção de viés, e obtendo por fim, as imagens de RM segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo-raquidiano (LCR). Após esta etapa, foram gerados arquivos de parâmetros para serem importados pela caixa de ferramentas DARTEL. O DARTEL cria um molde customizado específico para o estudo e registra as imagens segmentadas de acordo com este novo molde. Em seguida, as imagens segmentadas-normalizadas foram moduladas pelo determinante Jacobiano. Esta é uma

etapa necessária, uma vez que durante etapa da normalização espacial, algumas regiões cerebrais são contraídas e outras expandidas. A modulação pelo determinante Jacobiano devolve o valor do volume da imagem. Por fim, as imagens segmentadas-normalizadas-moduladas foram adequadas ao padrão de coordenadas do MNI e foram suavizadas com filtro Gaussiano de 10 mm.

Após estes passos, foram gerados os mapas estatísticos. Testes estatísticos voxel-a-voxel foram realizados comparando os grupos diagnósticos. Isto conduziu à geração de mapas paramétricos mostrando a localização espacial e extensão das diferenças que sejam estatisticamente significantes entre os grupos estudados. Além disso, mapas de correlação também foram gerados.

Além disso, as medidas volumétricas das estruturas *a priori* foram extraídas com o uso da ferramenta “roi_vol_cal.m” (91). A seguir foram exportadas para o programa SPSS para a realização da regressão logística.

6.2.2. Processamento das Imagens no NIRL (Universidade de Duke)

A quantificação do volume total das hiperintensidades em substância branca (HSB) ocorreu no Laboratório de Pesquisa em Neuropsiquiatria (NIRL) da Universidade de Duke (Carolina do Norte, EUA) sob supervisão dos professores Martha Payne, James MacFall e David C. Steffens.

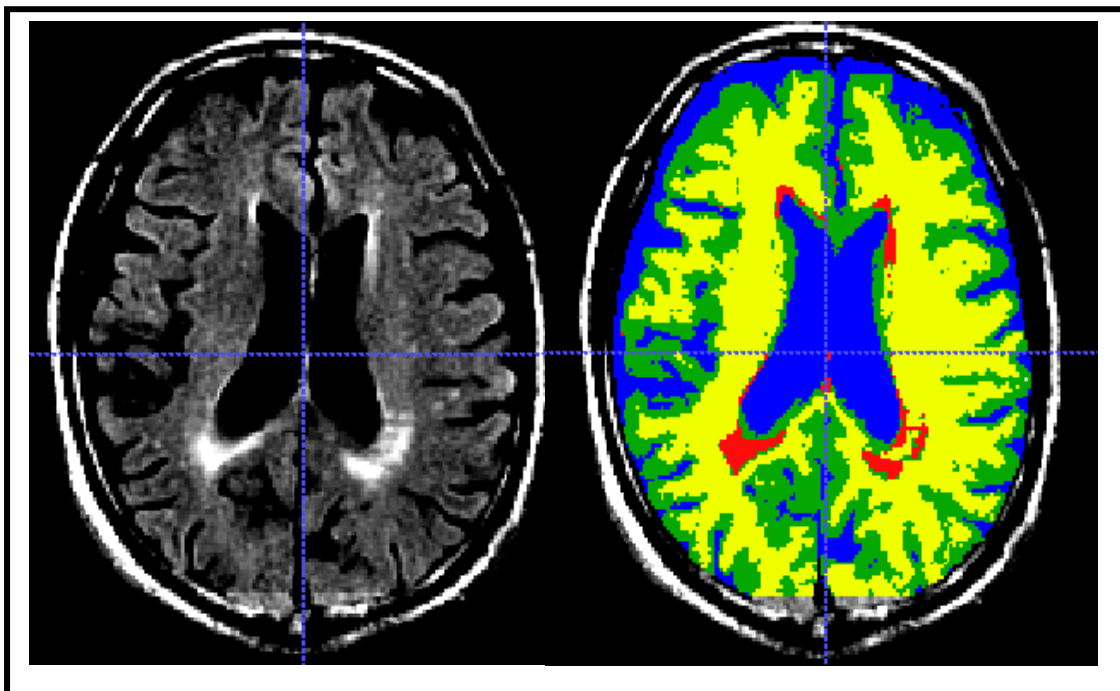
A quantificação do volume total das HSB na amostra estudada foi realizada através de uma variação do método automático “*Expectation Maximization Segmentation*” (EMS) (93-95). Esse método foi otimizado para a avaliação de lesão vascular em imagens de indivíduos idosos. Esse programa

calcula a probabilidade de que um dado pixel deva ser classificado como substância cinzenta, branca, líquido céfalo-raquidiano, lesão ou tecido não cerebral.

Primeiramente, as imagens são alinhadas de acordo com imagens probabilísticas *a priori* usando a ferramenta de registro de informação mútua (96). O atlas de probabilidade fornece uma informação espacial *a priori* para cada tipo de tecido do compartimento cerebral. Esse atlas é usado para calcular os histogramas de intensidade para o algoritmo de segmentação. As probabilidades dos tecidos são então derivadas de um processo iterativo, usando as distribuições de intensidade de diferentes tecidos para cada contraste de imagem de entrada. O processo também compensa a não homogeneidade de radiofrequência do campo magnético do aparelho de ressonância magnética (correção de viés). Neste método, as lesões são detectadas como fora do padrão à distribuição normal de tecido. A utilização do EMS para quantificar o volume das HSB requer a identificação de parâmetros de otimização específicos para cada conjunto de dados, devido as variações nas populações de sujeitos e a variabilidade (ou outro termo que você ache mais adequado) de aparelhos de ressonância magnética. Depois disso, o método é completamente automatizado. Essa automatização representa uma vantagem sobre métodos semi-automáticos que requerem um analista para marcar os pontos e regiões de lesão. Além disso, com o uso do EMS é possível distinguir lesões e classificar outros tecidos cerebrais simultaneamente (97). O programa EMS também permite que o usuário identifique, se necessário, alguma região como falso-positivo.

Para encontrar os melhores parâmetros para identificar as HSB, foram testados onze diferentes combinações de parâmetros (Anexo C).

De forma geral, a identificação das HSB ocorreu de acordo com os parâmetros escolhidos para a amostra do presente estudo (Figura 1).



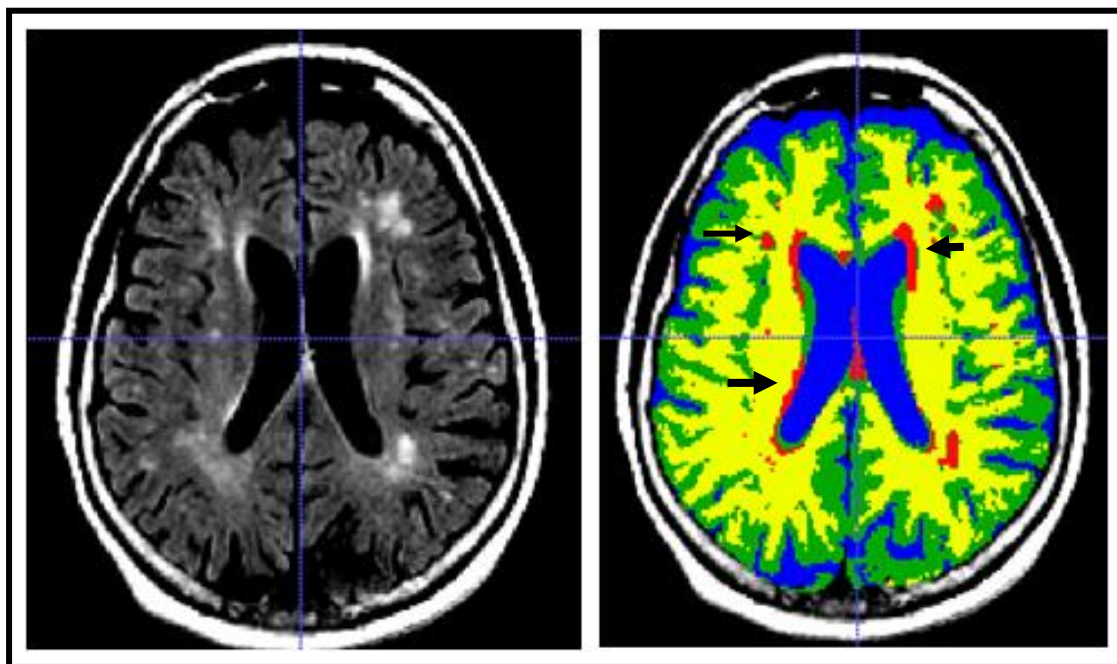
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 1- Visualização do resultado da segmentação da imagem para identificação das hiperintensidades em substância branca. Imagem à esquerda: FLAIR; imagem à direita: FLAIR segmentada pelo EMS para identificação das HSB (em vermelho), visualizada pelo ITK -SNAP versão 2.2.0

Notou-se, todavia, que os parâmetros escolhidos apresentavam uma tendência geral de:

1. Subestimação das hiperintensidades em substância branca: algumas HSB foram parcialmente identificadas como substância cinzenta (SC) ou substância branca (SB) (Figura 2).

2. Superestimação das lesões em áreas periventriculares (Figura 2).



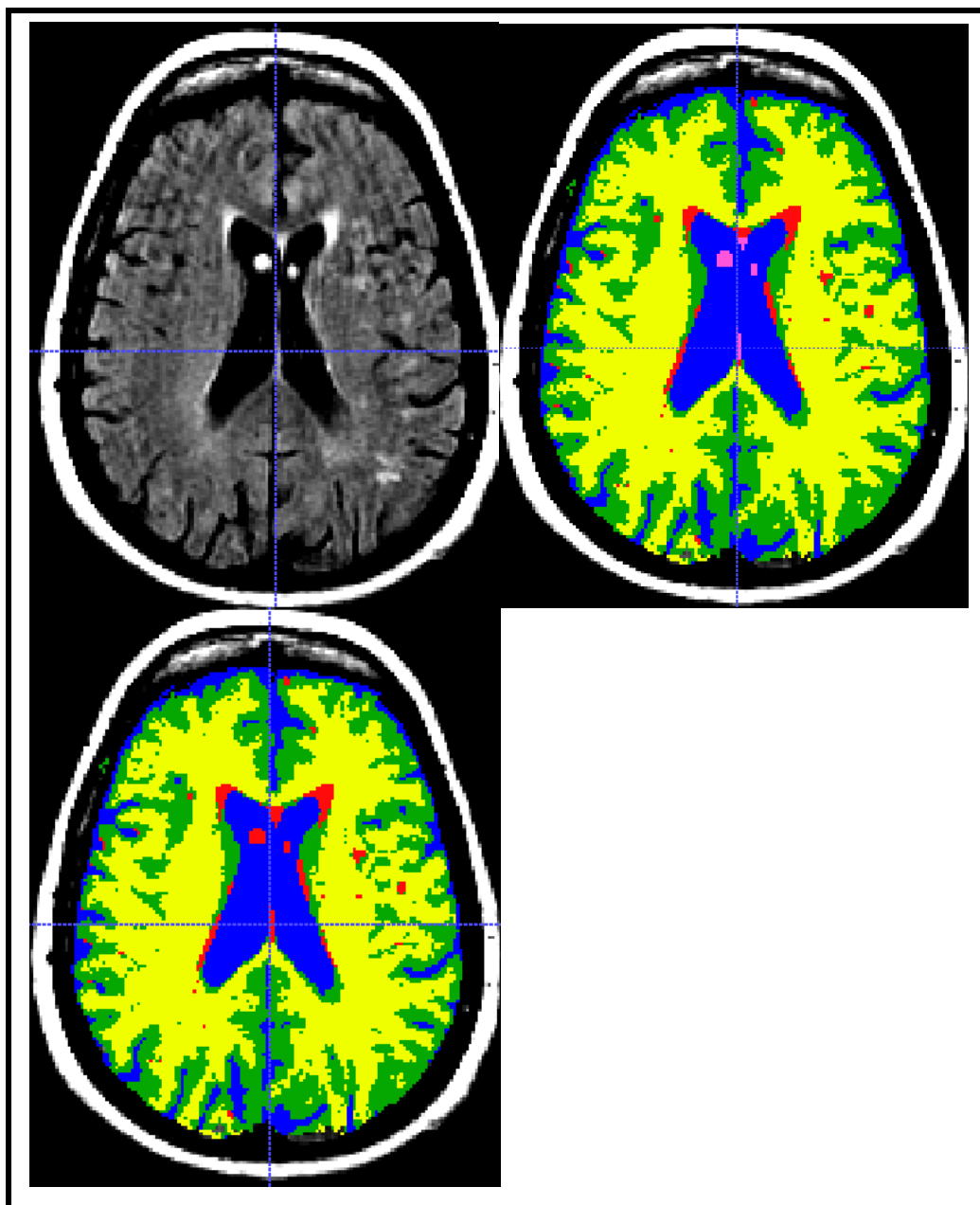
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 2- Ilustração de segmentação pelo EMS, em que algumas HSB foram superestimadas (setas). Imagem à esquerda: FLAIR; imagem à direita: FLAIR segmentada pelo EMS para identificação das hiperintensidades em substância branca (em vermelho), visualizada pelo ITK -SNAP versão 2.2.0 (98)

No total, 22 pacientes e 19 controles constituíram a amostra final segmentada pelo método EMS. Essa redução em relação à amostra analisada pelo SPM ocorreu devido a alguns fatores, dentre os quais, problemas na aquisição da imagem FLAIR e problemas na segmentação da imagem. Por exemplo, quando a maior parte dos olhos é identificada como lesão, parece que não houve o alinhamento da imagem com o atlas e por isso toda a segmentação ficou comprometida. Nas imagens que apresentaram problemas na segmentação houve excesso de falso-positivos na identificação das lesões e a imagem foi excluída.

Em outros casos, a somatória das características das imagens adquiridas (presença de artefatos, espessura de 5mm dos cortes e aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla) impossibilitou a segmentação adequada pelo EMS.

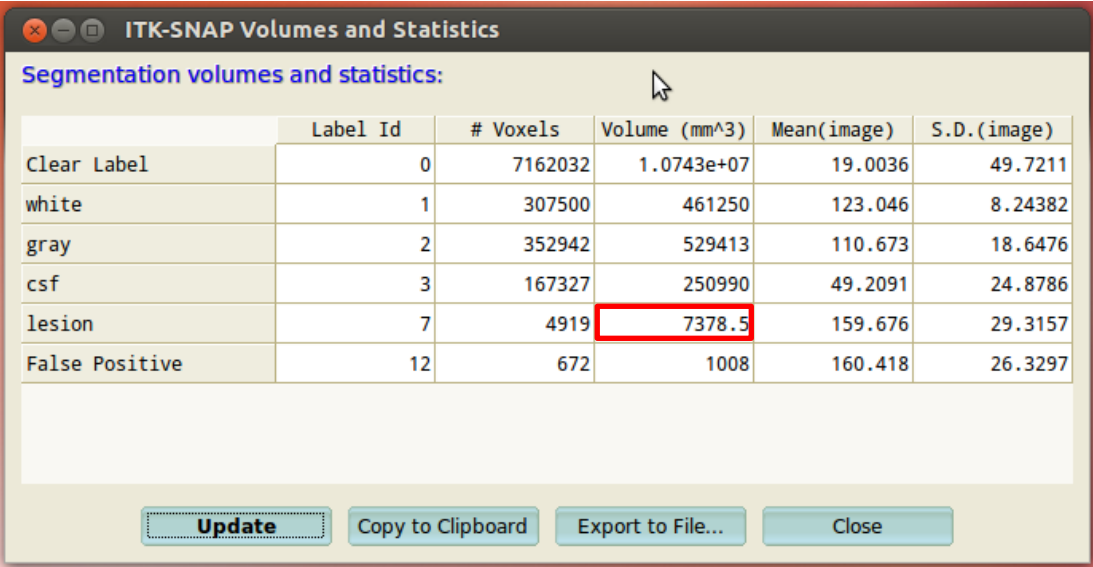
Quando os falso-positivos ocorriam em regiões que não eram SB, como dentro dos ventrículos (por fluxo do LCR) e no septo pelúcido foi possível desconsiderá-los. Para tanto, a imagem de cada indivíduo foi checada fatia a fatia e foi utilizada a ferramenta “pincel” do programa ITK-SNAP versão 2.2 (98), que permite “pintar” as lesões falso-positivas (Figura 3) e, dessa forma, desconsiderá-las como lesões. Com isso, o volume dessas lesões falso-positivas não foram somados ao volume total das HSB.



FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 3- Ilustração de segmentação pelo EMS em que a ferramenta “pincel” foi utilizada para pintar os falso-positivos (cor rosa na imagem segmentada). Imagem superior à esquerda: FLAIR; imagem inferior à esquerda: FLAIR segmentada pelo EMS para identificação das hiperintensidades em substância branca (em vermelho); imagem superior à direita: FLAIR segmentada pelo EMS, em que os falso-positivos foram desconsiderados. As imagens segmentadas foram visualizadas pelo ITK -SNAP versão 2.2.0

Após a realização das etapas descritas anteriormente, o programa fornece o volume total das HSB, bem como a média e desvio padrão de cada indivíduo (Figura 4).



Segmentation volumes and statistics:

	Label Id	# Voxels	Volume (mm ³)	Mean(image)	S.D.(image)
Clear Label	0	7162032	1.0743e+07	19.0036	49.7211
white	1	307500	461250	123.046	8.24382
gray	2	352942	529413	110.673	18.6476
csf	3	167327	250990	49.2091	24.8786
lesion	7	4919	7378.5	159.676	29.3157
False Positive	12	672	1008	160.418	26.3297

Buttons: Update, Copy to Clipboard, Export to File..., Close

FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 4- Visualização do volume total das hiperintensidades em substância branca (mm³) de um sujeito do estudo conforme é apresentado pelo programa ITK-SNAP

A seguir, o volume total das HSB de cada sujeito foi selecionado e a sua unidade foi convertida para mL (dividindo por 1.000), já que o programa fornece o volume em mm³ (1.000mm³=1mL). O volume total das HSB de cada sujeito foi transferido para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), sendo possível calcular a média e desvio padrão de cada grupo estudado. Além disso, também foi possível utilizar o volume total das HSB como co-variável em mapas paramétricos (91).

6.3 Análise estatística

Os dados foram armazenados e os cálculos estatísticos feitos com o “Statistical Package for the Social Sciences” - versão 14.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Inicialmente foram feitas estatísticas descritivas de todos os dados, tais como, média, desvio padrão e frequência. As variáveis categoriais foram analisadas utilizando-se o teste qui-quadrado.

Em relação às variáveis contínuas, quando a suposição de normalidade dos dados foi satisfeita através do teste Kolmogorov-Smirnov, a comparação dos grupos foi realizada através do teste T de Student ou da análise de variância (ANOVA, Tukey's). Para a comparação dos grupos das variáveis que não apresentaram distribuição normal foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e, caso a diferença entre os três grupos fosse estatisticamente significativa, foi empregado o teste não-paramétrico para comparações dois a dois de Mann-Whitney com correção de Bonferroni. Para avaliar a diferença entre as médias dos 3 grupos com tamanhos diferentes e heterogeneidade de variâncias foi utilizado o teste Welch. Para verificar a diferença entre grupos quanto às variáveis MEEM e CAMCOG, escolaridade foi considerada como co-variável e foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA).

A influência de outras variáveis sobre o desfecho do tratamento da depressão foi avaliada através de uma regressão logística - método *stepwise forward* (Wald), sendo o desfecho (remissão da depressão) considerado como a variável dependente.

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

7. Considerações éticas

Todos os participantes deste projeto foram recrutados dentre os sujeitos de um projeto de pesquisa realizado anteriormente pelo mesmo grupo (PROTER), o qual foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC da FMUSP (protocolo de pesquisa no. 1146/05). O presente estudo, por sua vez, também foi avaliado pela CAPPesq e recebeu aprovação (protocolo de pesquisa no. 0283/10) (Anexo D).

Os procedimentos deste estudo foram explicados individualmente aos participantes e aqueles que concordaram em participar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

8. RESULTADOS

8 Resultados

8.1 Caracterização da amostra

Inicialmente 67 pacientes começaram o tratamento farmacológico, sendo que 56 pacientes permaneceram até a 12^a. semana, podendo ser classificados de acordo com o critério remissão adotado. Dessa forma, 42,8% dos pacientes alcançaram remissão e 57,1% não remeteram (39) (Anexo E).

Houve uma redução do tamanho da amostra inicial de participantes devido à recusa ou impossibilidade de realizar o exame de RM por claustrofobia, presença de marca-passo ou prótese metálica. Além disso, dentre os que realizaram o exame de RM, a presença de artefatos de movimento ou metálicos observados nos exames contribuiu para uma redução ainda maior da amostra.

A amostra final foi composta por 30 pacientes com depressão maior (DSMIV-TR) e 22 indivíduos controles. As características sócio-demográficas da amostra final estão apresentadas, de forma resumida, na Tabela 1. As variáveis contínuas (pontuação nas escalas, idade, escolaridade em anos e número de episódios depressivos prévios) estão expressas em média e desvio padrão. As variáveis categoriais gênero e estado civil foram apresentadas em frequência e porcentagem, assim como idade de início dos sintomas.

A caracterização sócio-demográfica demonstrou que os grupos estão pareados para idade, gênero e estado civil. Com relação à variável escolaridade, houve diferença significativa entre os grupos com e sem transtorno depressivo.

Quanto à idade de início dos sintomas depressivos, 21 pacientes foram classificados como depressão de início tardio (DIT) e 9 pacientes como depressão de início precoce (DIP). Foram classificados com DIT aqueles idosos que relataram nunca ter recebido o diagnóstico e/ou tratamento para depressão antes dos 60 anos. Esse dado, assim como o número de episódios depressivos prévios, foi confirmado por um familiar, sempre que possível.

Tabela 1- Características sócio-demográficas da amostra.

	Pacientes (n = 30)	Controles (n = 22)	Teste estatístico e p- valor
Gênero			
Feminino	23 (76,7%)	17 (77,3%)	p=0,959 ⁽¹⁾
Idade em anos (DP)	70,73 (6,59)	70,41 (7,58)	p=0,87 ⁽²⁾
Escolaridade em anos (DP)	6,50 (5,49)	9,91 (5,12)	p=0,027⁽²⁾
Estado civil			
Casado	16 (53,3%)	12 (54,5%)	
Viúvo	11 (36,7%)	7 (31,8%)	p=0,44 ⁽¹⁾
Solteiro	1 (3,3%)	3 (13,6%)	
Separado	2 (6,7%)	0	
Idade de início dos sintomas *	DIT=21(70%) DIP =9 (30%)	_____	_____
Nº de episódios depressivos prévios *	1,1 (1,45)	_____	_____

Os valores em negrito têm significância estatística.

n= número de sujeitos; DIT= depressão de início tardio; DIP= depressão de início precoce, p valor referente aos testes qui-quadrado⁽¹⁾, teste T⁽²⁾.

* estas variáveis referem-se somente aos pacientes. Para as variáveis: gênero, estado civil e idade de início dos sintomas foram descritas a frequência e o percentual.

A média da pontuação das escalas iniciais MEEM, B-ADL, MADRS e HAM-D foi significativamente diferente entre o grupo de pacientes e o grupo controle (Tabela 2). Os escores iniciais dos testes MEEM e CAMCOG que avaliam funcionamento cognitivo global foram capazes de diferenciar os dois grupos. A intensidade dos sintomas depressivos foi avaliada pelas escalas MADRS e HAM-D.

A escala MADRS é composta por 10 itens de gravidade da depressão que se baseiam no relatório clínico e na observação do paciente. Os escores da MADRS podem variar de 0 a 60, sendo que escores mais altos indicam maior gravidade da sintomatologia depressiva (99).

Muller et al. (2000) (100) propuseram uma estratificação da pontuação da escala MADRS de acordo com a gravidade da depressão: escores entre 15 e 22 referem-se a depressão leve, escores entre 22 e 34 referem-se a depressão moderada, e escores a partir de 35 referem-se a depressão grave (100). Adaptando a pontuação da depressão leve para até 22 pontos, a presente amostra apresentou 50% dos pacientes com sintomas leves, 36,7% com sintomas moderados e 13,3% com sintomas graves de depressão.

Com relação ao escore da escala HAM-D, pode-se considerar que esta amostra foi composta, em sua maioria, por pacientes com sintomas depressivos leves e moderados. A nota de corte para esta escala (mais aceita na prática clínica) (101) segue a seguinte classificação: escores a partir de 25 pontos identificam pacientes gravemente deprimidos, escores entre 18 e 24 pontos referem-se a graus moderados e escores entre 7 e 17 pontos referem-se a graus leves de depressão. Seguindo essa classificação, dentre os pacientes avaliados, 36,6% (n=11) apresentaram sintomas leves de depressão,

43,3% (n=13) sintomas moderados e 20% (n=6) apresentaram sintomas depressivos graves.

A correlação positiva e significativa entre as avaliações pelas escalas HAM-D e MADRS indicam que ambas avaliam a intensidade dos sintomas depressivos no mesmo sentido, isto é, quanto maior o número de pontos, maior a gravidade. Dratcu et al. (1985) (102) sugerem que a MADRS parece ser mais abrangente e sensível que a HAM-D na avaliação da intensidade dos sintomas depressivos. Devido a isso, no presente estudo, foi optado por considerar nas análises apenas os escores da escala MADRS.

Com relação à pontuação da escala CIRS-índice de comorbidades, que mede o número de comorbidades clínicas, os dois grupos apresentaram número de comorbidades clínicas muito similar, porém com diferença quanto à gravidade da comorbidade (CIRS – índice de gravidade). Estes dados estão descritos na Tabela 2. Cumulativamente, de acordo com a escala CIRS-índice de comorbidades, as doenças mais comuns nos pacientes foram hipertensão arterial sistêmica (60,71%), doenças músculo-esqueléticas e/ou cutâneas (34,48%), e doenças endócrinas (27,59%). No grupo controle, as doenças mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (50%), doenças músculo-esqueléticas e/ou cutâneas (20%), e doenças cardíacas (19,05%).

Tabela 2- Características clínicas iniciais da amostra.

Variável	Pacientes (n = 30) Média (DP)	Controles (n=22) Média (DP)	p- valor
MEEM	24,90 (4,19)	27,95 (1,84)	p=0,002⁽¹⁾
CAMCOG	81,87 (15,47)	91,95 (7,18)	p= 0,007⁽¹⁾
MADRS	24,10 (8,52)	1,18(1,33)	p< 0,001⁽¹⁾
HAM-D	19,37 (5,95)	2,27 (1,69)	p< 0,001⁽¹⁾
B-ADL	2,44 (1,13)	1,28 (0,59)	p< 0,001⁽²⁾
CIRS-I Gravidade	1,29 (0,18)	1,17 (0,15)	p=0,016⁽¹⁾
CIRS-I Comorbidade	0,87 (0,86)	0,40 (0,82)	p=0,067 ⁽²⁾

Os valores em negrito têm significância estatística. p- valor referente ao teste T de student⁽¹⁾, ao teste de Mann-Whitney U (MW, quando a variável não apresentar distribuição)⁽²⁾.

Utilizando o critério de remissão previamente descrito (68), os pacientes foram classificados nos grupos remissão (GR) ou não remissão (GNR). O perfil sócio-demográfico e clínico dos grupos remissão, não remissão e controle está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3- Perfil Sócio-Demográfico e Clínico dos grupos remissão, não remissão e controle.

Variável	Não Remissão (n=15) Média (DP)	Remissão (n=15) Média (DP)	Controle (n= 22) Média (DP)	p-valor
Sexo				
Feminino	84,6%	53,8%	77,3%	p=0,18 ⁽³⁾
Idade	71,13 (7,91)	70,13 (5,20)	70,41 (7,58)	p=0,94 ⁽¹⁾
Escolaridade	5,93 (6,46)	7,07 (4,48)	9,91 (5,12)	p=0,07 ⁽¹⁾
Estado Civil				
Casado	46,2%	53,8%	54,5%	
Viúvo	53,8%	23,1%	31,8%	
Solteiro	----	7,7%	13,6%	p=0,13 ⁽³⁾
Separado	----	15,4%	----	
MEEM	23,40 (4,06)	26,40 (3,87)	27,95 (1,84)	p=0,003⁽⁴⁾
CAMCOG	77,87 (15,85)	85,87 (14,49)	91,95 (7,18)	p=0,053⁽⁴⁾
HAMD1	20,13 (6,02)	18,60 (5,98)	2,27 (1,69)	p<0,001⁽¹⁾
MADRS1	25,33 (7,90)*	22,87 (9,19)	1,18 (1,33)	p<0,001⁽¹⁾
B-ADL	2,58 (1,23)	2,30 (1,04)	1,28 (0,59)	p<0,001⁽²⁾
CIRS-Igravidade	1,32 (0,15)	1,25 (0,19)	1,17 (0,15)	p=0,026⁽¹⁾
CIRS-Icomorbidade	1 (0,75)	0,73 (0,96)	0,40 (0,82)	p=0,039⁽²⁾
Depressão de Início Tardio (DIT)	80% (12/15)	60% (9/15)	-----	p=0,44 ⁽³⁾
Duração do episódio atual (meses)	57,28 (45,83)	55,92 (63,34)	-----	p=0,94 ⁽¹⁾
Nº de episódios depressivos prévios 0				
1	50%	23,1%	-----	p=0,320 ⁽³⁾
2 ou mais	31,3%	46,2%		
	18,8%	30,8%		

MEEM = Mini-Exame do Estado Mental inicial; CAMCOG = "Cambridge Cognitive Examination" inicial; B-ADL = Escala Bayer de Atividades de Vida Diária; MADRS1= Escala de Depressão Montgomery-Asberg inicial; HAM-D1 = Escala de Depressão de Hamilton inicial; CIRS-

Igravidade= “*Cumulative Illness Rating Scale*” índice gravidade; CIRS-Icomorbidade= “*Cumulative Illness Rating Scale*” índice comorbidade; p-valor ⁽¹⁾ referente à comparação pela ANOVA ; p-valor ⁽²⁾ referente ao teste de Kruskal-Wallis; p-valor⁽³⁾ referente à comparação pelo teste qui-quadrado; p-valor⁽⁴⁾ referente à comparação pela ANCOVA.

Para a variável “número de episódios depressivos prévios”, foi realizado o teste Qui-quadrado (Tabela 3), sendo que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos remissão e não remissão. A duração do episódio depressivo (relatada pelo paciente) também não diferiu entre os grupos. Em relação às variáveis gênero e estado civil, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupos remissão, não remissão e controle. As variáveis idade e escolaridade também não diferiram significativamente entre grupos.

A média dos escores da primeira avaliação das escalas HAM-D, MADRS e CIRS-índice de gravidade apresentaram diferença estatisticamente significativa (respectivamente: $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,026$) ao ser aplicada ANOVA com o teste de Tukey para comparações múltiplas.

Já as variáveis B-ADL e CIRS-índice de comorbidades apresentaram diferença estatisticamente significativa (respectivamente: $p < 0,001$; $p = 0,039$) ao ser aplicado o teste de Kruskal-Wallis. Para investigar a diferença dois a dois entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney (com correção de Bonferroni) ou ANOVA para as demais variáveis.

Com relação às médias das variáveis HAM-D, MADRS e B-ADL iniciais, os grupos remissão e não remissão foram semelhantes e diferiram do grupo controle ($p < 0,001$). Com relação à média das variáveis CIRS-Igravidade ($p = 0,007$) e CIRS-Icomorbidade ($p = 0,01$), o grupo não remissão diferiu do controle pelo teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni. No entanto,

não foi encontrada diferença entre o grupo não remissão e o grupo remissão, e também não foi encontrada diferença entre o grupo remissão e o grupo controle.

Para as variáveis MEEM e CAMCOG iniciais, foi feita análise de covariância (ANCOVA) para que escolaridade fosse considerada como covariável. Em relação à variável CAMCOG inicial, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos remissão, não remissão e controle ($p=0,053$). Por outro lado, para a variável MEEM inicial, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p=0,003$). Quando feita a comparação entre grupos dois a dois, essa diferença se manteve entre os grupos controle e não remissão ($p=0,001$); e entre os grupos remissão e não remissão ($p=0,028$).

De acordo com a idade de início do primeiro episódio depressivo, os pacientes foram classificados em depressão de início precoce (DIP, $n=9$), com início da depressão antes dos 60 anos ou depressão de início tardio (DIT, $n=21$). As principais características sócio-demográficas e clínicas de acordo com essa classificação estão dispostas na Tabela 4.

Tabela 4- Perfil Sócio-Demográfico e Clínico dos grupos Depressão de Início Precoce (DIP), Depressão de Início Tardio (DIT) e controle (GC).

Variável	DIP (n=9) Média (DP)	DIT (n=21) Média (DP)	Controle (n= 22) Média (DP)	p-valor
Sexo				
Feminino	77,8%	76,2%	77,3%	p=0,994 ⁽³⁾
Idade	66,22 (3,96)	72,67 (6,60)	70,41 (7,58)	p=0,063 ⁽²⁾
Escolaridade	5,93 (6,46)	7,07 (4,48)	9,91 (5,12)	p=0,070 ⁽²⁾
Estado Civil				
Casado	46,2%	53,8%	54,5%	
Viúvo	53,8%	23,1%	31,8%	
Solteiro	0%	7,7%	13,6%	p=0,127 ⁽³⁾
Separado	0%	15,4%	0%	
MEEM	26,56 (3,68)	24,19 (4,27)	27,95 (1,84)	p=0,029 ⁽⁴⁾
CAMCOG	86,44 (16,40)	79,90 (15,03)	91,95 (7,18)	p=0,143 ⁽⁴⁾
HAMD1	22,56 (5,270)	18,00 (5,80)	2,27 (1,69)	p<0,001 ⁽¹⁾
MADRS1	29,22 (8,212)	21,90 (7,83)	1,18 (1,33)	p<0,001 ⁽¹⁾
B-ADL	1,75 (0,53)	2,74 (1,20)	1,28 (0,59)	p<0,001 ⁽³⁾
CIRS-IGravidade	1,24 (0,21)	1,31 (0,16)	1,17 (0,15)	p=0,032 ⁽²⁾
CIRS-Icomorbidade	0,78 (0,83)	0,90 (0,89)	0,40 (0,82)	p=0,078 ⁽³⁾
Remissão	66,7%	42,9%	-----	p= 0,427

MEEM = Mini-Exame do Estado Mental inicial; CAMCOG = "Cambridge Cognitive Examination" inicial; B-ADL = Escala Bayer de Atividades de Vida Diária; MADRS1= Escala de Depressão Montgomery-Asberg inicial; HAM-D1 = Escala de Depressão de Hamilton inicial; CIRS-IGravidade= "Cumulative Illness Rating Scale" item gravidade; CIRS-Icomorbidade= "Cumulative Illness Rating Scale" item comorbidade; p-valor referente à comparação pela ANOVA; p-valor⁽¹⁾ referente à comparação pelo teste Welch; p-valor⁽²⁾ referente à comparação pela ANOVA; p-valor⁽³⁾ referente ao teste de Kruskal-Wallis; p-valor⁽⁴⁾ referente à comparação pela ANCOVA para incluir escolaridade como co-variável.

Com relação às escalas HAM-D e MADRS iniciais, o grupo controle diferiu dos demais grupos ($p < 0,001$). Para a escala CIRS-IGravidade inicial, o grupo DIT diferiu do grupo controle ($p = 0,024$).

8.2 Comparação do Volume Total de Substância Cinzenta e Branca

8.2.1 Substância Cinzenta

O volume total (mL) de substância cinzenta (SC) foi comparado entre os grupos de pacientes e controle (GP média= 630,79; DP= 45,38; GC média= 622,90; DP= 54,62) e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,604$). Como a variável escolaridade (média, em anos) diferiu significativamente entre os grupos ($p = 0,027$), também foi feita a comparação do volume total de substância cinzenta, utilizando escolaridade como co-variável (análise de covariância, ANCOVA). Novamente não foi encontrada diferença significativa entre grupos ($p = 0,082$).

8.2.2 Substância Branca

De forma similar, o volume total (mL) de substância branca (SB) foi comparado entre os grupos de pacientes (média = 487,63; DP = 42,79) e controle (média= 476,38; DP=48,15), tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,039$). Quando a co-variável escolaridade foi incluída na análise de covariância (ANCOVA), o grupo de pacientes continuou a apresentar maior volume de SB com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,036$).

8.3 Mapas Estatísticos

8.3.1 Substância Cinzenta

Na análise estatística das imagens, foram considerados apenas os resultados menores que o limiar de significância estatística de 0,05. Todas as análises estatísticas foram visualizadas com um valor de $p \leq 0,001$ (não corrigido para comparações múltiplas), que corresponde a um escore $Z > 3,09$.

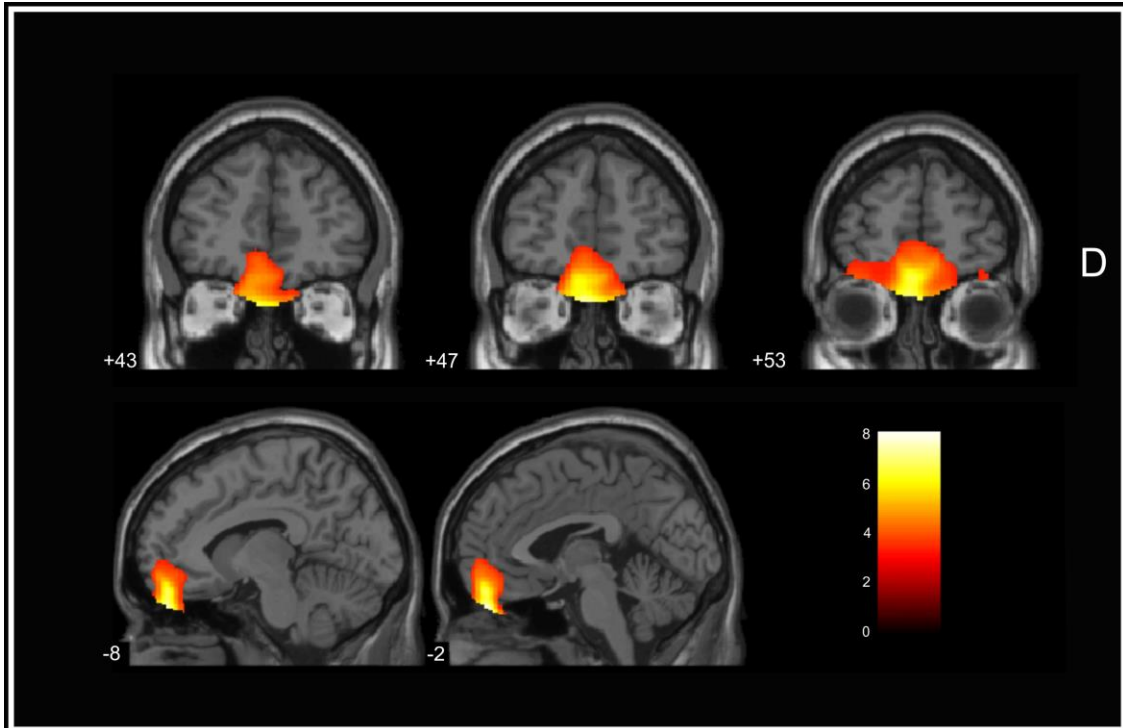
Inicialmente foram gerados mapas paramétricos com a análise do cérebro inteiro. A análise regionalizada para verificar as regiões com hipóteses *a priori* (hipocampo e cortex orbitofrontal) foi realizada apenas no caso de não se encontrarem resultados estatisticamente significantes na comparação do cérebro inteiro. A análise das regiões *a priori* foi conduzida com o auxílio da caixa de ferramenta *Small Volume Correction* (SVC) do programa SPM. Dessa forma, cada região prevista *a priori* foi delimitada usando-se máscaras de regiões cerebrais espacialmente normalizadas e extraídas a partir da caixa de ferramenta *Anatomical Automatic Labeling* (AAL) do SPM. Portanto, a ferramenta SVC permite testar hipóteses *a priori*, com correção para as regiões de interesse pré-determinadas, ao invés do uso de uma correção para a quantidade total de voxels do cérebro todo. Essa nova análise faz com que o valor estatístico da região selecionada seja corrigido para um número menor de voxels, aumentando o seu valor estatístico e diminuindo o risco de falso-negativos (103). Todos os achados foram considerados significantes somente se fossem menores ou iguais ao limiar de significância estatística de 0,05 corrigidos para comparações múltiplas *Family-Wise Error* (FWE) após a aplicação da ferramenta SVC (104), com agrupamentos de pelo menos 20 voxels sobre a respectiva região de hipótese *a priori*.

Como o SPM mostra os resultados no padrão de coordenadas do MNI (105), as coordenadas foram convertidas para o sistema de coordenadas do atlas de Talairach e Tournoux (1988) (90).

Um resumo dos achados significativos das análises de substância cinzenta está apresentado na Tabela 5 e as comparações entre grupos e as correlações estão descritas separadamente a seguir.

8.3.2.1 Comparação entre o grupo inteiro de pacientes (GP) e o grupo controle (GC)

Ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas, foi feita a comparação voxel-a-voxel entre o grupo de pacientes (GP, n=30) e o grupo controle (GC, n=22), utilizando escolaridade como co-variável por haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,027$). No GP foi observada redução estatisticamente significativa quanto ao volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p<0,05$ corrigido para comparações múltiplas no giro reto bilateralmente e no córtex orbitofrontal (OFC) bilateralmente (4.927 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -3 48 -30; BA= 11; $Z= 6,40$; $p\text{-FWEcorr}\leq 0,001$), abrangendo o OFC medial bilateralmente, o OFC médio lateral bilateralmente e o OFC superior lateral bilateralmente (Figura 5 e Tabela 5).



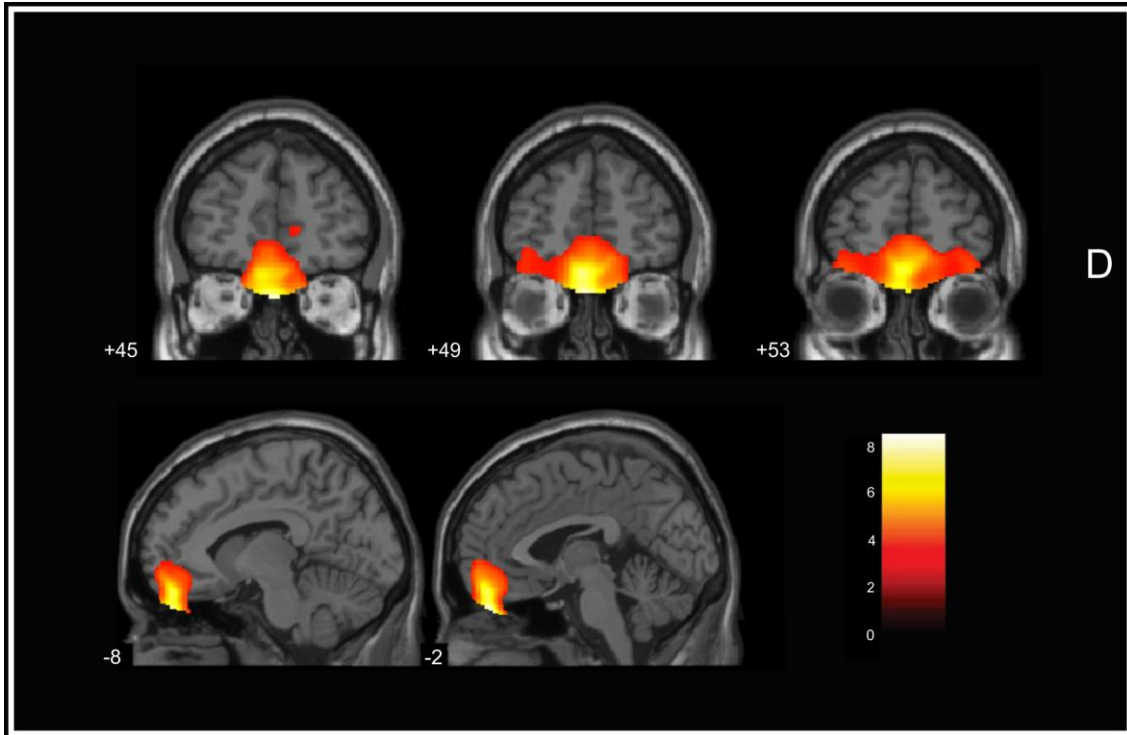
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 5- Regiões cerebrais onde foram encontradas reduções volumétricas no grupo de pacientes (GP) em comparação com o grupo controle (GC) Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução significativa de volume de substância cinzenta no grupo de pacientes (n=30) ao compará-los com o grupo controle (n=22), utilizando escolaridade como co-variável, com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

8.3.2.2 Comparação entre os grupos de pacientes de acordo com o uso prévio de AD e o grupo controle.

Estudos de neuroimagem têm sugerido um possível efeito neurogênico dos antidepressivos (AD) (106). Para tentar evitar esse potencial fator de confusão, apenas os pacientes que não estavam em uso de AD no início do estudo (n= 26) foram selecionados e comparados com o grupo controle (n=22),

usando escolaridade como uma co-variável, e utilizando o cérebro inteiro corrigido para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr}\leq 0,05$). O grupo de pacientes sem uso atual de AD mostrou menor volume ($n=26$) no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (6.478 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -3 45 -27; BA=11; $Z= 6,52$; $p\text{-FWEcorr}\leq 0,001$), abrangendo o OFC medial bilateralmente, o OFC médio lateral bilateralmente e o OFC superior lateral bilateralmente (Figura 6, Tabela 5).



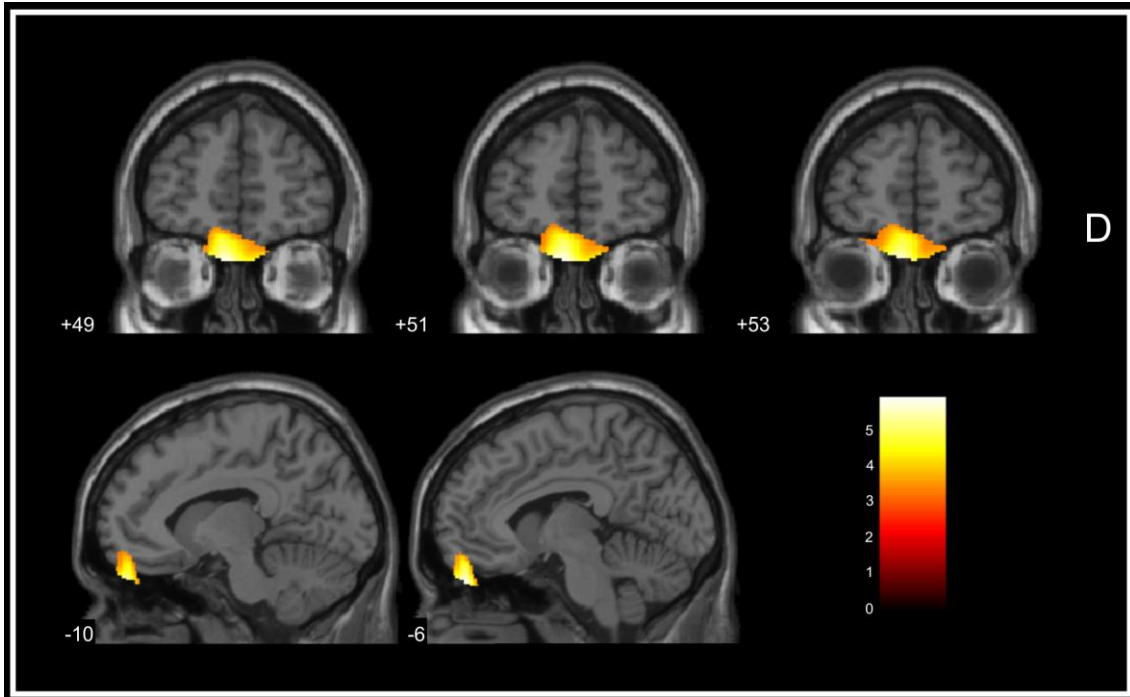
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 6- Regiões cerebrais onde foram encontradas reduções volumétricas no grupo de pacientes sem uso atual de AD em comparação com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução volumétrica de substância cinzenta no grupo de pacientes sem uso atual de AD ($n=26$) em comparação com o GC ($n=22$), utilizando escolaridade como co-variável, com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

A seguir, de acordo com o relato de uso prévio ou não de AD, foram selecionados os pacientes sem uso prévio de AD ($n=18$) e comparados com os pacientes com uso prévio ou atual de AD ($n=12$) e com o GC ($n=22$).

Ao utilizar o cérebro inteiro corrigido para comparações múltiplas ($p\text{-FWECorr} \leq 0,05$), na comparação dos 3 grupos foi encontrada diferença

estatisticamente significativa no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (2.462 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -5 51 -29; BA=11; p-FWEcorr<0,001; Z=5,74) abrangendo o OFC superior lateral bilateralmente e OFC medial bilateralmente. Na comparação entre os grupos dois a dois, o grupo com uso prévio de AD (n=12) apresentou menor volume no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (1.349 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -6 51 -29; BA= 11; Z= 5,12; p-FWEcorr=0,004), abrangendo o OFC superior lateral bilateralmente e o OFC medial à esquerda (Figura 7, Tabela 5) em relação ao grupo controle.

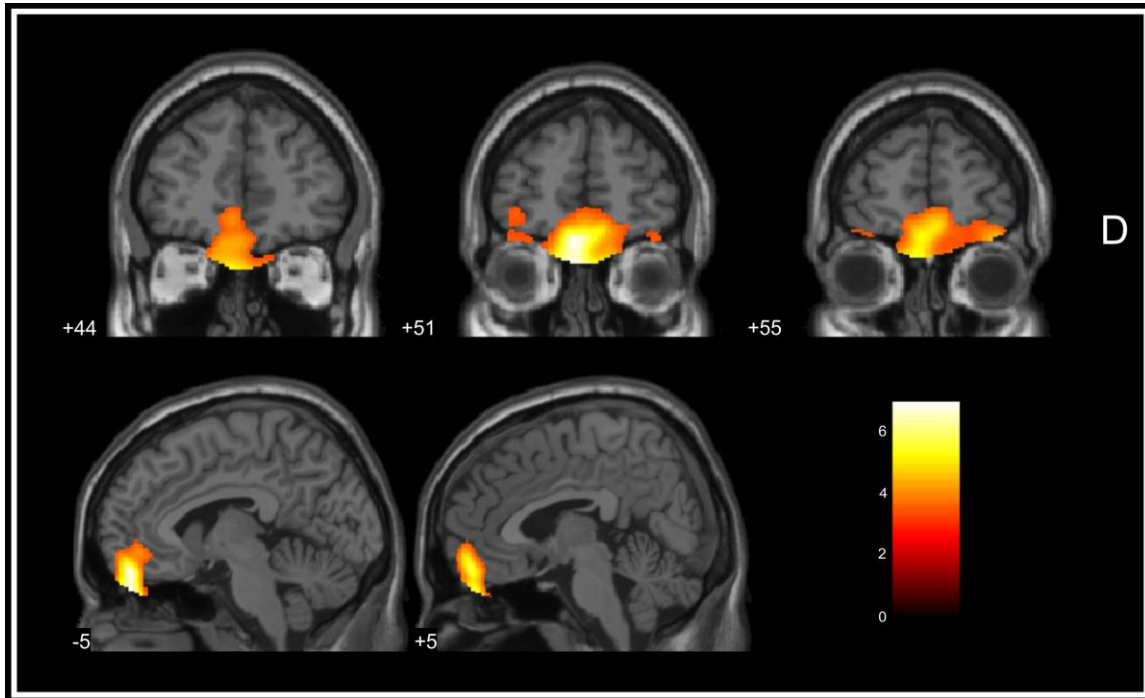


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 7- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica no grupo com uso prévio de AD em comparação com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução volumétrica de substância cinzenta no grupo com uso prévio de AD ($n=12$) em comparação com o grupo controle ($n=22$), com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Em comparação com o grupo controle ($n=22$), o grupo de pacientes sem uso prévio de AD ($n=18$) mostrou volume ainda menor de substância cinzenta no giro reto e no OFC bilateralmente (4.274 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -51 -20; BA=11; $Z=5,54$; $p\text{-FWE} \leq 0,001$), abrangendo o OFC medial bilateralmente, o OFC superior lateral bilateralmente, o OFC médio lateral direito e no giro frontal superior medial direito (Figura 8, Tabela 5). Não foi

encontrada diferença volumétrica de SC entre os grupos sem uso prévio de AD e com uso prévio de AD.



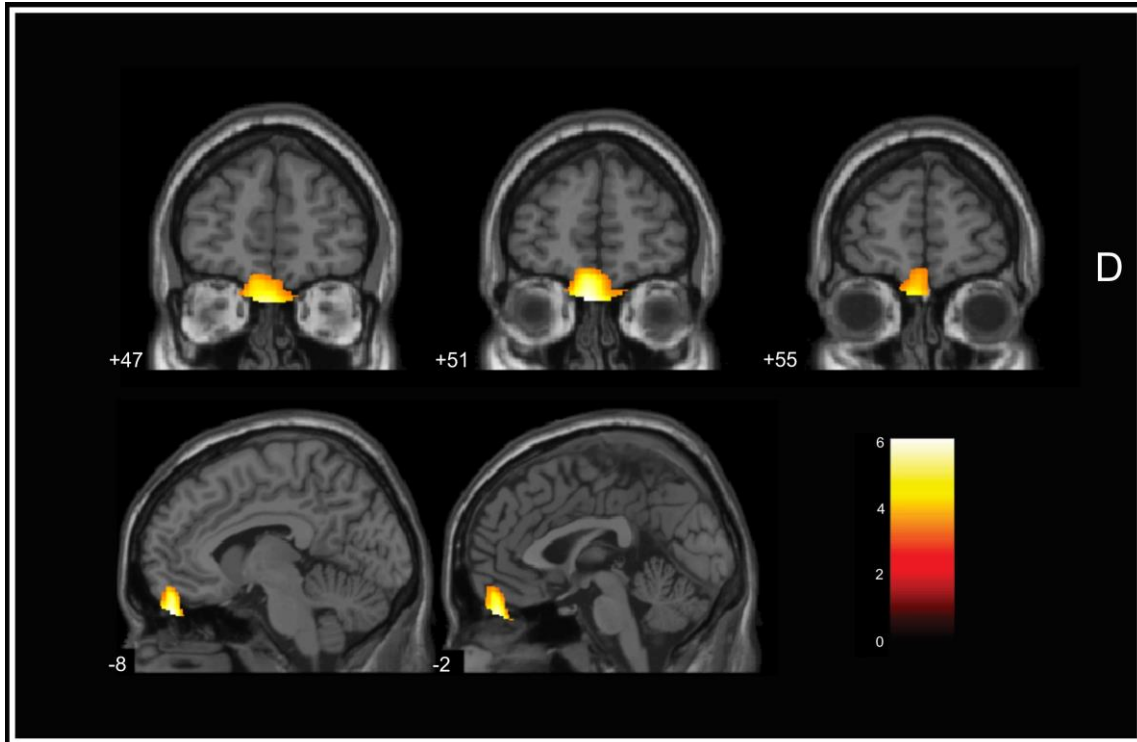
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 8- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica no grupo sem uso prévio de AD em comparação com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução volumétrica de substância cinzenta no grupo sem uso prévio de AD ($n=18$) em comparação com o grupo controle ($n=22$), com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

8.3.2.3 Comparação entre os grupos remissão, não remissão e controle

Ao comparar (ANOVA) os grupos remissão (GR), não remissão (GNR) e controle (GC) com relação ao cérebro inteiro corrigido para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$), verificou-se diferença volumétrica no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (3.188 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -6 51 -29; BA= 11; Z= 5,76; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$) entre os grupos, abrangendo o OFC superior lateral bilateralmente, o OFC medial bilateralmente e o OFC médio lateral bilateralmente.

Posteriormente, procedeu-se com comparações pareadas (GR com GC, GNR com GC e GR com GNR) para entender melhor as diferenças volumétricas dois a dois entre os grupos. Na comparação com o GC, o GR mostrou uma redução volumétrica significativa em dois agrupamentos de voxels. Um deles (1.181 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -5 51 -29; BA = 11; Z = 5,24; $p\text{-FWEcorr} = 0,002$) incluiu o giro reto bilateralmente e o OFC bilateralmente (OFC superior lateral) e o outro agrupamento de voxels incluiu o pólo temporal médio direito (828 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= 33 24 -36; BA = 38, Z = 4,72; $p\text{-FWEcorr} = 0,023$) ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas (Figura 9, Tabela 5).



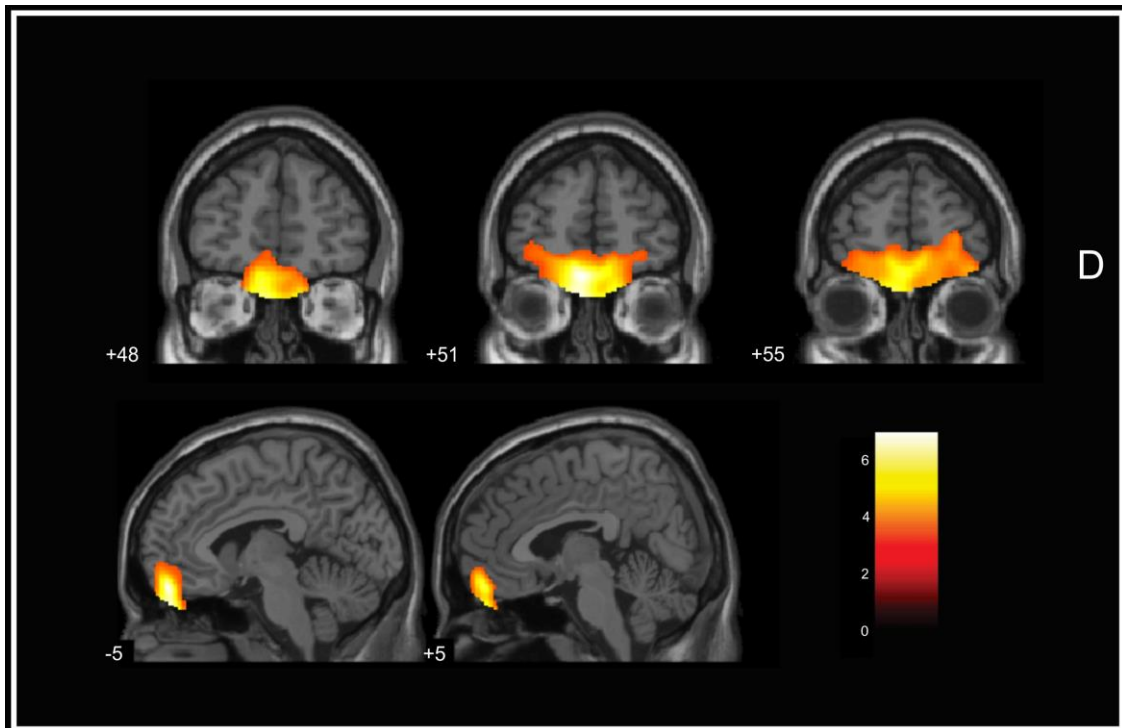
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 9- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica significativa de substância cinzenta no grupo remissão em comparação com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução de volume de substância cinzenta no grupo remissão ($n=15$) em relação ao grupo controle ($n=22$) com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Da mesma forma, o grupo não remissão (GNR, $n=15$) foi comparado com o grupo controle (GC, $n=22$). O GNR mostrou uma redução volumétrica significativa no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (5.601 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -5 54 -21; BA = 11; Z = 5,76; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), abrangendo o OFC médio lateral bilateralmente, o OFC medial bilateralmente e

o OFC superior lateral bilateralmente (Figura 10, Tabela 5) ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas.

Ao comparar os grupos GR e GNR entre si não foi encontrada diferença volumétrica estatisticamente significante de SC.

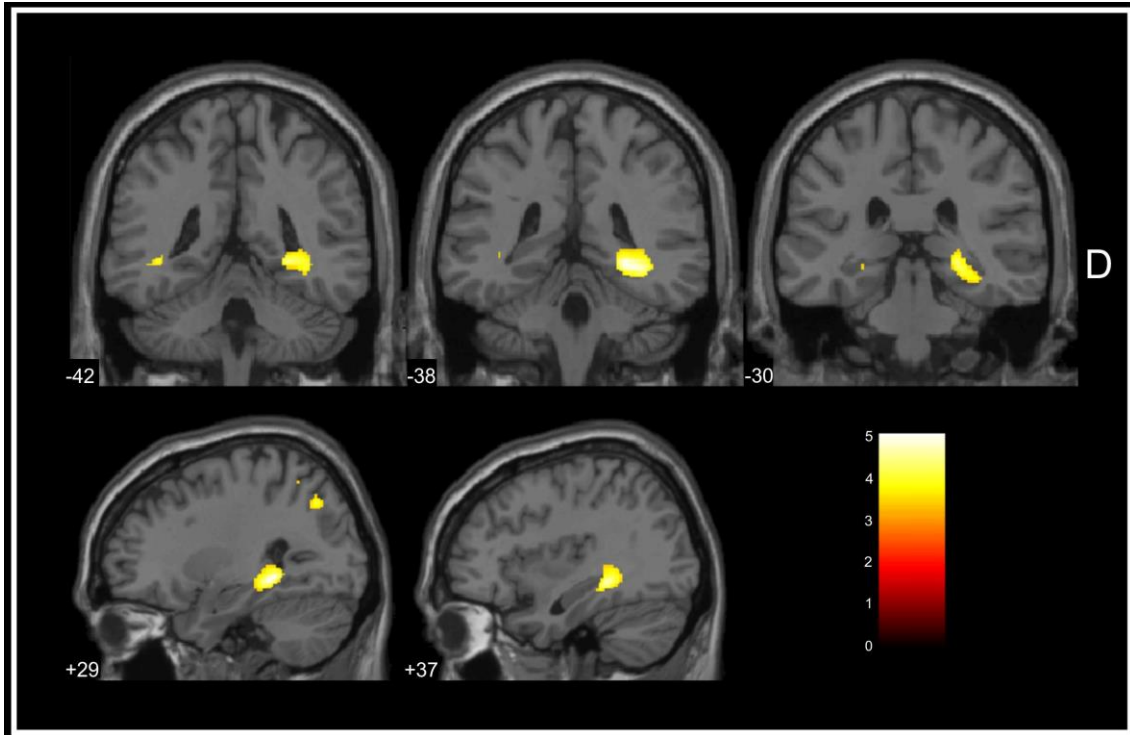


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 10- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica significativa de substância cinzenta no grupo não remissão ao compará-lo com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução volumétrica de substância cinzenta no grupo não remissão (n=15) em relação ao grupo controle (n=22) com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

8.3.2.4 Correlação entre o volume de SC e a intensidade dos sintomas depressivos (MADRS); comparação entre os grupos depressão leve, depressão moderada/grave e controle

A seguir foi realizada análise de correlação entre a intensidade dos sintomas depressivos (avaliada pela escala MADRS inicial) e o volume de substância cinzenta do grupo de pacientes (n=30) utilizando cérebro inteiro corrigido para comparações múltiplas ($p\text{-FWEcorr} \leq 0,05$). Ambas as direções foram testadas e não foi encontrada área de correlação para comparações múltiplas utilizando o cérebro inteiro. Todavia, quando a ferramenta SVC foi aplicada nas regiões *a priori*, observou-se uma correlação negativa significativa (304 voxels, coordenadas_{xyz} do pico= 29 -38 -2; Z= 4,09; $p\text{-FWEcorr}=0,002$) com o volume do hipocampo direito (Figura 11, Tabela 5).



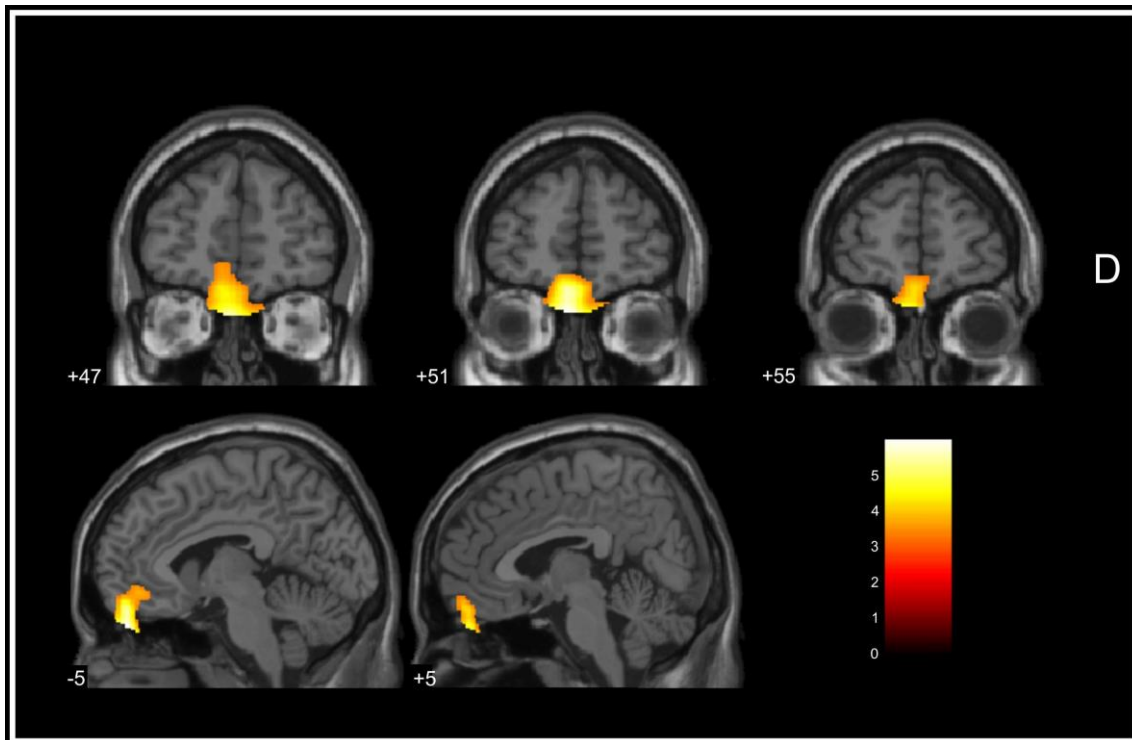
FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 11- Regiões cerebrais onde foi encontrada correlação negativa significativa entre a intensidade dos sintomas depressivos (pontuação inicial na escala MADRS) e o volume de substância cinzenta no grupo de pacientes, usando a ferramenta SVC nas regiões *a priori*. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma correlação negativa entre intensidade dos sintomas depressivos e volume de substância cinzenta no GP (n=30) com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$) ao aplicar a ferramenta SVC. Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Para melhor avaliação da relação entre sintomas depressivos e volume de substância cinzenta, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a pontuação inicial na escala MADRS, baseando-se na classificação descrita anteriormente (100). Como a presente amostra é caracterizada por

sintomas leves a moderados de depressão, os pacientes foram divididos nos grupos depressão leve (pontuação < 23, referindo-se a depressão leve) e depressão moderada/grave (pontuação > 22, referindo-se a depressão moderada e grave).

Na comparação entre os três grupos foi encontrada diferença volumétrica estatisticamente significativa no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (2.524 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -6 51 -29; BA=11; Z=5,81; p-FWE corr<0,001). Na comparação dos grupos dois a dois, ambos os grupos mostraram uma redução volumétrica significativa no OFC em relação ao grupo controle (GC, n=22). Em comparação ao GC, o grupo depressão leve (n= 15) apresentou uma redução volumétrica no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (1.824 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -5 51 -29; BA=11; Z= 5,15; p-FWEcorr= 0,004), abrangendo o OFC medial esquerdo, o OFC superior lateral esquerdo (Figura 12, Tabela 5) ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas.

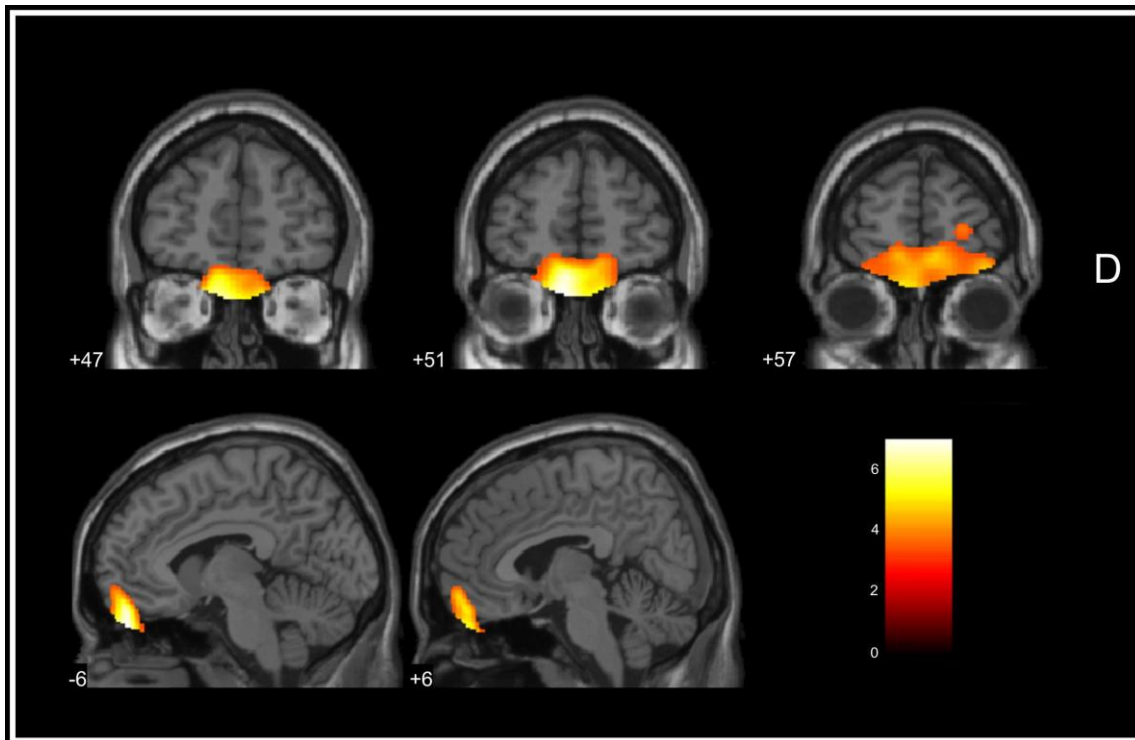


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 12- Regiões cerebrais onde foram encontradas reduções volumétricas significativas em substância cinzenta no grupo depressão leve ao compará-lo com o grupo controle (GC). Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma redução volumétrica no grupo depressão leve ($n=15$) em comparação ao GC ($n=22$), com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Em comparação com o GC ($n=22$), o grupo depressão moderada/grave ($n=15$) teve uma redução volumétrica significativa no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (4.153 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -6 51 -29, BA=11; $Z=5,76$; $p\text{-FWEcorr} \leq 0,001$), abrangendo o OFC medial bilateralmente,

o OFC médio lateral bilateralmente, o OFC superior lateral bilateralmente (Figura 13, Tabela 5) ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas.

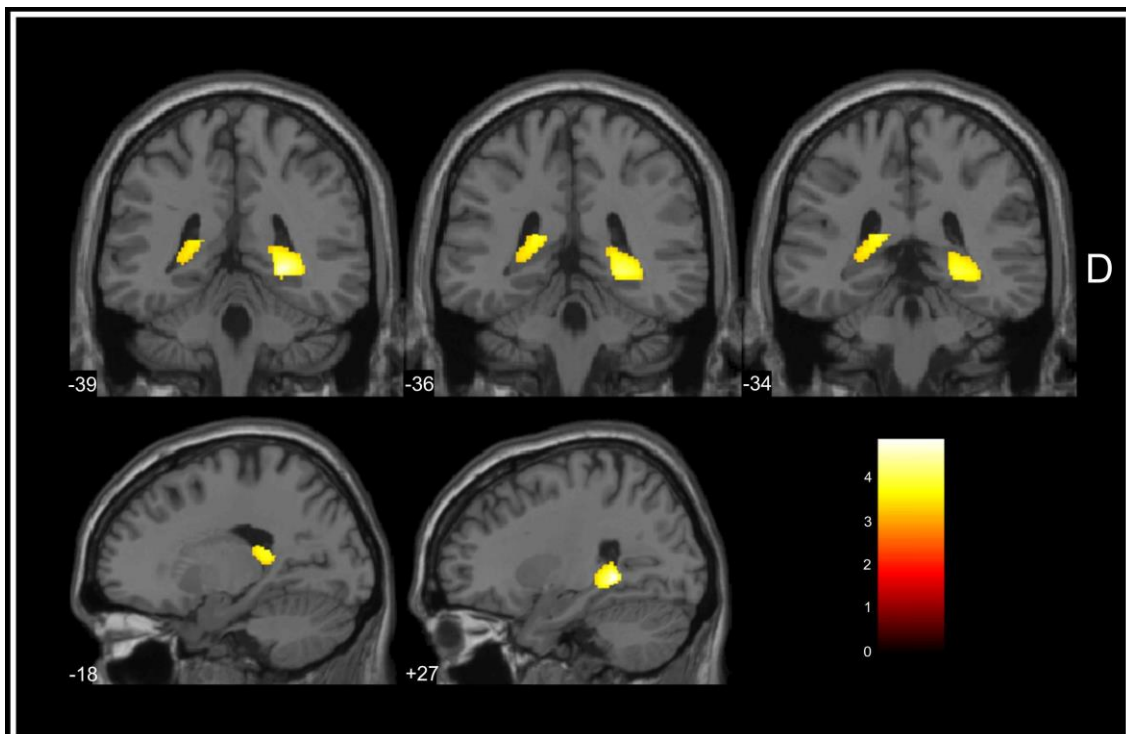


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 13- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo depressão moderada a grave ao compará-lo com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma redução volumétrica no grupo “MADRS maior” (n=15) ao compará-lo com o grupo controle (n=22) com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Quando comparamos o grupo depressão moderada/grave (n=15) com o grupo depressão leve (n=15), não houve achado ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas. Porém, utilizando a ferramenta SVC, e aplicando-

a nas estruturas *a priori*, verificou-se uma diminuição volumétrica em substância cinzenta no grupo depressão moderada a grave ao compará-lo com o grupo depressão leve no hipocampo direito (332 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= 27 -39 0; Z= 4,18; p-FWEcorr=0,002, Figura 10) e no hipocampo esquerdo (131 voxels; nível do pico_{xyz}= -18 -34 11; Z = 3,43; p-FWEcorr= 0,020 (Figura 14, Tabela 5).

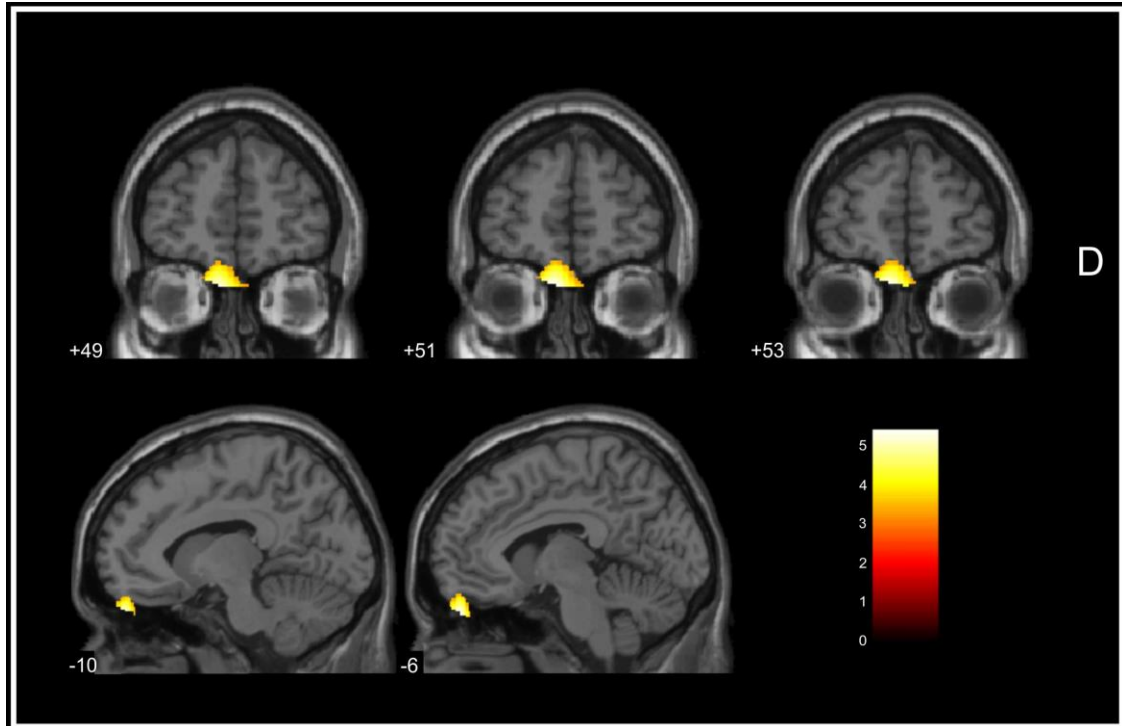


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 14- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo depressão moderada/grave ao compará-lo com o grupo depressão leve ao utilizar a ferramenta SVC. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução volumétrica no grupo depressão moderada a grave (n=15) em relação ao grupo depressão leve (n=15) ao se aplicar a ferramenta SVC, com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

8.3.2.5 Comparação entre os grupos DIP, DIT e o controle

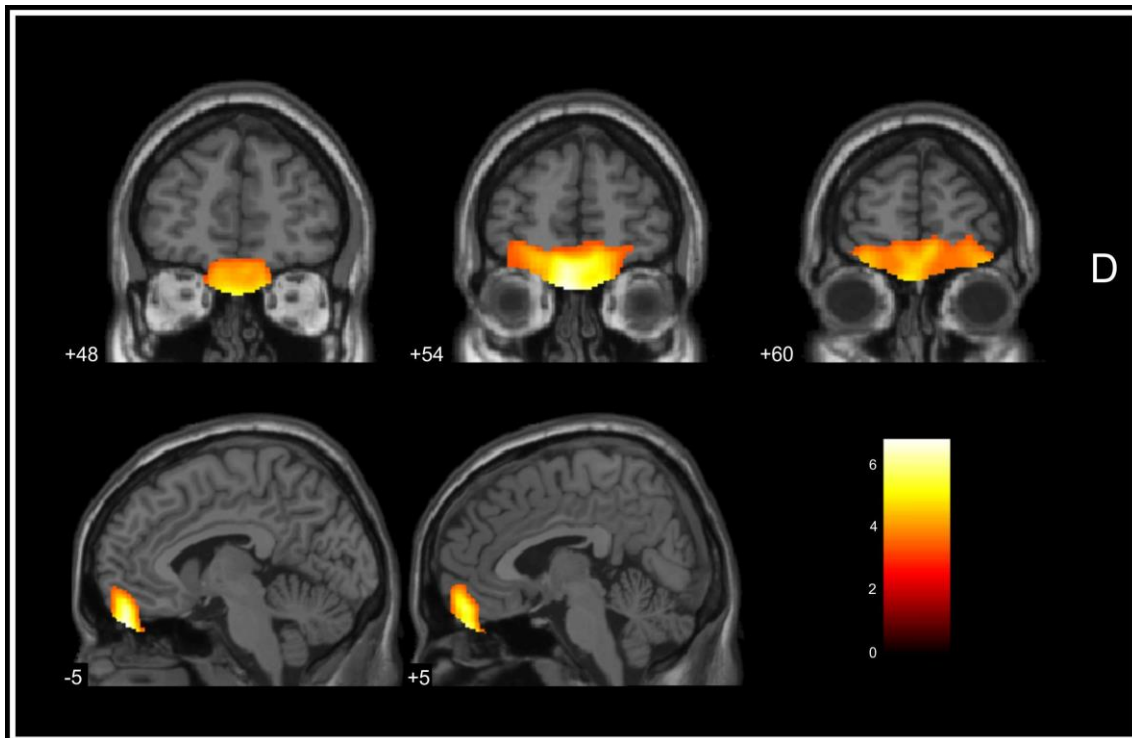
Ao comparar os grupos segundo a idade de início da depressão, foi encontrada diferença estatisticamente significativa no giro reto e no OFC bilateralmente (3.074 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -6 51 -29; BA=11; Z=5,51; p-FWEcorr \leq 0,001) entre os grupos DIP, DIT e controle. Em seguida, foi feita a comparação dois a dois entre grupos. Na comparação com o GC (n=22), o grupo DIP (n=9) mostrou redução volumétrica significativa (491 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -6 51 -29; BA=11; Z= 4,76; p-FWEcorr= 0,017) no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente, abrangendo o OFC superior lateral esquerdo (Figura 15, Tabela 5) ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas.



FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 15- Regiões cerebrais com redução volumétrica em substância cinzenta no grupo DIP ao compará-lo com o GC. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando redução volumétrica no grupo DIP ($n=9$) em relação ao grupo controle ($n=22$), com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Em comparação ao GC ($n=22$), o grupo DIT ($n=21$) mostrou uma redução volumétrica significativa no giro reto bilateralmente e no OFC bilateralmente (4.929 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -5 51 -29; BA=11; $Z = 5,66$; $p\text{-FWECorr} \leq 0,001$), abrangendo o OFC superior lateral bilateralmente, o OFC médio lateral bilateralmente e o OFC medial bilateralmente (Figura 16, Tabela 5) ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas.

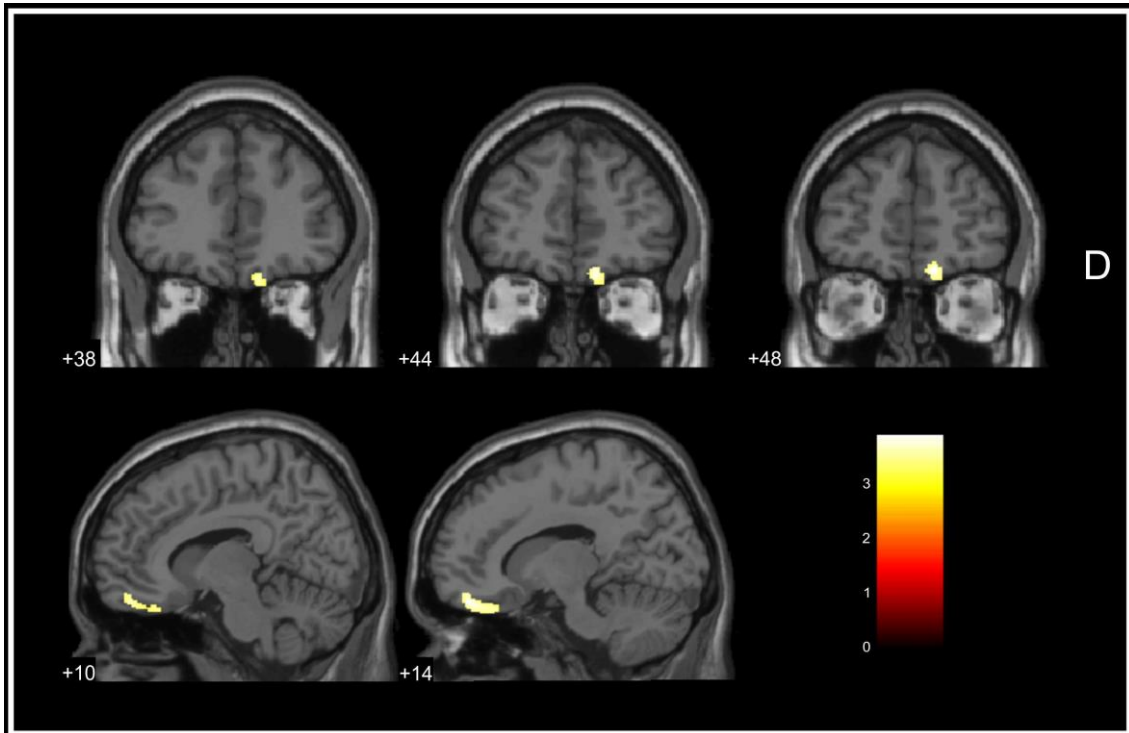


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 16- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo DIT em comparação com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma redução volumétrica no grupo DIT (n=21) ao compará-lo com GC (n=22) com significância estatística no nível de $p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Na comparação dos grupos DIT e DIP, não houve achado ao utilizar o cérebro inteiro para comparações múltiplas. A seguir, foi aplicada a ferramenta SVC nas regiões *a priori* e o grupo DIT apresentou uma redução volumétrica significativa de substância cinzenta (286 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= 14 48 -19; BA= 11; $Z = 3,60$; $p\text{-FWEcorr} = 0,036$) em relação ao grupo DIP no giro reto direito e no OFC direito (Figura 17, Tabela 5). A redução volumétrica abrangeu

o OFC superior lateral direito (207 voxels, coordenadas_{xyz} do pico= 14 48 -19; BA=11; Z=3,60; p-FWEcorr=0,012) e o giro reto direito (67 voxels, coordenadas_{xyz} do pico= 12 48 -18; BA= 11; Z= 3,53; p-FWEcorr= 0,010).



FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 17- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância cinzenta no grupo DIT ao compará-lo com o grupo DIP ao usar a ferramenta SVC nas regiões *a priori*. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma redução volumétrica no grupo DIT (n=21) ao compará-lo com DIP (n=9), tendo sido aplicada a ferramenta SVC, com significância estatística no nível de $p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Tabela 5- Achados das alterações volumétricas significativas em substância cinzenta (SC).

Análise Estatística (Figura)	Região cerebral ^a	Área de Brodmann ^b	Número de voxels ^c	Escore Z ^d	P corrigido ^e	Coordenadas_{xyz} ^f
Redução volumétrica no GP (n=30) em comparação com o GC (n=22), utilizando escolaridade como co-variável (Figura 5)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC medial bilateralmente, OFC médio direito e o OFC superior bilateralmente)	11	4.927	6,40	≤ 0,001	-3 48 -30
Redução volumétrica no grupo de pacientes sem AD no início do estudo (n=26) em comparação com o GC (n=22), utilizando escolaridade como co-variável (Figura 6)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC medial bilateralmente, OFC médio bilateralmente e OFC superior bilateralmente)	11	6.478	6,52	≤ 0,001	-3 45 -27
Redução volumétrica no grupo de pacientes com uso prévio de AD (n=12) em comparação com o GC (n=22) (Figura 7)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC superior bilateralmente e OFCmedial esquerdo)	11	1.349	5,12	0,004	6 51 -29
Redução volumétrica no grupo sem uso prévio de AD (n=18) em comparação com o GC (Figura 8)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC medial bilateralmente, OFC superior bilateralmente, OFC médio direito, giro frontal superior medial direito)	11	4.274	5,74	≤0,001	-5 51 -20
Redução volumétrica no GR (n=15) em comparação com o GC (n=22) (Figura 9)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC superior esquerdo)	11	1.181	5,24	0,002	-5 51 -29
	Polo Temporal Médio Direito	38	828	4,72	0,023	33 24 -36

continua

Tabela 5- Achados das alterações volumétricas significativas em substância cinzenta (SC) (continuação).

Redução volumétrica no GNR (n=15) em comparação com o GC (n=22) (Figura 10)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC medial bilateralmente, OFC médio bilateralmente, OFC superior bilateralmente)	11	5.601	5,76	≤ 0,001	-5 54 -21
Correlação negativa entre o volume de SC e a intensidade dos sintomas depressivos (MADRS inicial) no GP (n=30), usando SVC (Figura 11)	Hipocampo direito	----	304	4,09	0,0022	29 -38 -2
Redução volumétrica no grupo "MADRS menor" (n=15) em comparação com o GC (n=22) (Figura 12)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC medial esquerdo, OFC superior esquerdo)	11	1.824	5,15	0,004	-5 51 -29
Redução volumétrica no grupo "MADRS maior" (n=15) em comparação com o GC (n=22) (Figura 13)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC medial bilateral, OFC médio bilateral, OFC superior bilateral)	11	4.153	5,76	≤0,001	-6 51 -29
Redução volumétrica no grupo "MADRS maior" (n=15) em comparação com o grupo "MADRS menor" (n=15) usando SVC (Figura 14)	Hipocampo direito	----	332	4,18	0,002	27 -39 0
	Hipocampo esquerdo		131	3,43	0,020	-18 -34 11
Redução volumétrica no grupo DIP (n=9) em comparação com o GC (n=22) (Figura 15)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC superior esquerdo)	11	491	4,76	0,017	-6 51 -29
Redução volumétrica no grupo DIT (n=21) em comparação com o GC (n=22) (Figura 16)	Giro reto bilateralmente e OFC bilateralmente (OFC superior bilateralmente, OFC médio bilateralmente e OFC medial bilateralmente)	11	4.929	5,66	≤0,001	-5 51 -29
Redução volumétrica no grupo DIT (n=21) em comparação com o grupo DIP (n=9), usando SVC (Figura 17)	Giro reto direito e OFC direito (OFC superior lateral direito)	11	284	3,60	0,036	14 48 -19

a Regiões cerebrais correspondentes de acordo com o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988) e com o programa Talairach Client (<http://www.talairach.org/>; Lancaster et al., 2000; Lancaster et al., 1997).

b Áreas de Brodmann correspondentes às regiões cerebrais com alteração de volume.

c Número total de voxels contíguos que ultrapassaram o limite inicial de $p \leq 0,001$ (não corrigido).

d Valor do Escore Z para o voxel de maior significância estatística dentro do agrupamento de voxels.

e Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (family-wise error correction, FWE) (Friston et al., 1996).

f Coordenadas do voxel com maior significância estatística segundo Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach & Tournoux, 1988).

concluído

Com o objetivo de prever a remissão após o tratamento, foi feita uma regressão logística utilizando algumas características iniciais dos pacientes (idade, escolaridade, sexo, classificação segundo a idade de início da depressão, e pontuações no MEEM e na escala MADRS). Juntamente com as características iniciais dos pacientes, as medidas volumétricas (corrigidas para o volume total de substância cinzenta) do OFC direito e esquerdo foram usadas para prever a remissão. Foi utilizado o método *stepwise forward (Wald)* e apenas a pontuação inicial do MEEM ($p= 0,039$) foi preditor de remissão. Visto que o volume corrigido do OFC esquerdo foi a última variável excluída do modelo de regressão logística, a possibilidade de uma sub-região do OFC poder prever remissão foi investigada. As mesmas características iniciais e as medidas volumétricas (volumes corrigidos para o volume total de substância cinzenta) das sub-regiões do OFC foram usadas para prever remissão após o tratamento (Tabela 2). Usando o método *stepwise forward (Wald)*, apenas a pontuação inicial do MEEM ($p= 0,035$) e o volume do OFC Superior Lateral Esquerdo ($p= 0,048$) classificaram os pacientes com base no critério de remissão (Tabela 6).

Tabela 6- Regressão logística com as características clínicas e de neuroimagem iniciais preditoras da resposta ao tratamento.

Características iniciais	B	S.E.	Wald	Df
MEEM (pontuação)	0,258	0,122	4,462	1
OFC Superior Lateral Esquerdo (volume corrigido)	2.207,256	1.118,085	3,897	1
Constante	-15,832	6,377	6,164	1

As características iniciais incluídas na regressão logística foram: sexo, idade, escolaridade, tipo de depressão (depressão de início precoce ou tardio); pontuações das escalas MEEM (Mini Exame do Estado Mental) e MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating) e as medidas volumétricas corrigidas para o volume total de substância cinzenta do giro reto, do OFC medial, do OFC médio lateral, do OFC superior lateral, do OFC inferior lateral e do hipocampo bilateralmente. B se refere a estimativa do coeficiente; S.E. significa erro padrão; df se refere a graus de liberdade.

Segundo esse modelo, foi possível classificar 73,3% dos pacientes que remeteram e 80,0% dos pacientes que não remeteram, atingindo uma média de 76,7% de classificação correta de toda a amostra (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7- Estatística descritiva da regressão logística.

Características iniciais	Mínimo	Máximo	Média	DP	IC 95% Limite Inferior	IC 95% Limite Superior
OFC Superior Lateral Esquerdo (volume corrigido)	0,00298	0,00500	0,00425	0,00047	0,00407	0,00442
MEEM (escore)	15	30	24,9	4,18824	23,33625	26,4637

IC refere-se a intervalo de confiança; MEEM refere-se ao Mini Exame do Estado Mental; OFC Superior Lateral Esquerdo corrigido refere-se ao córtex orbitofrontal (OFC) superior lateral esquerdo corrigido para o volume total de substância cinzenta; DP refere-se a desvio padrão.

Tabela 8- Classificações corretas dos grupos e porcentagem geral baseadas no volume (corrigido) inicial do OFC Superior Lateral Esquerdo e na pontuação inicial no MEEM.

Passo 1	Grupo Não Remissão	Grupo Remissão	Porcentagem correta
Grupo Não Remissão	12	3	80,0%
Grupo Remissão	4	11	73,3%
Porcentagem Geral	16	14	76,7%

8.3.3 Substância Branca

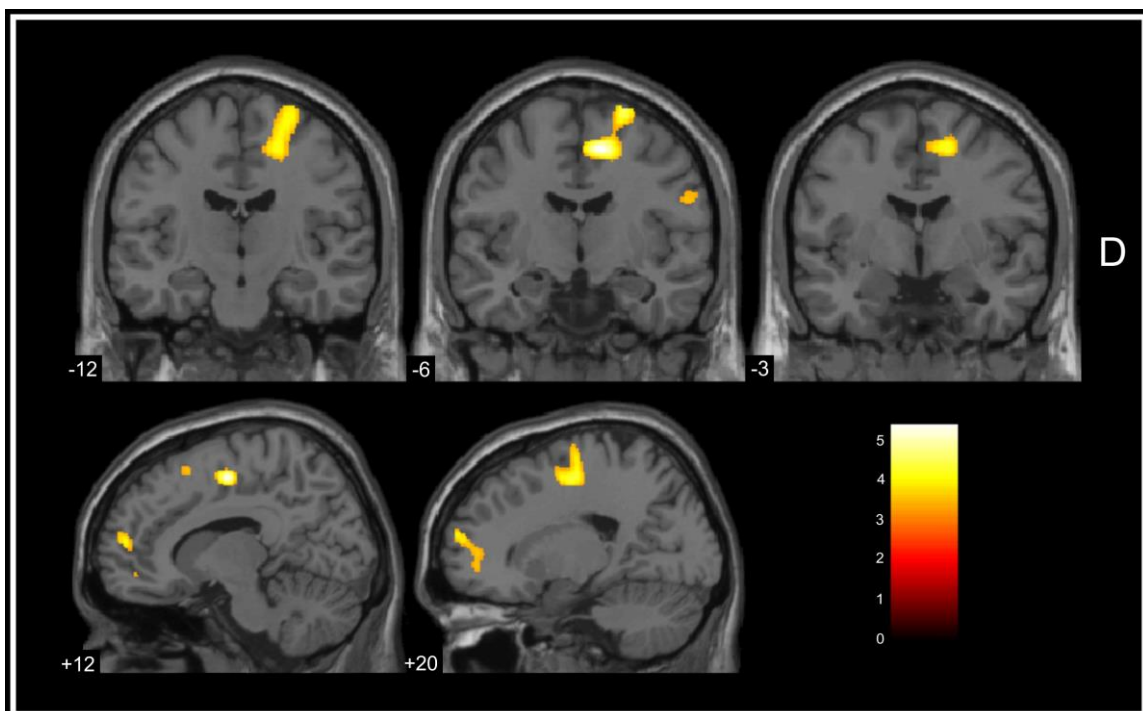
Com relação à substância branca, foram realizadas as mesmas comparações para o cérebro inteiro descritas anteriormente para substância cinzenta. Optamos por não utilizar a ferramenta SVC na análise de substância branca porque o atlas anatômico automatizado (*Automated Anatomical Labelling Atlas*, AAL) foi desenvolvido para regiões do compartimento de substância cinzenta e até o momento não há uma ferramenta específica para a identificação dos tratos de substância branca no SPM.

Para todas as análises estatísticas, não foram encontradas diferenças volumétricas significativas, com exceção de duas comparações, que estão descritas separadamente a seguir e apresentadas na Tabela 9.

8.3.3.1 Comparação entre os grupos sem uso prévio de AD, com uso prévio de AD e o grupo controle

A comparação volumétrica entre os grupos sem uso prévio de AD (n=18), com uso prévio de AD (n=12) e o grupo controle (n=22) não mostrou

diferença estatisticamente significativa (coordenadas_{xyz} do pico= 12 -9 52; p-FWEcorr=0,151; Z=4,23). Porém, ao comparar os grupos dois a dois, foi encontrada diferença significativa apenas na comparação do grupo sem uso prévio de AD com o grupo controle. O primeiro grupo apresentou redução de volume de SB (2.626 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= 12 -4 44; BA= 24; pico do voxel=0,017; Z=4,74) no giro frontal superior direito (Figura 19) em comparação com o grupo controle.

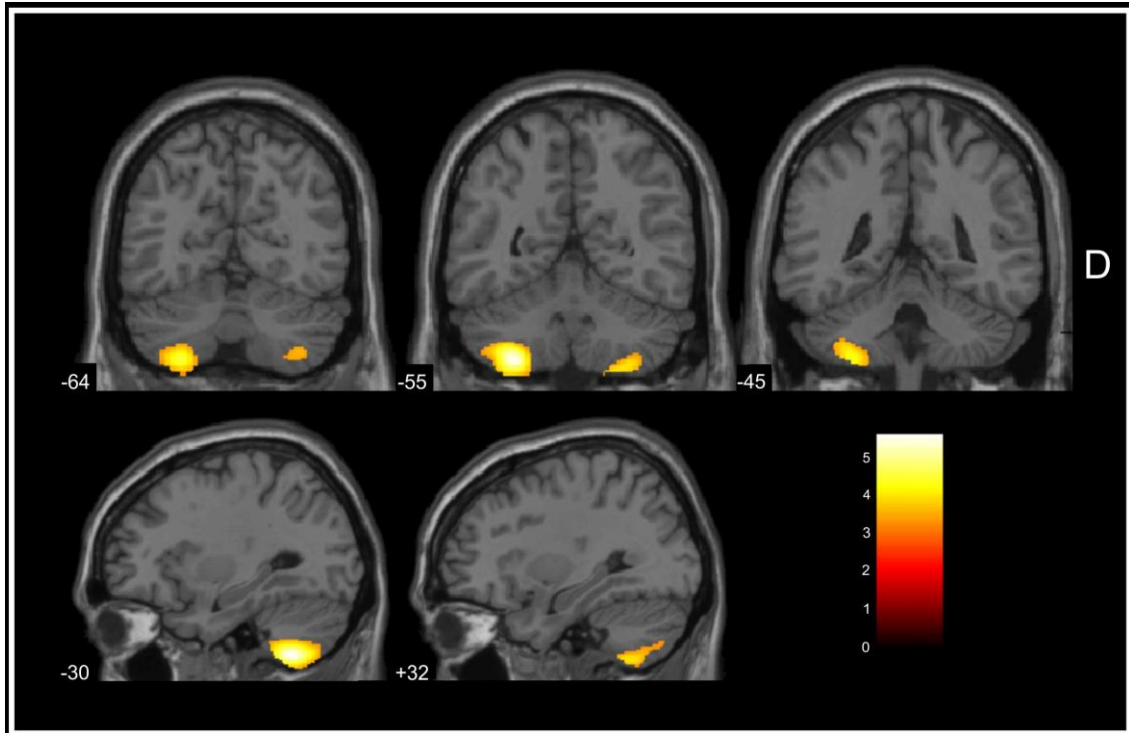


FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 18- Regiões cerebrais onde foi encontrada redução volumétrica de substância branca no grupo sem uso prévio de AD ao compará-lo com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotático do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma redução volumétrica no giro frontal superior direito no grupo sem uso prévio de AD (n=18) ao compará-lo com grupo controle (n=22) com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X do referido atlas. A escala corresponde ao valor do escore Z do pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

8.3.3.2 Comparação entre os grupos DIP, DIT e o grupo controle

Ao comparar os grupos DIT, DIP e controle (1.197 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -30 -55 -43; Z= 4,42; p-FWEcorr= 0,065), houve tendência à diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Devido a isso, foram feitas comparações dois a dois entre os grupos. Apenas na comparação entre o grupo DIT (n=21) e o grupo controle (n=22) foi encontrada diferença estatisticamente significativa, havendo maior volume de SB no grupo DIT no lobo posterior esquerdo do cerebelo (2.680 voxels; coordenadas_{xyz} do pico= -30 -55 -33; Z= 4,88; p-FWEcorr=0,008; Figura 19).



FONTE: Imagem do próprio estudo.

Figura 19- Regiões cerebelares com aumento volumétrico em substância branca no grupo DIT ao compará-lo com o grupo controle. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais e sagitais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988), mostrando uma área de aumento volumétrico em substância branca ao comparar o grupo DIT (n=21) com o grupo controle (n=22) com significância estatística no nível de $p \leq 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas ($Z > 3,09$). Os números associados a cada fatia coronal do cérebro correspondem à coordenada do eixo Y do referido atlas e os números associados a cada fatia sagital do cérebro correspondem à coordenada do eixo X. A escala corresponde ao valor do escore Z de pico de maior significância estatística. (D) - Lado direito do cérebro

Tabela 9- Achados das alterações volumétricas significativas em substância branca.

Análise Estatística (Figura)	Região cerebral ^a	Número de voxels ^b	Escore Z ^c	P corrigido ^d	Coordenadas xyz ^e
Redução volumétrica no grupo sem uso prévio de AD (n=18) em comparação com o GC (n=22) (Figura19)	Giro frontal superior direito	2.626	4,74	0,017	12 -4 44
Aumento volumétrico no grupo DIT (n=21) em comparação com o GC (n=22) (Fig. 20)	Lobo posterior esquerdo do cerebello	2.680	4,88	0,008	-30 -55 -33

a Regiões cerebrais correspondentes de acordo com o Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach e Tournoux, 1988) e com o programa Talairach Client (<http://www.talairach.org/>; Lancaster et al., 2000; Lancaster et al., 1997).

b Número total de voxels contíguos que ultrapassaram o limite inicial de $p \leq 0,001$ (não corrigido).

c Valor do Escore Z para o voxel de maior significância estatística dentro do agrupamento de voxels.

d Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (family-wise error correction, FWE) (Friston et al., 1996).

e Coordenadas do voxel com maior significância estatística segundo Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Talairach & Tournoux, 1988).

8.4 Resultados da quantificação do volume total das HSB- EMS

8.4.1 Caracterização da amostra segmentada pelo EMS

Com relação às variáveis sócio-demográficas, não houve diferenças estatisticamente significantes entre o grupo de pacientes (n=22) e o grupo controle (n=19), com exceção da variável escolaridade (média em anos, $p=0,034$). Além disso, as médias das variáveis dessa amostra segmentada pelo EMS são semelhantes às médias das variáveis da amostra total (30

pacientes e 22 controles) quanto a idade e escolaridade. Em relação a variável sexo, ambas as amostras são predominantemente femininas.

As comparações entre grupos e as correlações quanto ao volume total das HSB estão descritas separadamente a seguir.

8.4.4.2 Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes e controles, utilizando escolaridade como co-variável

Ao comparar o volume total das HSB entre o grupo de pacientes e o grupo controle, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao utilizar escolaridade como co-variável (Tabela 10).

Além dessa análise, foi feita também a comparação do volume total das HSB corrigido para o volume total de substância branca entre o GP e o GC, utilizando escolaridade como co-variável. Apesar de o volume total das HSB corrigido ser maior no grupo de pacientes, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao utilizar escolaridade como co-variável (Tabela 10).

Tabela 10- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes e controles, utilizando escolaridade como co-variável.

	GP (n=22)	GC (n=19)	P valor
HSB Média (DP)	9,97(4,77)	8,89 (6,57)	0,29
HSB corrigido Média (DP)	0,21 (0,0095)	0,02 (0,0128)	0,37

GP= Grupo de Pacientes, GC= Grupo Controle, HSB= Hiperintensidades em Substância Branca, DP= Desvio Padrão.

8.4.4.3 Comparações entre os grupos de pacientes com relação ao uso prévio de AD e os controles

Ao comparar o volume total das HSB entre o grupo de pacientes não medicados no momento da aquisição da imagem e o grupo controle, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, utilizando escolaridade como co-variável. Além dessa análise, foi feita também a comparação do volume total das HSB corrigido para o volume total de substância branca entre o grupo de pacientes não medicados e o GC e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao utilizar escolaridade como co-variável (Tabela 11).

Tabela 11- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes não medicados e controles, utilizando escolaridade como co-variável.

	GP não medicados na aquisição (n=19)	GC (n=19)	P valor
HSB Média (DP)	10,49 (4,92)	8,89(6,57)	0,18
HSB corrigido Média (DP)	0,022 (0,0097)	0,018(0,0128)	0,38

GP= Grupo de Pacientes, GC= Grupo Controle, HSB= Hiperintensidades em Substância Branca, DP= Desvio Padrão.

Ao comparar o volume total das HSB entre os grupos de pacientes sem uso prévio de AD, com uso prévio de AD e o grupo controle, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos (Tabela 12). Além dessa análise, foi feita também a comparação dos volumes totais de HSB corrigidos para o volume total de substância branca entre o grupo sem uso prévio de AD, o grupo que com uso prévio de AD e o grupo controle e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 12).

Tabela 12- Comparação do volume total das HSB entre os grupos de pacientes sem uso prévio de AD, com uso prévio de AD e controle.

	GP sem uso prévio de AD (n=14)	GP com uso prévio de AD (n=8)	GC (n19)	P valor
HSB Média (DP)	11,71(4,69)	6,93 (3,30)	8,89 (6,57)	0,13
HSB corrigido Média (DP)	0,02 (0,009)	0,01 (0,007)	0,018(0,013)	0,12

GP= Grupo de Pacientes, GC= Grupo Controle, HSB= hiperintensidades em Substância Branca, DP= Desvio Padrão.

8.4.4.4 Comparação do volume total das HSB entre os grupos remissão, não remissão e controle

Em relação à comparação do volume total das HSB dos grupos remissão (n=9; média= 7,96; DP= 3,79), não remissão (n=13; média= 11,36; DP=5,01) e controle (n=19; média= 8,89; DP= 6,57), apesar de o grupo não remissão apresentar maior volume total de HSB que os demais grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre grupos (Tabela 13). Além dessa análise, foi feita também a comparação dos volumes totais das HSB corrigidos para o volume total de substância branca entre o GR, o GNR e o GC e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 13).

Tabela 13- Comparação do volume total das HSB entre os grupos remissão (GR), não remissão (GNR) e controle (GC).

	GR (n=9)	GNR (n=13)	GC (n=19)	P valor
HSB Média (DP)	7,96 (3,79)	11,36 (5,01)	8,89 (6,57)	0,19
HSB corrigido Média (DP)	0,017 (0,0085)	0,023 (0,0095)	0,018(0,013)	0,33

GR= Grupo Remissão, GNR= Grupo Não Remissão, HSB= Hiperintensidades em Substância Branca, DP= Desvio Padrão.

8.4.4.5 Comparação do volume total das HSB entre os grupos DIP, DIT e controle

Ao comparar os grupos DIT (n= 16; média= 11,12; DP= 4,70), DIP (n=6; média= 6,90; DP= 3,71) e o grupo controle (n=19; média= 8,89; DP= 6,57), apesar de o grupo DIT apresentar maior volume total das HSB, não foi encontrada diferença significativa ($p=0,13$) entre os grupos (Tabela 11). Além dessa análise, foi feita também a comparação dos volumes totais das HSB corrigidos para o volume total de substância branca entre os grupos DIP, DIT e o GC e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 14). Ao comparar os grupos dois a dois, houve uma tendência à diferença estatisticamente significativa ($p=0,05$) entre DIT e DIP (Tabela 11), porém entre os grupos DIP e GC ($p=0,47$) e entre os grupos DIT e GC ($p= 0,24$) não foi diferir significativamente.

Tabela 14- Comparação do volume total das HSB entre os grupos Depressão de Início Tardio (DIT), Depressão de Início Precoce (DIP) e controle (GC).

	DIT (n=16)	DIP (n=6)	GC (n=19)	P valor
HSB Média (DP)	11,12 (4,70)	6,90 (3,71)	8,89 (6,57)	0,13
HSB corrigido Média (DP)	0,023 (0,0091)	0,014 (0,008)	0,018(0,013)	0,22

DIT= Depressão de Início Tardio, DIP= Depressão de Início Precoce, GC= Grupo Controle, HSB= Hiperintensidades em Substância Branca, DP= Desvio Padrão.

8.2.4.6 Comparação entre o grupo DIT e o grupo controle, utilizando o volume total das HSB como co-variável – SPM 8

Devido ao achado de aumento volumétrico em SB no grupo DIT em comparação com o GC no lobo posterior esquerdo do cerebelo, foi levantada a possibilidade de o volume total das HSB ter um efeito sobre o volume total de substância branca. Para investigação desse possível efeito, foi feito o mesmo mapa de comparação do volume de substância branca entre os grupos DIT, DIP e controle, incluindo como co-variável o volume total das HSB. Não foi encontrada diferença volumétrica ao comparar os grupos dois a dois, inclusive entre os grupos DIT e GC ($p=0,19$).

8.4.4.7 Comparação do volume total das HSB entre os grupos depressão moderada /grave, depressão leve e controle

Ao comparar os grupos depressão moderada a grave, depressão leve e controle, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos (Tabela 15).

A comparação entre os grupos dois a dois também foi realizada e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

Além dessa análise, foi feita também a comparação dos volumes totais das HSB corrigido para o volume total de substância branca entre os grupos depressão leve, depressão moderada a grave e controle e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 15).

Tabela 15- Comparação do volume total das HSB entre os grupos depressão moderada/ grave, leve e controle.

	Depressão Moderada/ Grave (n=10)	Depressão Leve (n=12)	GC (n=19)	P valor
HSB Média (DP)	10,28 (5,10)	9,72 (4,69)	8,89 (6,57)	0,81
HSB corrigido Média (DP)	0,021 (0,01)	0,02 (0,009)	0,018(0,013)	0,78

HSB= Hiperintensidades em Substância Branca, DP= Desvio Padrão.

Com o objetivo de prever a remissão após o tratamento, foi feita uma nova regressão logística para investigar fatores preditivos de remissão. Dessa vez, foi adicionado o volume total das HSB (corrigido para o volume total de substância branca) às mesmas características clínicas iniciais dos pacientes (idade, escolaridade, sexo, classificação da depressão segundo a idade de início da depressão, e pontuações no MEEM e na escala MADRS) e também as mesmas medidas volumétricas das estruturas *a priori* (giro reto, subregiões

do OFC e hipocampo bilateralmente). Não foi encontrado resultado estatisticamente significativo.

9. DISCUSSÃO

9 Discussão

9.1 Discussão- SPM8

9.1.1 Substância Cinzenta (SC)

Os resultados do presente estudo corroboram a hipótese de que os idosos com depressão exibem alterações regionalizadas em substância cinzenta (menor volume do giro reto e OFC bilateralmente) em relação aos idosos sem depressão. Além disso, os idosos que não remitiram apresentaram menor volume regionalizado seguidos por idosos que remitiram e por idosos sem depressão. Essa redução regionalizada da substância cinzenta, assim como a presença de déficit cognitivo no início do seguimento foram preditores da resposta ao tratamento farmacológico, o que apóia a hipótese de que algumas características clínicas e estruturais iniciais (RM) poderiam predizer a resposta ao tratamento da depressão no idoso.

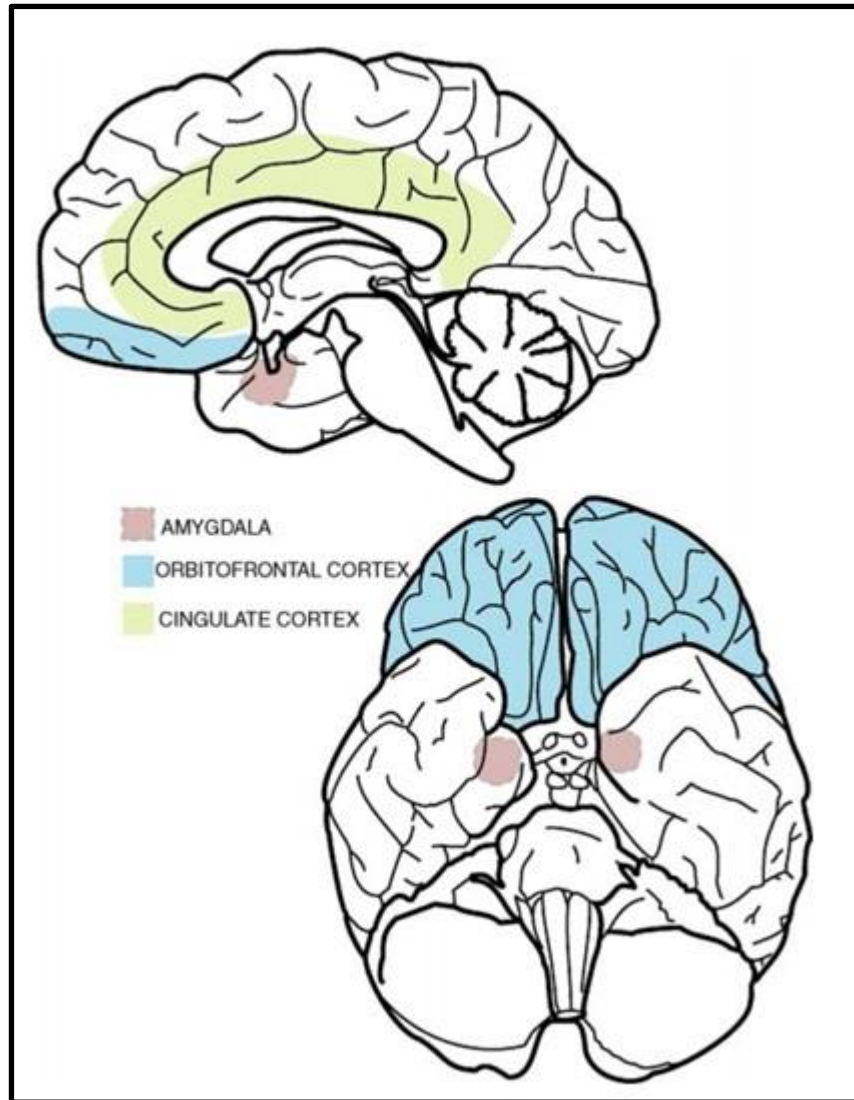
A seguir, cada resultado será discutido separadamente.

9.1.1.1 Redução volumétrica no grupo de pacientes em comparação com o grupo controle.

No presente estudo, o grupo de pacientes mostrou redução volumétrica significativa no giro reto e no OFC bilateralmente (Figura 5) em comparação com o grupo controle. Esse achado confirma a hipótese de que idosos com depressão têm alterações volumétricas regionalizadas de substância cinzenta em comparação com idosos sem depressão.

O OFC ocupa a superfície ventral da parte frontal do cérebro e é definido como a parte do córtex pré-frontal que recebe projeções do núcleo magnocelular medial do tálamo médio-dorsal (107). O OFC tem recebido relativamente pouca atenção em estudos do córtex pré-frontal e muitas de suas funções permanecem desconhecidas até o momento (107), estando entre as regiões menos compreendidas do cérebro humano. Contudo, estudos de neuroimagem, neuropatologia e técnicas de análise de lesão (108) têm apontado o envolvimento do OFC com a integração sensorial, representando o valor afetivo de reforços, com a tomada de decisão, com a expectativa e com a experiência hedônica (107). Portanto, a circuitaria orbital parece servir como substrato para integrar as informações viscerossensoriais com valores afetivos e parece estar envolvida no comportamento de orientação e regulação do humor (107). Sabe-se que o OFC recebe aferências das cinco modalidades sensoriais clássicas (olfativa, gustativa, visceral aferente, somático sensorial e visual) e também recebe informação sensorial visceral.

Além disso, o OFC tem conexões recíprocas e diretas com outras estruturas cerebrais, incluindo a amígdala, o cíngulo, a ínsula, o hipotálamo, o hipocampo, o núcleo estriado, substância cinzenta periaquedutal e córtex pré-frontal dorsolateral (107). Como integra informações sensoriais, viscerais e motoras para modular o comportamento através dos sistemas visceral e motor, foi sugerido que o OFC tenha um papel importante na rede envolvida com o processamento da emoção (107) (Figura 20). A tomada de decisão, o desempenho e o monitoramento de resultados exigem processamento complexo que depende de áreas corticais frontais e, em especial, das interações entre o OFC e o cíngulo anterior.



FONTE: Kringelbach, 2005 (107).

Figura 20- Ilustração das estruturas-chave envolvidas com a regulação da emoção no cérebro humano. A posição da amígdala, córtex orbitofrontal e córtex do cíngulo são mostradas em visão sagital (topo) e em visão ventral (inferior) do cérebro humano

O Manual Diagnóstico e Estatístico, DSM-IV-TR (81) e o DSM-5 (109) incluem alterações do apetite e alimentares, assim como alteração do padrão do sono e anedonia entre os critérios diagnósticos para o transtorno depressivo maior. Além disso, retardo psicomotor de movimento e alterações neuroendócrinas estão frequentemente associados. Sabe-se que o transtorno

depressivo não representa simples alterações patológicas do processamento emocional, e que um espectro de mudanças endócrinas, viscerais e somáticas pode estar associado. Isso não deveria ser surpreendente, já que há estreita associação entre o processamento emocional e controle do Sistema Nervoso Central sobre o estado interno do corpo (110). Na depressão maior idiopática primária (isto é, aquela que surge espontaneamente na ausência de outros antecedentes médicos ou psiquiátricos) exames de neuroimagem e neuropatológicos também identificaram alterações estruturais e funcionais do OFC (108). Do ponto de vista clínico, a depressão está muitas vezes presente em indivíduos com obesidade e alterações alimentares, sendo que com frequência há anedonia intensa.

Portanto, o achado do presente estudo (redução volumétrica do OFC no grupo de pacientes) é congruente com as características clínicas e neuropsicológicas do transtorno depressivo maior, que incluem muitos sintomas de disfunção do OFC. Além disso, a redução volumétrica do OFC no transtorno depressivo maior sugere que a disfunção do OFC tem um papel principal na fisiopatologia da depressão (108). Essa hipótese é apoiada por estudos de depressão maior secundários a doenças neurológicas com respeito aos efeitos na função do OFC. Indivíduos que desenvolvem depressão maior no contexto de doença cerebrovascular diferem dos controles com extensão semelhante de doença cerebrovascular por apresentarem lesões no OFC (108).

Previamente outros estudos (49, 111-113), já haviam observado redução volumétrica do OFC em idosos com depressão em relação aos controles e isso pode refletir modificações específicas do cérebro de idosos com depressão. É

possível que idosos sejam mais vulneráveis (por terem mais lesões cerebrovasculares, por exemplo) ou tenham mais chance de apresentar alteração volumétrica no OFC. Enquanto os volumes do cérebro inteiro e os volumes do lobo frontal inteiro geralmente não diferem entre deprimidos e controles, 10 reduções de volume de substância cinzenta e de espessura cortical foram encontradas mais especificamente no OFC póstero-lateral (BA 47, BA 11) (71).

Recentemente, uma meta-análise de estudos de neuroimagem em depressão no idoso confirmou descobertas anteriores sobre a ocorrência de atrofia de substância cinzenta (hipocampo, OFC, putamen e tálamo) em idosos com depressão (57).

Com relação ao hipocampo, a hipótese de que idosos com depressão apresentam mais alterações em comparação com os idosos sem depressão não foi confirmada no presente estudo. É possível que algumas características da amostra (tamanho, heterogeneidade quanto à idade de início da depressão, e depressão de gravidade leve a moderada) tenham influenciado esses resultados negativos. Achados em hipocampo serão discutidos no tópico gravidade dos sintomas depressivos e volume de substância cinzenta.

A redução regionalizada da substância cinzenta no OFC pode ser uma característica da depressão no idoso e um potencial biomarcador de episódios depressivos. Todavia, o presente estudo não esclarece a relação de causalidade entre depressão no idoso e redução volumétrica devido ao seu desenho transversal. Portanto, é possível que a redução de substância cinzenta ocorra antes do desenvolvimento da depressão (como um marcador de vulnerabilidade pré-existente). Por outro lado, também existe a possibilidade

de a depressão no idoso causar um efeito de redução volumétrica de substância cinzenta. Frodl et al. (2008) (114) conduziram um estudo prospectivo longitudinal de 3 anos com indivíduos com depressão (n=38; média de idade=46,1 anos; DP=11,3) e sem depressão (n=30; média de idade=43,6 anos; DP= 11,3). Comparados com os controles, os pacientes apresentaram significativamente mais declínio na densidade de substância cinzenta no hipocampo, no cíngulo anterior, na amígdala esquerda e no córtex pré-frontal dorsomedial direito. Pacientes que remitiram durante o período de 3 anos tinham menos redução volumétrica no hipocampo esquerdo, no cíngulo anterior esquerdo, no córtex pré-frontal dorsomedial esquerdo e no córtex pré-frontal dorsolateral bilateralmente, em comparação com pacientes que não remitiram. Os autores concluíram que como o volume de substância cinzenta diminui durante o curso da doença (provavelmente devido aos efeitos da depressão) e porque esse declínio tem consequências para a evolução clínica, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado com antidepressivos ou psicoterapia devem ser instituídos o mais cedo possível. Conclui-se, portanto, que estudos longitudinais com amostras de idosos com depressão são necessários para explorar a causalidade das alterações volumétricas estruturais e para esclarecer a fisiopatologia da depressão no idoso.

9.1.1.2 Redução volumétrica e uso de antidepressivos

O possível efeito neuroprotetor dos antidepressivos foi outro achado interessante do presente estudo. Como discutido no item anterior, ao comparar todos os pacientes (n=30) com o grupo controle, houve redução volumétrica

significativa no giro reto e OFC bilateralmente (Figura 5). Ao selecionar apenas os pacientes que não estavam em uso atual de antidepressivos (n=26), estes apresentaram redução volumétrica ainda maior no giro reto e no OFC bilateralmente em comparação com o grupo controle (Figura 6). Além disso, ao classificar a amostra de pacientes de acordo com relato de uso anterior de antidepressivos, os pacientes sem uso prévio de antidepressivos (n=18) apresentaram maior atrofia, seguida pelos pacientes com uso prévio de antidepressivos (n=12), em comparação com o grupo controle (Figura 7). Esses resultados estão em conformidade com um estudo anterior (115), no qual pacientes idosos com e sem uso prévio de antidepressivos foram comparados com controles para examinar os efeitos da exposição a antidepressivos sobre volumes regionais de substância cinzenta e foi observada redução volumétrica de substância cinzenta no OFC corrigido dos idosos deprimidos ($p < 0,01$). Além disso, idosos deprimidos com exposição prévia a antidepressivos apresentaram maior volume de OFC comparados com os idosos deprimidos virgens de tratamento. Porém, o volume do OFC dos indivíduos previamente expostos a antidepressivos era menor do que o dos controles ($p = 0,005$). Dessa forma, os resultados apresentados no presente estudo estão de acordo com alguns relatos sobre as qualidades neuroprotetoras dos antidepressivos (106, 115).

A redução do volume de substância cinzenta e a atrofia morfológica observadas em pacientes com depressão poderiam ser influenciadas por apoptose e alteração na regulação de processos neurotróficos. A possível reversibilidade desta desregulação com o uso de antidepressivos tem sido estudada (106). Há possibilidade de que a comunicação entre o hipocampo e o

córtex pré-frontal possa ser re-estabelecida, de forma a "repor" os processos cognitivos (106). Em um estudo longitudinal publicado recentemente (116), os pacientes tratados com ISRS mostraram uma região com aumento significativo no volume de substância cinzenta ao longo do tempo no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPF DL), que especificamente correlacionou-se com a diminuição nos níveis de depressão auto-relatados. Nenhuma alteração volumétrica estatisticamente significativa foi observada ao longo do tempo no grupo controle. Além disso, mudanças sutis no volume do hipocampo foram observadas durante o tratamento com antidepressivos (114). Os autores sugerem que as alterações possam ser o resultado de processos neuroplásticos (114). Dessa forma, os resultados apresentados no presente estudo reforçam os achados anteriores sobre o possível efeito neuroprotetor dos antidepressivos em pacientes idosos com depressão.

9.1.1.3 Redução volumétrica e remissão da depressão

Os achados do presente estudo confirmam a hipótese de que idosos com depressão e que não remitem com o tratamento farmacológico apresentam mais alterações regionalizadas em substância cinzenta (OFC) em comparação com os que remitem e com os idosos sem depressão. Além disso, os achados também confirmaram a hipótese de que características clínicas (pontuação inicial no MEEM) e alterações regionalizadas em substância cinzenta (OFC) poderiam prever pior resposta ao tratamento farmacológico da depressão no idoso.

Como relatado na seção de resultados, foi encontrada redução volumétrica significativa da substância cinzenta em dois agrupamentos de

voxels (Figura 9) no grupo remissão em comparação com o grupo controle. Um dos agrupamentos de voxels incluía o giro reto e o OFC superior lateral bilateralmente. O outro agrupamento de voxels incluía o pólo temporal médio direito.

Previamente, outro estudo (62) observou volumes menores no giro temporal médio direito entre outras áreas em pacientes idosos em remissão comparados aos controles (62). Há evidências de que o OFC receba projeções do córtex têmporo-parietal que contribuem para integrar as informações viscerosensoriais com sinais afetivos (117, 118). Abe et al. (2010) (119) compararam 21 pacientes adultos deprimidos e 42 indivíduos normais, pareados para sexo e idade. As áreas que mostraram redução significativa do volume de substância cinzenta nos pacientes depressivos incluíram o giro temporal superior direito, entre outras áreas. Além disso, outro estudo (120) comparou o grupo com depressão geriátrica com o grupo controle quanto a 24 regiões de interesse (ROIs). Após o controle para comparações múltiplas, os idosos com depressão apresentaram volumes significativamente menores do que os controles em 17 de 24 áreas, incluindo o OFC, o hipocampo, o giro para-hipocampal e o lobo temporal (incluindo o pólo temporal).

Estes resultados devem, no entanto, ser vistos com cautela. Três estudos anteriores não mostraram diferença no volume total do lobo temporal de pacientes com depressão em comparação com os controles (50, 121, 122). Outro estudo com idosos deprimidos (123) observou importantes reduções volumétricas no OFC bilateralmente nos pacientes deprimidos. No entanto, nas medidas de substância cinzenta corticais, houve aumento significativo de substância cinzenta no OFC, adjacente às reduções significativas na mesma

região. Os pacientes deprimidos também exibiram aumentos significativos de substância cinzenta no córtex parietal, assim como no córtex temporal esquerdo (123). É possível que a divergência dos achados seja devido a diferenças quanto às características clínicas da amostra, quanto ao uso atual e prévio de antidepressivos, assim como quanto à metodologia utilizada para análise. Isso aponta para a necessidade de uma investigação mais aprofundada do lobo temporal na depressão no idoso para esclarecimento do efeito da depressão sobre o lobo temporal e vice-versa.

Com relação à redução volumétrica de substância cinzenta em comparação com o grupo controle, o grupo não remissão mostrou redução ainda mais extensa que o grupo remissão no presente estudo (Figuras 9 e 10). Mais especificamente, em relação ao grupo controle, o grupo não remissão mostrou redução volumétrica em algumas sub-regiões do OFC (OFC superior lateral direito, OFC médio lateral bilateralmente e OFC medial bilateralmente) nas quais o grupo remissão não mostrou (Figura 10). Esses resultados sugerem que reduções regionalizadas de substância cinzenta podem prever a resposta ao tratamento. Corroborando este achado, Gunning et al. (2009) (24) encontraram uma associação entre menor volume do cíngulo anterior (rostral e dorsal) e pior resposta ao tratamento com escitalopram no grupo depressão de início tardio em comparação com o grupo controle.

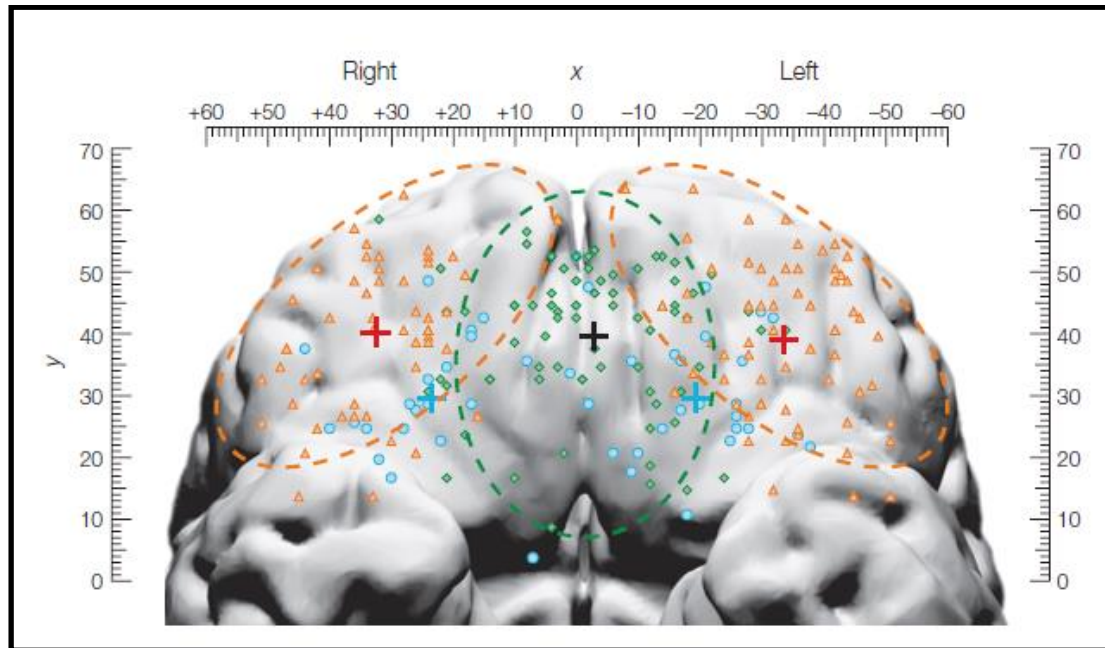
Na investigação de possíveis preditores da resposta ao tratamento da depressão, o volume de estruturas cerebrais envolvidas na regulação da emoção tem sido alvo de vários estudos. Os achados do presente estudo confirmaram a hipótese de que características clínicas iniciais e alterações regionalizadas em substância cinzenta poderiam prever pior resposta ao

tratamento farmacológico da depressão no idoso. A regressão logística mostrou que a pontuação inicial do MEEM e o volume inicial corrigido do OFC superior lateral esquerdo classificaram os pacientes com base no critério de remissão. Menor pontuação inicial no MEEM já havia sido descrita como preditor clínico de pior resposta ao tratamento da depressão em idosos na análise da amostra total do presente estudo (n=67, com e sem exames de RM) (39).

Com relação à regressão logística que incluiu as medidas volumétricas corrigidas iniciais, ao se considerar os valores médios das variáveis significativas (MEEM média= 24,9; OFC Superior Lateral Esquerdo corrigido média= 0,004252866), a probabilidade de remissão seria de 50%. Se aumentarmos uma unidade no MEEM, a probabilidade de remissão aumentaria em 12%. Por outro lado, se aumentarmos 8% (intervalo de confiança) o volume inicial do OFC Superior Lateral Esquerdo corrigido, a probabilidade de remissão aumentaria em 36%. Estes resultados sugerem que os pacientes idosos deprimidos com comprometimento cognitivo e com menor volume inicial do OFC Superior Lateral Esquerdo podem apresentar uma pior resposta ao tratamento farmacológico da depressão. É importante ressaltar que essas alterações regionais de substância cinzenta podem estar associadas ao declínio cognitivo e levar a piores desfechos (isto é, não remissão).

Uma revisão sobre estudos de neuroimagem e neuropsicologia do OFC (124) mostrou que as subregiões do OFC têm diferentes funções. Os dados de neuroimagem existentes mostram que a atividade no OFC medial está relacionada com o monitoramento, aprendizado e memória do valor de recompensa de reforços, enquanto que no OFC lateral, a atividade está

relacionada com a avaliação da punição, o que pode conduzir a uma mudança de comportamento (Figura 21). Para as regiões laterais do OFC é proposto um papel na inibição de resposta(124). O OFC certamente tem a conectividade para receber e integrar sinais sensoriais viscerais para influenciar o comportamento e, embora não esteja claro como esta informação é transmitida (125), é possível que esses sinais possuam um papel significativo na tomada de decisão e emoção (125). É importante notar que os reforços mais primários são sinalizados através de uma rota interoceptiva e é provável que isto seja essencial para a experiência hedônica (107). Essas propostas compartilham algumas semelhanças e conclusões, mas as funções exatas e os mecanismos das várias partes do OFC ainda precisam ser esclarecidos (107).

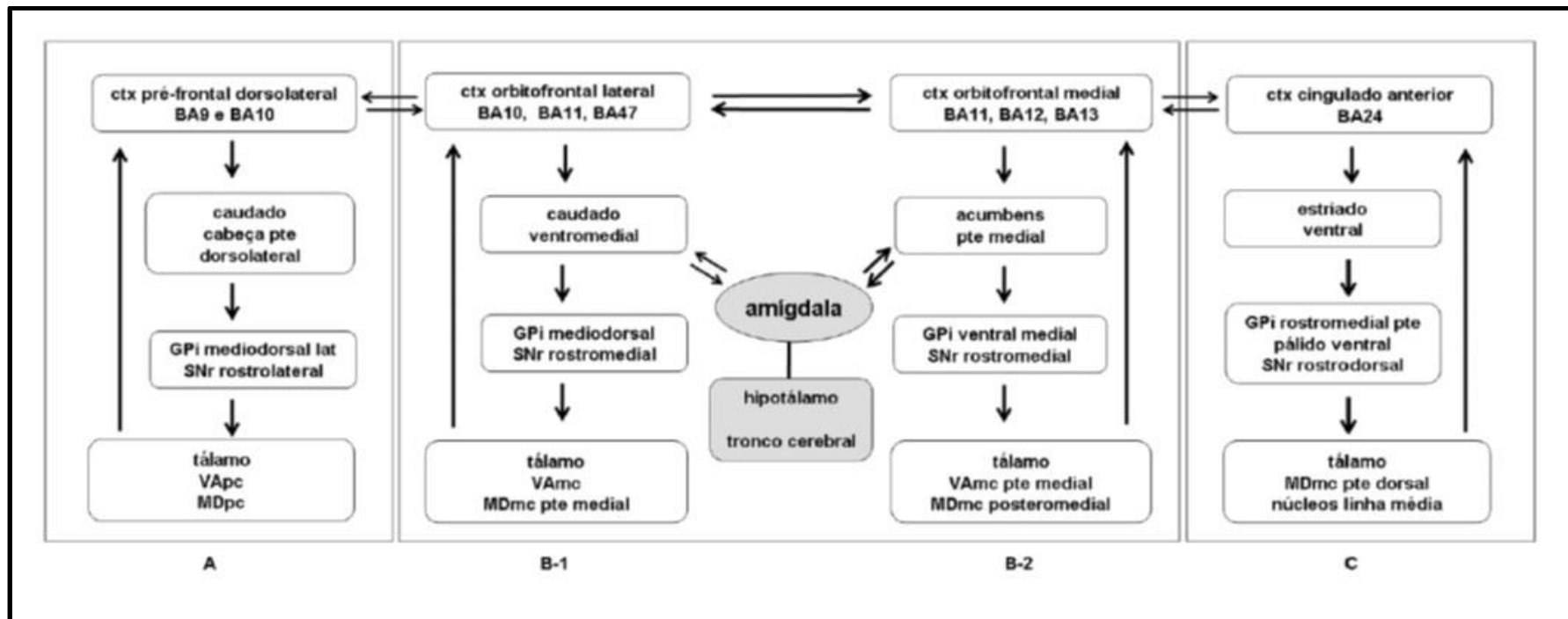


FONTE: Kringelbach, 2005 (107).

Figura 21- Divisão medial-lateral do córtex orbitofrontal humano. Os dois centros de massa dos agrupamentos de voxels de ativações que se relacionam com a representação do reforçador independente da motivação (círculos azuis) são marcados com cruzes azuis, e o centro de massa do conjunto de ativações que se relacionam com o monitoramento do valor de recompensa (diamantes verdes) é marcado com uma cruz preta. Da mesma forma, os dois centros de massa dos agrupamentos de voxels que se relacionam com punidores (triângulos laranja), que podem levar a mudanças de comportamento, são marcados com cruzes vermelhas

O circuito orbitofrontal é complexo e dividido em orbitofrontal medial e lateral. O circuito orbitofrontal medial envolve áreas orbitárias mediais (BA 11, BA 12 e BA 13) (Figura 22) e frontais mediais vizinhas que projetam para a parte medial do núcleo acumbens. Dessa estrutura, fibras se direcionam ao pálido ventral medial e daí para o núcleo médiodorsal do tálamo. O circuito se fecha com projeções para as áreas corticais de origem (126). Além disso, o circuito recebe aferências do córtex temporal superior e orbitofrontal, além de aferências sensoriais (olfatórias, gustativas, visuais, viscerais e somestésicos) que parecem envolvidas na integração sensorial e relacionadas à alimentação.

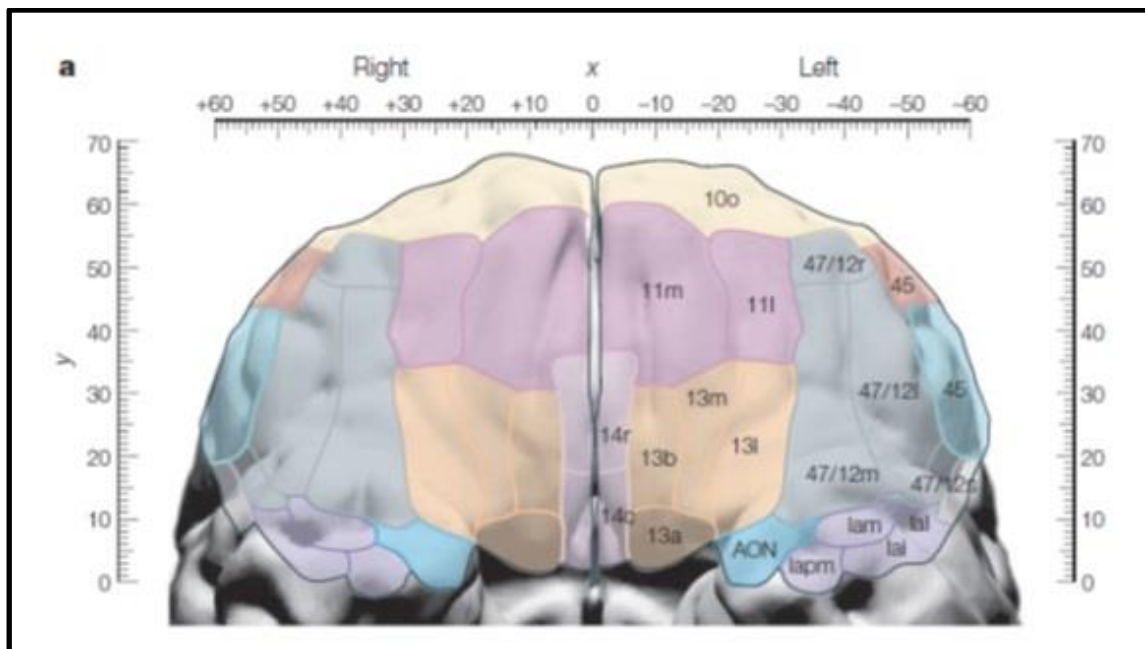
As conexões abertas eferentes se direcionam às áreas orbitofrontal e mediofrontal, além da região septal, hipotálamo e tronco cerebral(126). Os circuitos orbitofrontais têm conexões diretas e recíprocas com a amígdala, especialmente os da divisão medial. A amígdala é considerada uma estrutura muito importante no controle emocional, embora não faça parte dos circuitos fronto-subcorticais(126). A amígdala envia projeções ao hipotálamo e tronco cerebral, possibilitando a participação desses circuitos na modulação endócrina, autônoma e de respostas comportamentais (Figura.22). Dessa forma, os circuitos envolvidos na fisiopatologia da depressão são chamados de “circuitos límbicos” ou “circuitos límbico-cortico-estriado-pálido-talâmicos”. Como a amígdala e outras estruturas límbicas têm conexões mais proeminentes com o circuito medial, este parece ter função mais significativa nos transtornos de humor (126).



FONTE: Laks e Engelhardt, 2012 (126).

Figura 22- Circuito orbitofrontal lateral (B-1) e medial (B-2). GPi= globo pálido interno, SNr= substância negra reticulada, VA= núcleo ventral anterior, MD= núcleo mediodorsal, pc= parvicelular, mc=magnocelular

O circuito orbitofrontal lateral se origina em áreas orbitárias (BA10, 11 e 47) (Figura 23) e envia fibras para o caudado (parte ventromedial). Dessa estrutura saem projeções para globo pálido interno (porção mediodorsal) e substância negra reticulada (porção rostromedial), de onde partem fibras para o tálamo (núcleo ventral anterior e núcleo mediodorsal)(126). Projeções do tálamo para o córtex de origem completam o circuito (Fig. 23).



FONTE: Kringelbach, 2005 (107).

Figura 23- Mapa humano da citoarquitetura do córtex orbitofrontal processados na superfície orbital em espaço normalizado (com base no modelo fornecido pelo Instituto Neurológico de Montreal- MNI). AON, núcleo olfativo anterior

Previamente, Hsieh et al. (2002) (22) observaram que menores volumes hipocampais estavam relacionados com pior resposta a AD, enquanto Janssen et al. (2007) (61) não encontraram diferenças estruturais entre os indivíduos

que remitiram e não remitiram na depressão de início tardio. Essa divergência de resultados pode ser devido às diferenças metodológicas, tais como o tamanho da amostra e às diferenças nas características da população estudada. Outro estudo de neuroimagem com RM estrutural (114) observou que os pacientes que não remitiram mostraram uma redução volumétrica significativa do hipocampo esquerdo e direito em comparação com os pacientes que remitiram, tanto no início do estudo, como após 1 ano de seguimento. Os autores mantiveram o acompanhamento longitudinal e observaram que os pacientes com menores volumes de hipocampo e com episódios depressivos prévios tiveram piores desfechos clínicos do que os pacientes com maiores volumes hipocampais. Os autores concluíram que ter volume relativamente pequeno do hipocampo é um fator de vulnerabilidade para pior resposta ao tratamento em pacientes com depressão maior. Recentemente, outro estudo observou que o volume do hipocampo e a espessura do pólo frontal diferiram entre os pacientes idosos que remitiram e os que não remitiram (127).

Com relação ao hipocampo, a hipótese de que idosos com depressão e que não remitem apresentam mais alterações em comparação com os idosos que remitem e os idosos sem depressão não foi confirmada no presente estudo. Além disso, os achados também não confirmaram a hipótese de que alterações em hipocampo podem predizer pior resposta ao tratamento farmacológico da depressão no idoso. É possível que determinadas características da amostra (tamanho reduzido, heterogeneidade quanto à idade de início da depressão, gravidade leve a moderada de depressão) tenham influenciado nesses resultados negativos.

Portanto, os achados do presente estudo evidenciam a importância do córtex orbitofrontal na fisiopatologia da depressão, bem como na resposta ao tratamento com antidepressivos. Sabe-se que o OFC está envolvido com a integração sensorial, representando o valor afetivo de reforços, na tomada de decisão e na expectativa- os quais estão frequentemente alterados em indivíduos com depressão. Além disso, os achados evidenciam a importância de se avaliar a cognição dos pacientes com depressão geriátrica devido ao seu papel como preditor da resposta ao tratamento com AD. Para esclarecer a relação causal entre as alterações cerebrais e a depressão geriátrica, estudos de neuroimagem longitudinais se fazem necessários.

9.1.1.4 Gravidade dos sintomas depressivos e redução volumétrica

Outro achado interessante observado no presente estudo foi a correlação negativa significativa entre a pontuação inicial da escala MADRS e o volume do hipocampo direito, ao ser utilizada a ferramenta SVC nas regiões *a priori* no grupo de idosos com depressão (Figura 11). Portanto, no presente estudo, quanto maior a gravidade dos sintomas depressivos, menor o volume do hipocampo direito. De forma semelhante, um estudo longitudinal de adultos deprimidos e controles saudáveis (128) observou que as pontuações da escala HAM-D se correlacionavam negativamente com a densidade de substância cinzenta do hipocampo direito.

Todavia, é importante ressaltar que nem sempre os sintomas depressivos estiveram associados com o volume hipocampal (113). Dotson et al.(2009) (113) acompanharam longitudinalmente por até 9 anos 110 indivíduos com 56 anos ou mais e com sintomas depressivos subclínicos. As médias das

pontuações de sintomas depressivos foram relacionadas com redução volumétrica no lobo temporal esquerdo ao longo do tempo. Porém, os sintomas depressivos subclínicos não foram associados com o volume hipocampal especificamente.

De acordo com o presente estudo, a gravidade da depressão parece estar associada a atrofia hipocampal. Esse achado reforça a hipótese do efeito do cortisol sobre o volume do hipocampo (129). A hipótese da hipercortisolemia durante a depressão tem sido estudada e pode ser importante para o melhor entendimento da fisiopatologia da depressão (130). Estudos em animais e humanos, envolvendo administração exógena de esteroides, e condições como a síndrome de Cushing, que aumentam os níveis endógenos de cortisol (131, 132), têm evidenciado uma relação entre o aumento dos níveis de cortisol e alteração neuropsicológica, especialmente déficit de memória. Tanto os receptores de glicocorticóides quanto de mineralocorticóides estão presentes em altas concentrações no hipocampo e córtex frontal, e níveis elevados de cortisol por tempo prolongado podem produzir alteração no funcionamento neuronal, com diminuição da captação de glicose, redução da arborização dendrítica, e, finalmente, morte neuronal e perda celular no hipocampo de animais (130). Em geral, as reduções de volume em pacientes com depressão parecem ser causadas por densidades reduzidas de neurônios e células gliais nas regiões afetadas (133).

Tem sido proposto que níveis elevados de cortisol durante a depressão poderiam estar associados a déficits cognitivos, especialmente em funções relacionadas a estruturas do lobo temporal. A hipercortisolemia persistente poderia causar dano hipocampal, explicando porque os déficits persistem em

sujeitos deprimidos, mesmo quando os sintomas depressivos não estão mais presentes (130). Idosos estariam particularmente mais susceptíveis a esse processo, já que a hipercortisolemia na depressão é mais comum com o avançar da idade (122) e o hipocampo de idosos parece ser especialmente vulnerável (129).

Além disso, para melhor avaliar o efeito da gravidade da depressão, os pacientes do presente estudo foram divididos em dois grupos de acordo com sua pontuação inicial na escala MADRS (depressão leve= pontuação < 23, depressão moderada a grave= pontuação > 22;). Ambos os grupos mostraram uma redução significativa no OFC bilateralmente em relação ao grupo controle. Porém, o grupo depressão moderada a grave teve uma redução mais extensa, seguido pelo grupo depressão leve (Figuras 8, 9 e 10). Esse achado está de acordo com a literatura: um estudo de neuroimagem, que utilizou morfometria baseada no voxel (VBM) (134) observou uma correlação negativa da escala de Depressão Geriátrica (GDS) com volume de substância cinzenta localizada em OFC medial bilateral (giro reto bilateralmente).

Outro estudo de neuroimagem com RM estrutural em idosos com depressão de início tardio, depressão menor e controles (48) observou assimetria (estruturas à direita eram maiores que as à esquerda) em todos os grupos. Porém, nos lobos frontais, a assimetria diferiu significativamente nos três grupos ($p= 0,02$), sendo mais pronunciada no grupo controle e diminuiu significativamente nos grupos de depressão menor e maior. Houve uma diferença significativa ($p= 0,005$) na magnitude da assimetria frontal entre os grupos, com a assimetria frontal diminuindo com o aumento da gravidade da depressão. Assimetrias hemisféricas e temporal foram comparáveis em todos

os três grupos. Estes dados sugerem que a atenuação da assimetria volumétrica "normal" nas regiões frontal está associada à gravidade da depressão e pode proporcionar uma base estrutural para alterações da depressão de início tardio (135). Da mesma forma, segundo Drevets (2007) (108), a gravidade da depressão se correlaciona inversamente com a atividade fisiológica nas subregiões medial e lateral posterior do OFC, consistente com a evidência de que a disfunção do OFC, associado com lesões cerebrovasculares aumentam a vulnerabilidade para o desenvolvimento da depressão maior (108).

Visto que na comparação entre os grupos depressão moderada a grave e depressão leve, o grupo depressão moderada a grave apresentou menor volume hipocampal bilateralmente, foram investigadas possíveis diferenças quanto à idade, sexo, escolaridade ou número de episódios depressivos prévios entre os dois grupos. Porém, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos depressão leve e moderada a grave.

Portanto, os dados do presente estudo sugerem que a maior gravidade dos sintomas depressivos está relacionada ao menor volume hipocampal bilateralmente. Esses resultados sugerem que a maior atrofia destas regiões específicas pode ser um marcador da gravidade da depressão. É possível que a hipercortisolemia esteja associada à maior gravidade da depressão, causando a redução de volume hipocampal. Estudos longitudinais controlados com dosagem do cortisol e neuroimagem estrutural poderão confirmar essa hipótese.

9.1.1.5 Idade de início da depressão e redução volumétrica

Com relação à classificação da depressão de acordo com a idade de início, o grupo DIP apresentou redução volumétrica significativa no giro reto bilateralmente e no OFC superior lateral esquerdo em comparação com o grupo controle. Por sua vez, o grupo DIT mostrou redução volumétrica ainda mais extensa no giro reto, no OFC superior lateral, no OFC médio lateral e no OFC medial bilateralmente em comparação com o grupo controle. Em concordância com esses achados, outro estudo de neuroimagem (136) testou duas hipóteses: estresse-tóxico e pródromo de demência. A hipótese de estresse-tóxico prediz que menores volumes de regiões cerebrais específicas estão correlacionadas com idade mais precoce de início e duração mais longa de doença (137). A hipótese do pródromo demencial prediz que redução volumétrica se correlaciona com idade mais tardia de início ou duração mais curta de doença, refletindo um substrato vascular ou um processo neurodegenerativo (138). Andreescu et al. (2008) (136) observaram que os indivíduos com DIT tinham menores volumes de substância branca do que os não deprimidos. Menor duração da doença e idade de início mais tardio foram correlacionados com volumes menores de hipocampo e de lobo parietal inferior. Além disso, a idade de início mais tardia também foi correlacionada com volumes menores de quatro áreas frontais (frontal superior, frontal orbital, frontal médio e frontal medial superior), três áreas temporais (pólo temporal, temporal médio e temporal inferior), além de cíngulo e putâmen com volumes menores, que foram correlacionados com uma idade mais avançada no início. Os autores concluíram que estes resultados suportam um modelo prodrômico

de demência mais fortemente do que um modelo de estresse-tóxico, naquela amostra de indivíduos. No entanto, os autores pontuaram que continua a ser provável que ambos os processos, bem como outros fatores contribuam para a heterogeneidade das variações volumétricas cerebrais na depressão maior no idoso.

Recentemente, outro estudo (139) observou que, ao contrário da hipótese da cascata de glicocorticóides, os participantes com DIP apresentaram redução volumétrica do hipocampo direito a um ritmo mais lento do que os participantes com DIT. Além disso, DIT foi associada a alterações neurológicas e cognitivas mais graves. Essas diferenças são relevantes para a compreensão do comprometimento cognitivo na depressão geriátrica (139). Segundo Andreescu et al. (2008) (136), os indivíduos que desenvolvem depressão “de novo” em idade mais avançada parecem ser mais propensos a ter um substrato do processo, ou vascular ou degenerativo ou ambos, que pode desencadear o aparecimento da depressão através da interrupção de uma ou várias vias no circuito límbico-cortical-estriatal-palidal-talâmico. No entanto, a despeito desses achados, um estudo recente multimodal (140) não encontrou diferenças volumétricas de SC entre idosos com DIT e controles (140). É importante ressaltar, todavia, que os resultados negativos desse estudo (140) podem ter sido influenciados pela intensidade leve dos sintomas depressivos apresentados pelos pacientes do estudo: baixa pontuação na escala HAM-D- 27 participantes tinham escore de HAM-D indicativos de remissão ($HAM-D \leq 7$), 8 tinham escores indicativos de depressão leve ($HAM-D = 8-13$) e 1 tinha escore indicativo de depressão moderada ($HAM-D = 18$). Além disso, o fato de que a maioria dos participantes estava em uso de

antidepressivos (apenas 2 pacientes não faziam uso de antidepressivos) na época da aquisição da RM também deve ser levado em consideração devido ao potencial efeito neurotrófico dos antidepressivos. Uma meta-análise recente (141) mostrou que a depressão é um fator de risco para a incidência de demência (incluindo DA, DV e qualquer demência) e transtorno cognitivo leve.

Por fim, no presente estudo, ao comparar os grupos DIP e DIT entre si, foi observada uma redução significativa no OFC direito no grupo DIT. Isto sugere que existe uma fisiopatologia específica para o grupo DIT. Na DIT, a depressão pode ser parte de um processo neurodegenerativo, em que possivelmente lesões cerebrovasculares no OFC podem contribuir para a fisiopatologia. Estudos de neuroimagem longitudinais que acessem lesões cerebrovasculares no OFC são necessários para elucidar essa questão.

Pontos Fortes- Substância Cinzenta

Este estudo transversal e prospectivo analisou pacientes idosos com depressão. A amostra foi composta por pacientes com sintomas leves a moderados de depressão e sem sintomas psicóticos – o que representa a maior parte dos pacientes com depressão na comunidade. A maioria destes pacientes não estava em uso de antidepressivos no momento do exame de RM, o que evita parcialmente os efeitos confundidores (neurogênicos) dos antidepressivos sobre o cérebro. Pacientes e controles apresentaram, em geral, poucas comorbidades clínicas e de baixa gravidade. A baixa escolaridade apresentada na amostra é representativa dos idosos dos países em desenvolvimento.

Limitações- Substância Cinzenta

O desenho transversal do presente estudo impossibilita o conhecimento da direção da causalidade entre depressão e redução volumétrica cerebral.

Todavia, os exames de RM foram repetidos após cerca de 1 ano do acompanhamento médico e a análise posterior desses exames poderá esclarecer muitas hipóteses levantadas no presente estudo.

Os resultados devem ser interpretados com cuidado devido ao tamanho relativamente pequeno da amostra, o que limita o poder estatístico. Além disso, os resultados não podem ser generalizados para pacientes com depressão mais grave, com sintomas psicóticos ou para pacientes hospitalizados. A estimativa quanto à idade início do transtorno depressivo, bem como a duração do atual episódio relatados pelos pacientes podem ter sido susceptíveis ao viés de memória. Além disso, a influência de outros fatores como genéticos, história de abuso (físico e psicológico) ou eventos estressantes no início da vida não pôde ser avaliada.

Conclusões- Substância Cinzenta

Pacientes idosos com depressão maior apresentaram redução volumétrica no córtex orbitofrontal bilateralmente, o que parece ser uma característica da depressão geriátrica e um potencial biomarcador dessa condição. O uso de antidepressivos, além de proteger contra perda de substância cinzenta em pacientes com depressão, parece estar associado a um efeito neurotrófico. Pacientes idosos com depressão, déficit cognitivo e

menores volumes do OFC (OFC superior lateral esquerdo) podem ter pior desfecho do tratamento da depressão.

9.2.2 Substância Branca

Em relação à substância branca, com exceção de duas comparações (grupo DIT com grupo controle e grupo sem uso prévio de antidepressivos com grupo controle), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa de volume de substância branca ao serem realizadas as comparações descritas previamente para substância cinzenta. Portanto, a hipótese de que idosos com depressão apresentam alterações regionalizadas em substância branca em comparação com os idosos sem depressão não foi confirmada no presente estudo. Além disso, a hipótese de que idosos com depressão e que não remitem apresentam mais alterações regionalizadas em substância branca em comparação com os idosos que remitem e com os idosos sem depressão não foi confirmada. Por fim, a hipótese de que alterações regionalizadas em substância branca podem predizer pior resposta ao tratamento farmacológico da depressão em idosos também não foi confirmada.

Por outro lado, os achados negativos em relação à substância branca são congruentes com muitos estudos anteriores (61, 134, 142). Por exemplo, Egger et al.(2008) (134) objetivaram examinar se havia diferença regional de volume de substância cinzenta e branca entre 14 idosos com depressão e 20 controles através de um estudo de RM com VBM. Foi observada diminuição significativa de volume no hipocampo rostral direito, na amígdala direita e no

OFC medial bilateralmente. Todavia, não foram encontradas diferenças em volume de substância branca entre pacientes com depressão e controles. Os autores concluíram que os achados foram consistentes com a hipótese de que a depressão no idoso está associada com alteração em substância cinzenta.

De forma similar, Janssen et al. (2007) (61) não encontraram diferenças de volume de substância cinzenta, substância branca, ou hiperintensidades de substância branca em medidas de imagens de ressonância magnética e sua relação com a resposta a um ensaio controlado de 12 semanas de monoterapia com um antidepressivo. Além disso, medidas de desfecho foram avaliadas após um ano. Novamente não foram encontradas diferenças de volumes em substância cinzenta, substância branca, ou hiperintensidades de substância branca após 12 semanas de tratamento e após um ano, entre o grupo que respondeu e o que não respondeu ao tratamento. Os autores concluíram que medidas de estruturas cerebrais associadas com depressão no idoso podem não estar relacionadas à resposta ao tratamento a curto prazo. Porém, é importante ressaltar que algumas questões metodológicas podem ter contribuído para esses resultados: os exames de RM foram feitos depois do início do tratamento, com um período médio de 32 semanas entre a data de início e uma observação follow-up ano. Isso pode ter permitido o efeito neurotrófico dos antidepressivos e ter causado um efeito de confusão nos resultados. Além disso, os critérios de resposta e ausência de resposta (resposta foi definida como uma redução de pelo menos 50% da pontuação na MADRS ou uma pontuação final de 10 ou menos na MADRS; ausência de resposta foi definida como uma redução inferior a 50% da pontuação na MADRS ou de abandono devido à resposta insuficiente) utilizados podem não

ter refletido a melhora clínica dos pacientes e, conseqüentemente, não terem sido adequados à classificação dos mesmos. É possível que o tamanho da amostra tenha sido a principal limitação do estudo citado (61) e também do presente estudo, contribuindo para os achados terem sido negativos em relação à substância branca. A gravidade leve a moderada de depressão e a heterogeneidade da amostra em relação à idade de início da depressão também podem ter contribuído para os resultados negativos observados no presente estudo.

Os resultados encontrados em substância branca serão discutidos separadamente a seguir.

9.2.3 Redução volumétrica e uso de antidepressivos

Os grupos sem uso prévio de antidepressivos, com uso prévio de antidepressivos e o grupo controle foram comparados entre si. Apenas a comparação do grupo sem uso prévio de antidepressivos com o grupo controle apresentou diferença volumétrica estatisticamente significativa, com redução de volume no giro frontal superior direito no grupo sem uso prévio de antidepressivos. Além disso, é importante destacar que na mesma comparação quanto à substância cinzenta, o giro frontal superior direito também apresentou redução volumétrica no grupo sem uso prévio de antidepressivos. Esse achado pode representar o possível efeito neurotrófico dos antidepressivos sobre o volume de substância cinzenta e branca (143).

Achados de redução volumétrica no giro frontal já haviam sido descritos em idosos com depressão. Previamente, resultados similares foram

encontrados. Bell-McGinty et al. (2002) (58) compararam volumes cerebrais regionais de 30 idosos deprimidos com os de 47 idosos sem depressão usando morfometria baseada em voxel (*Statistical Parametric Mapping 2*). Os pacientes deprimidos apresentaram menor volume de substância cinzenta (giro frontal médio bilateral e hipocampo direito) e menor volume de substância branca no giro frontal médio direito e no cíngulo anterior esquerdo (58).

Recentemente outro estudo (143) investigou alterações de volume em substância branca em pacientes com depressão maior e os efeitos do tratamento com antidepressivos e no volume de substância branca. Antes do tratamento, os pacientes (n=32) mostraram redução volumétrica no lobo posterior esquerdo do cerebelo e no lóbulo parietal inferior esquerdo e aumento de volume no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo e putamen esquerdo em comparação com o grupo controle (n=34). Após o uso de antidepressivos, apenas 17 pacientes repetiram a RM, sendo que todos haviam remitido. Dessa vez, as diferenças de volume em relação ao grupo controle não apresentaram significância estatística. Essas alterações podem, de certa forma, refletir as anormalidades funcionais observadas nessas regiões em pacientes deprimidos (144, 145). Os autores concluíram que as alterações no volume de substância branca nos pacientes deprimidos podem interromper circuitos neurais envolvidos na regulação emocional e função cognitiva e podem contribuir para a fisiopatologia da depressão e que o tratamento com antidepressivos pode normalizar o volume de substância branca em pacientes que alcançam remissão. Com isso, os autores sugerem que uma medida da estrutura do cérebro utilizando a RM poderia atuar como um potencial biomarcador no tratamento da depressão.

Recentemente uma revisão sobre alterações em substância branca na depressão maior (146) observou que em estudos em difusão (DTI), regiões cerebrais corticais e subcorticais (incluindo o giro frontal) mostraram menor FA (fração de anisotropia).

Portanto, no presente estudo, o achado de menor volume de substância branca no giro frontal superior direito no grupo sem uso prévio de antidepressivos, poderia representar a desconexão de circuitos neurais envolvidos com a regulação emocional e a cognição. Além disso, o fato de o grupo com uso prévio de antidepressivos não apresentar diferença volumétrica significativa em relação ao grupo controle pode representar um possível efeito neurotrófico dos antidepressivos na depressão maior.

9.2.4 Aumento volumétrico e idade de início da depressão

No presente estudo, foi observada diferença volumétrica significativa de substância branca apenas ao comparar o grupo depressão DIT com o grupo controle, sendo observado maior volume do lobo posterior do cerebelo à esquerda no grupo DIT.

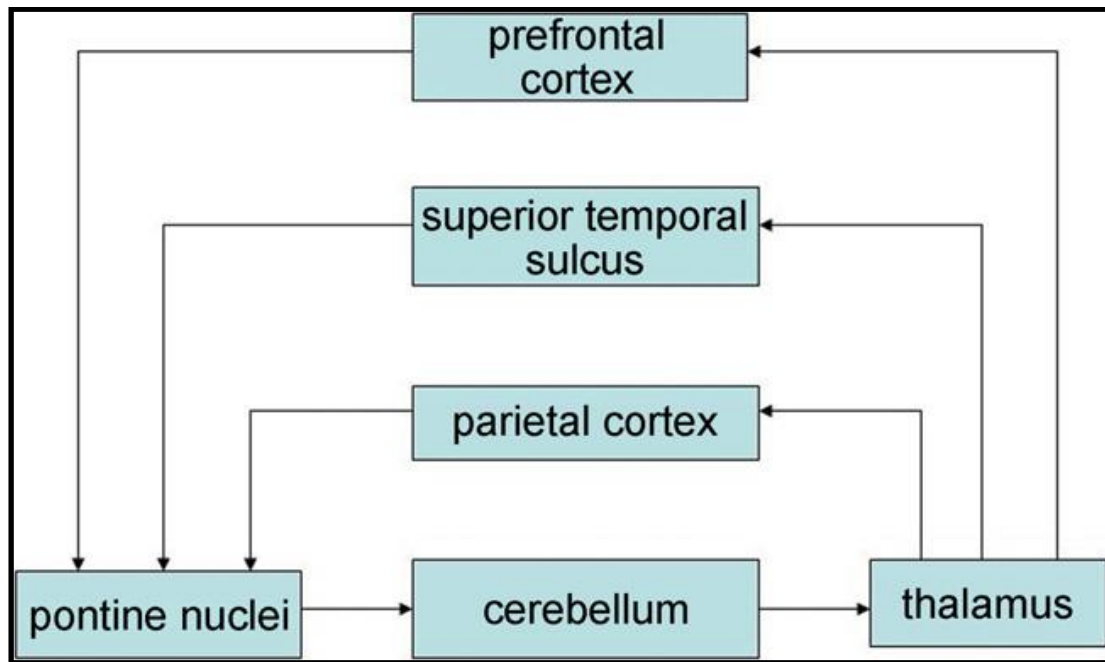
Alterações de volume em substância branca no cerebelo não são comumente relatadas na depressão maior. Como apresentado no item anterior, um recente estudo (143) observou volumes menores de substância branca em determinadas regiões, incluindo o lobo posterior do cerebelo à esquerda nos pacientes deprimidos. Além disso, no grupo de pacientes que alcançou remissão, as diferenças no volume da substância branca não foram estatisticamente significantes em relação ao grupo controle no segundo exame

de RM (143). Os autores especularam que o menor volume da substância branca no lobo posterior do cerebelo poderia contribuir para anormalidades funcionais, tais como déficits cognitivos que são observados na depressão. No entanto, é importante ressaltar que a amostra de Zeng et al. (2012) foi composta por pacientes jovens (média de idade dos pacientes= 33,09 anos; média de idade dos controles= 34,75 anos; $p= 0,709$) e com escolaridade alta (média de idade dos pacientes= 11,13 anos; média de idade dos controles= 11,06 anos; $p= 0,666$), o que não permite a generalização dos achados para populações de pacientes idosos.

Costumava-se associar ao cerebelo apenas o controle motor, mas ultimamente estudos têm mostrado o envolvimento do cerebelo em funções cognitivas como a atenção e respostas de medo e prazer (147).

Atualmente, sabe-se que o lobo posterior do cerebelo está associado a funções de ordem superior, incluindo controle executivo e memória episódica, podendo contribuir para a rede de controle cognitivo (148-150). Além disso, a redução da densidade de substância cinzenta foi observada no cerebelo em estudos anteriores (151, 152).

Estudos neuroanatômicos demonstraram forte conectividade fronto-cerebelar, consistindo de redes córtico-cerebelares fechadas em que a parte lateral (dorsal) do córtex pré-frontal se conecta ao cerebelo através núcleos da ponte enquanto o cerebelo envia projeções de volta para o córtex pré-frontal através do núcleo denteado e do tálamo (147, 153); (Figura 24).



Fonte: Baillieux, 2008 (154).

Figura 24- Conexões entre o cerebelo e o neocórtex

É importante destacar que no presente estudo não foi encontrada diferença volumétrica ao comparar o grupo DIP com o grupo controle, nem entre o grupo DIP e o grupo DIT. Além disso, ao comparar a intensidade dos sintomas depressivos entre o grupo DIT e DIP, o grupo DIP (média= 29,22; DP=8,212) apresentou maior pontuação ($p=0,028$) em relação ao grupo DIT (média= 21,9; DP=7,835) – o que, portanto, não explica o achado. É possível que o aumento de volume cerebelar à esquerda ocorra na DIT de forma a compensar uma menor ativação cerebelar, que ocorre na vigência da depressão maior conforme relatado por estudos de RM funcional (143, 155-158).

Quando o volume total das hiperintensidades em substância branca é usado como co-variável no mapa de comparação entre DIT e o grupo controle, não foi observada diferença volumétrica estatisticamente significativa entre os grupos.

Embora a base biológica do aumento do volume de substância branca no cerebelo permaneça incerta, os achados sugerem que o volume total das HSB no cérebro poderia estar associado ao volume cerebelar de alguma forma. Sabe-se que o lobo posterior do cerebelo poderia contribuir para a rede de controle cognitivo (148, 150). Uma recente meta-análise demonstrou redução da atividade do lobo posterior frente a emoção positiva em pacientes deprimidos comparados com controles saudáveis (159).

Uma possível explicação para o resultado encontrado no presente estudo pode ser que o volume cerebral de hiperintensidades em substância branca interrompa o circuito que conecta o córtex pré-frontal com o cerebelo na DIT e que essa interrupção seja acompanhada por um mecanismo compensatório cerebelar com conseqüente aumento volumétrico de substância branca.

Por outro lado, é possível que o aumento de volume cerebelar em substância branca seja devido ao maior volume das hiperintensidades no cerebelo. Todavia, o método utilizado não permite acessar o volume total das hiperintensidades numa região específica, não sendo possível esclarecer essa questão.

Portanto, as alterações cerebelares podem estar associadas com prejuízo emocional e cognitivo na depressão maior e especialmente na depressão de início tardio, podendo, inclusive, ter um papel importante nos modelos fisiopatológicos da depressão. O estudo específico do cerebelo foi negligenciado até recentemente, já que eram atribuídas apenas as funções de

equilíbrio e controle motor a essa região do cérebro. Dessa forma, costumava-se excluir o cerebelo como parte da rotina do *skullstrip*. Muitas perguntas sobre o papel do cerebelo permanecem sem resposta até o momento. Os resultados dos estudos neuroanatômicos, neuroimagem e clínicos devem ser combinados para tentar entender os mistérios desta impressionante estrutura na parte inferior do cérebro (154).

É possível que alterações do volume cerebelar em substância branca representem mecanismos compensatórios na DIT, todavia para o esclarecimento dessa hipótese, estudos longitudinais com neuroimagem e amostras maiores e que avaliem o papel das hiperintensidades regionalizadas em substância branca se fazem necessários.

Pontos Fortes- Substância Branca

A presente amostra é caracterizada por poucas comorbidades clínicas, sendo representativa da população geriátrica com depressão maior no “mundo real”. Por outro lado, essa mesma característica pode ser descrita como uma limitação do presente estudo, já que pode explicar os achados negativos.

Limitações- Substância Branca

O tamanho da amostra pode ter influenciado os resultados. Além disso, o baixo nível de escolaridade da amostra e a gravidade leve a moderada da depressão restringem as conclusões a esta população específica.

Outra possibilidade para os achados negativos em substância branca relaciona-se com o método. Técnicas avançadas de neuroimagem como imagem por tensor de difusão (DTI), a qual é superior no acesso à integridade da substância branca e na detecção de sítios onde as hiperintensidades podem predispor ao desenvolvimento da depressão (146, 160), poderão esclarecer a relação entre o volume e a integridade de substância branca, as hiperintensidades em substância branca e a depressão no idoso.

Conclusões-Substância Branca

O achado de menor volume de substância branca no giro frontal superior direito no grupo sem uso prévio de antidepressivos em comparação com o grupo controle poderia representar a desconexão de circuitos neurais envolvidos com a regulação emocional e a cognição. Além disso, o fato de o grupo com uso prévio de antidepressivos não apresentar diferença volumétrica significativa em relação ao grupo controle pode representar um possível efeito neurotrófico dos antidepressivos em substância branca. É possível que alterações do volume cerebelar em substância branca representem mecanismos compensatórios na DTI, todavia para o esclarecimento dessa hipótese, são necessários estudos de neuroimagem com seguimento dos pacientes, que avaliem o papel das hiperintensidades regionalizadas.

9.2 Discussão- EMS

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa de volume total das hiperintensidades em substância branca (HSB) nas diferentes comparações entre grupos, o que não confirma as hipóteses: i. de que idosos com depressão têm maior volume das HSB em relação a idosos sem depressão; ii. de que idosos com depressão e que não remitem apresentam maior volume das HSB em relação aos demais grupos. Além disso, a hipótese de que o volume total das HSB seria preditor de resposta ao tratamento farmacológico também não foi corroborada, já que não houve achado significativo na regressão logística com a amostra que foi segmentada pelo EMS.

É importante ressaltar que no presente estudo foi realizada a quantificação total das HSB cerebrais e foram apresentadas análises estatísticas com esses dados. Uma possível explicação para os achados negativos relaciona-se ao fato de ter sido analisado o volume total das HSB do cérebro inteiro e não de uma região específica, já que as diferenças das HSB entre populações de idosos com depressão e controles ocorre principalmente no lobo frontal (161). Dessa forma, é possível que a quantificação do volume total das HSB de determinadas regiões cerebrais (por exemplo, do lobo frontal ou do lobo temporal) seja mais interessante do que a quantificação total das HSB cerebral.

De forma semelhante, Weber et al. (2010) (55) compararam 38 idosos com depressão (DSM-IV) com 62 controles e não encontraram diferenças quanto às hiperintensidades de substância branca em regiões límbicas. Dalby

et al. (2010) (162) avaliaram 22 pacientes deprimidos segundo o DSM-IV (média de idade= 57,4±4,6) e 22 controles e não encontraram diferença de volume, número ou localização de lesões em substância branca no grupo de pacientes em comparação com o grupo controle.

Um recente estudo de revisão (146) sobre alterações de substância branca na depressão observou que dois estudos de RM estrutural avaliaram as HSB periventricular, subcortical ou profunda e não encontraram diferenças significativas na gravidade da lesão (163) e no número de lesões (79) entre os sujeitos com depressão maior e o grupo controle, em contraste com estudos anteriores (79, 164) que relataram maior número e gravidade das HSB. As HSB periventriculares e profundas foram associadas a menor fluxo sanguíneo cerebral regional em tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT) (165). O encontro da diminuição da fração de anisotropia (FA) em regiões do cérebro sugerem diversas interrupções da integridade de substância branca e dos circuitos córtico-subcortical (166-169).

Do ponto de vista clínico, a presença das HSB em indivíduos com depressão maior parece indicar uma doença mais grave de acordo com a escala de HAM-D e menor pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (78), além de pior resposta ao tratamento com AD (79). Alternativamente, lesões vasculares podem diminuir o volume da substância cinzenta em idosos saudáveis (170) e com depressão (71). O efeito das HSB na depressão geriátrica não está completamente compreendido até o momento. Estudos longitudinais com avaliação dos fatores de risco cardiovasculares, avaliação regionalizada das hiperintensidades em substância branca e com métodos mais refinados de avaliação dos tratos (171) poderão

auxiliar no melhor entendimento da associação entre as hiperintensidades em substância branca e a fisiopatologia da depressão no idoso.

Pontos Fortes- EMS

A amostra é representativa da maior parte dos idosos da comunidade em relação às comorbidades clínicas (poucas e de leve intensidade) e em relação à gravidade dos sintomas depressivos (predominantemente leves a moderados).

Limitações- EMS

Uma característica da amostra importante a ser destacada é que pacientes e controles apresentam poucas comorbidades clínicas, o que pode explicar os resultados negativos. A maioria era do sexo feminino e, além disso, o baixo nível de escolaridade da amostra e a gravidade leve a moderada da depressão não permitem a generalização das conclusões.

É importante ressaltar o tamanho reduzido da amostra devido a artefatos e problemas na segmentação das imagens. Além disso, as características da aquisição das imagens, como espessura do corte (5mm) e realização dos exames em aparelho de 1,5 Tesla podem ter limitado a qualidade da segmentação e conseqüentemente, os resultados encontrados.

No presente estudo, foi quantificado o volume total das hiperintensidades em substância branca, não sendo possível quantificar o volume regionalizado das mesmas, o que permitiria uma melhor avaliação da

relação entre o volume das HSB e o volume de substância cinzenta e branca na depressão no idoso.

Conclusões – EMS

Não foi encontrada diferença no volume total das HSB entre os diferentes grupos estudados. Futuros estudos longitudinais com amostras maiores, com maior gravidade da depressão e que avaliem o volume regionalizado das HSB se fazem necessários para elucidar a fisiopatologia de depressão no idoso.

10. CONCLUSÕES

10. Conclusões Gerais

Idosos com depressão apresentam redução volumétrica no OFC bilateralmente, o que parece ser uma característica da depressão no idoso e um potencial biomarcador dessa condição. O uso de antidepressivo, além de proteger contra perda de substância cinzenta em pacientes com depressão, parece estar associado a um efeito neurotrófico. Idosos com depressão, déficit cognitivo e menores volumes do córtex orbitofrontal (superior lateral esquerdo) no início do seguimento têm pior resposta ao tratamento farmacológico da depressão.

Idosos com depressão e sem uso prévio de antidepressivos apresentam menor volume de substância branca no giro frontal superior direito, podendo representar a desconexão de circuitos neurais envolvidos com a regulação emocional e a cognição. Além disso, o possível efeito neurotrófico dos antidepressivos em substância branca na depressão maior é sugerido pelo fato de o grupo com uso prévio de antidepressivo não apresentar diferença volumétrica significativa em relação ao grupo controle.

Não foi encontrada diferença quanto ao volume total das HSB entre os grupos estudados. Futuros estudos longitudinais com amostras maiores, com maior gravidade da depressão e que avaliem o volume regionalizado das HSB poderão esclarecer o efeito das HSB na depressão no idoso.

11. ANEXO

Anexo A

Critérios Diagnósticos para Depressão Maior

De acordo com o DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, American Psychiatry Association, 2000), o diagnóstico de depressão maior pode ser feito quando o paciente apresenta cinco ou mais dos seguintes sintomas durante duas semanas consecutivas, sendo pelo menos um dos sintomas humor depressivo ou perda de interesse ou prazer em atividades previamente prazerosas:

- Humor depressivo na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros;
- Perda de interesse ou prazer em atividades previamente prazerosas na maior parte do dia, quase todos os dias;
- Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta;
- Insônia ou hipersônia quase todos os dias;
- Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias ;
- Fadiga ou perda de energia quase todos os dias;
- Sentimento de inutilidade, desesperança ou culpa excessiva ou inapropriada;
- Capacidade diminuída de pensar ou de concentrar-se quase todos os dias ;

- Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Os sintomas devem persistir na maior parte do dia, praticamente todos os dias, por pelo menos 2 semanas consecutivas. O episódio deve ser acompanhado por sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou outras áreas importantes da vida do indivíduo. Para alguns indivíduos com episódios mais leves, o funcionamento pode parecer normal, mas exige um esforço acentuadamente aumentado.

Anexo B

ALGORITMO PARA TRATAMENTO DE DEPRESSÃO EM IDOSOS

FASE 1

Pacientes sem nenhum ensaio medicamentoso prévio e atualmente sem medicação, não candidato para eletroconvulsoterapia, nenhum potencial de interações medicamentosas com inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS).

Plano – Introduzir de sertralina, chegando a uma dose de 150mg/dia, em 6 semanas, e de acordo a resposta chegar a 200mg/dia em 12 semanas.

FASE 2

Pacientes com história de resposta anterior a um medicamento em particular e atualmente não medicado. Nenhum potencial significativo para a interação medicamentosa.

Plano - Introduzir a mesma medicação pelo menos 6 semanas, na dose anterior.

FASE 3

Pacientes com resposta parcial ao tratamento com sertralina após 6 semanas, em dose máxima.

Resposta parcial quando o paciente apresentar sintomas como apatia, anergia.

Plano - Adicionar bupropiona por 6 semanas, até 150 mg/dia.

Falha do tratamento adequado em monoterapia com nortriptilina ou outro ADT, ISRS ou antidepressivo mais novo e atualmente está usando essa medicação.

Plano - Adicionar Carbonato de lítio por 4 semanas, atingindo nível sérico de 0,3-0,6 mEq/L .

Falha do tratamento adequado com sertralina por 6 a 12 semanas até a dose máxima de 200 mg/dia.

Plano - Iniciar tratamento com mirtazapina até 45 mg/dia ou venlafaxina pelo menos 150mg/dia, por 6 a 12 semanas.

Falha do tratamento adequado com nortriptilina

Plano – Iniciar ISRS, preferencialmente sertralina

Falha do tratamento adequado com mirtazapina (até 45 mg/dia) ou venlafaxina (mínimo de 150mg/dia) por 6 semanas.

Plano - Iniciar tratamento com sertralina, por 6 semanas até a dose máxima de 200 mg/dia.

FASE 4

Ausência de resposta a pelo menos 2 medicamentos.

Falha de monoterapia com dois agentes (um deles não venlafaxina ou mirtazapina)

Plano – Troca para venlafaxina por 6-12 semanas

Falha da combinação de lítio com nortriptilina, ISRS, ou outro antidepressivo.

Plano – Descontinuar lítio. Diminuição gradual e descontinuação do antidepressivo. Inicie venlafaxina ou mirtazapina.

Falha da combinação de lítio com venlafaxina ou mirtazapina.

Plano - Continuar com lítio. Troca para nortriptilina por 6-12 semanas

FASE 5

Múltiplas falhas terapêuticas (falha de pelo menos três estratégias acima)

Plano - Combinar ISRS com Nortriptilina ou outro ADT por 6 a 8 semanas.

Falha na combinação de ISRS com Nortriptilina e na combinação de ISRS com lítio

Plano - De acordo com a gravidade do quadro, avaliar início de eletroconvulsoterapia.

Falha de nortriptilina, ISRS, IMAO, combinação com lítio e combinação de ISRS com nortriptilina

Plano – Eletroconvulsoterapia ou consenso de especialistas em psiquiatria geriátrica

Anexo C

Onze diferentes parâmetros testados para selecionar o que melhor identificou as HSB na amostra do estudo. O parâmetro escolhido foi o C.

Parâmetros	Descrição
A	SB=0,3; SC=0,4; LCR=0,6; MD=2,5
B	SB=0,5; SC=0,4; LCR= 0,6; MD=2,5
C*	SB=0,5; SC=0,4; LCR=0,6; MD=2,0
D	SB=0,5; SC=0,4; LCR= 0,6; MD=2,0
E	SB=0,5; SC=0,4; LCR=0,6; MD=2,0
F	SB=0,5; SC=0,4; LCR=0,6; MD=1,5
G	SB=0,5; SC=0,4; LCR=0,6; MD=0,5
H	SB=0,6; SC=0,3; LCR=0,6; MD=2,0
I	SB=0,6; SC=0,3; LCR=0,6; MD=1,5
J	SB=0,7; SC=0,3; LCR=0,4; MD=1,5
K	SB=0,7; SC=0,3; LCR =0,4; MD=0,5

SB=substância branca; SC= substância cinzenta; LCR= líquido céfalo- raquidiano; MD= distância de outro tecido.

Anexo D.



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/08/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0283/10**, intitulado: "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS EM EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: IMPORTÂNCIA PARA O DESEFCHO DA DEPRESSÃO EM IDOSOS**" apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Cássio Machado de Campos Bottino** - *Proter*

Pesquisador (a) Executante: **Salma Rose Imanari Ribelz**

CAPPesq, 12 de Agosto de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Recebido: 11/08/10, às 10h
Departamento de Psiquiatria

13
SL

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1147/05**, intitulado: "Déficits cognitivos e alterações estruturais em exames de ressonância magnética: Importância para o desfecho da depressão em idosos." apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino**

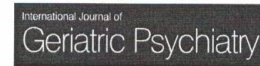
Recebido: 13/02/06, às 10h
Departamento de Psiquiatria da FMUSP

CAPPesq, 08 de fevereiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo E.

RESEARCH ARTICLE



Validation of a treatment algorithm for major depression in an older Brazilian sample

Salma R. I. Ribeiz¹, Renata Ávila¹, Camila B. Martins², Marco A. A. Moscoso¹, David C. Steffens³ and Cássio M. C. Bottino¹

¹Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³Department of Psychiatry, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT, USA

Correspondence to: Dr S. R. I. Ribeiz, E-mail: salma.ribeiz@usp.br

Objective: The aim of this study was to investigate the effectiveness of a modified version of the Duke Somatic Algorithm Treatment for Geriatric Depression (STAGED) in a Brazilian sample of older patients with major depression. Besides, we aimed to investigate possible baseline predictive factors for remission in this sample.

Methods: Sixty-seven depressed individuals were treated according to STAGED over 24 weeks in a prospective cohort design with follow-up. All patients had criteria for major depression and were at least 60 years of age at baseline enrollment.

Results: During this follow-up, 56 patients could be classified in remitted or not remitted group, 42.85% reached remission, and 57.14% did not reach remission. These results are even better than those found in the original study, probably due to the lower baseline depression severity of our sample. When baseline characteristics were compared between remitted and not remitted groups, scores of Mini Mental State Examination and Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) were the only variables with statistical significant difference ($p < 0.05$) between groups. Logistic regression analysis was carried out to try to predict remission and statistical significance ($p < 0.05$) was found only for baseline MMSE scores. It may mean that patients with mixed cognitive disorders and mood disorders have a worse course of depression.

Conclusions: This version of STAGED seems to be a useful strategy for treatment of depression in late life. Baseline general cognitive performance might be useful to predict remission of depression in older patients with mild to moderate depression. Further research with different population characteristics should be conducted in order to evaluate its usefulness and feasibility in different settings. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: treatment algorithm; major depression and older patients; Brazilian sample; cognitive performance; response; remission; predictive factors

History: Received 20 March 2012; Accepted 12 July 2012; Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

DOI: 10.1002/gps.3876

Introduction

Rates of major depression rose markedly over the past decade (Chapman and Perry, 2008), suggesting that future cohorts of older adults will include greater numbers of people who have experienced or are contending with depressive disorders. Projections suggest that by 2020, depression will become the second leading cause of disease burden worldwide, as measured by disability-adjusted life years (Chapman and Perry, 2008).

Furthermore, depression characteristically complicates the course and outcome of other illnesses among older adult (Chapman and Perry, 2008).

A critical goal in the care of depression is the attainment of remission, defined as an almost asymptomatic state. Patients displaying residual depressive symptoms have functional impairment, compromised quality of life, and high utilization of health care services (Alexopoulos *et al.*, 1993). Moreover, remission is a stable state with a lower risk for relapse than partial

remission, which leaves the patient with residual symptoms (Alexopoulos *et al.*, 1993). Although remission is desirable, clinical trials have shown that only a little over one-third of patients treated with antidepressants achieve this clinical state (Alexopoulos *et al.*, 1993).

Studies using treatment algorithms have been conducted to improve remission and response rates with an optimized use of the antidepressants (regarding dosage, monotherapy, adjunctive therapy, and combination therapy). They have been used to guide pharmacologic treatment of depression in adults (Trivedi *et al.*, 2004, Birkenhäger *et al.*, 2006) and in the older patients (Mulsant *et al.*, 2001, Steffens *et al.*, 2002) and have demonstrated successful rates of response and remission.

Steffens *et al.* (2002) published the Duke Somatic Algorithm Treatment for Geriatric Depression (STAGED). It consisted of five stages based on treatment history and included 228 depressed older patients in a longitudinal study of depression. Over the course of 18 months of treatment, 88.6% of patients responded, and 65.35% of patients were able to achieve full remission of symptoms. To date, there have been no reports of depression outcomes in other cohorts to whom the STAGED approach has been applied.

The aim of the present study was to investigate the effectiveness of a modified version of the STAGED approach in a Brazilian sample of older patients with major depression. We expected that this could be a useful strategy for the treatment of major depression in the older patients in Brazil. Besides, we aimed to investigate possible baseline predictive factors for the treatment response in this sample of older depressed patients.

Methods

Design and sample

This study used a prospective cohort design with follow-up. Subjects consisted of 67 depressed individuals who were treated over 24 weeks at the Institute of Psychiatry of the Faculty of Medicine in the University of São Paulo.

The study subjects were selected from a pool of outpatients treated by the Old Age Research Group at the Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*. Subjects were included in the study if they met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), Fourth Edition, criteria for major depression and were at least 60 years of age at baseline enrollment. Comorbid anxiety disorders were permitted.

Exclusion criteria for the study included another major psychiatric illness; alcohol or drug abuse or dependence; clinically diagnosed primary neurological illness including dementia; and taking medication or having a medical illness or physical disability that affects cognitive function. Depressive diagnoses were established, and exclusion diagnoses were examined using CAMDEX (Roth *et al.*, 1986; Bottino *et al.*, 1999): "The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly" (CAMDEX and Cambridge Cognitive Examination [CAMCOG])—a structured clinical interview.

The study was approved by the local ethics committee, and all participants gave written informed consent.

Assessment procedures

At baseline, subjects received standardized clinical assessments administered by a geriatric psychiatrist, including: Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975); CAMDEX and CAMCOG (Roth *et al.*, 1986), translated and adapted for Brazilian population (Bottino *et al.*, 1999); "Bayer Activities of Daily Living Scale" (B-ADL) (Lehfeld *et al.*, 1997), adapted for Brazilian population (Folquitto *et al.*, 2007); Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Hamilton, 1960); Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979); "Cumulative Illness Rating Scale" (CIRS) (Linn *et al.*, 1968); and Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976).

Clinical assessments (HAM-D, MADRS, and CGI) were repeated every month and when contact was clinically indicated.

Patients were excluded if they had dementia or suspected dementia at baseline. To ensure that any subjects with incipient dementia would be excluded from the older depressed group, besides MMSE and CAMCOG, the B-ADL (Lehfeld *et al.*, 1997) was applied to informants. According to a previous study with Brazilian patients (Folquitto *et al.*, 2007), the cutoff point of B-ADL ≥ 3.12 provides adequate sensitivity, specificity, positive and negative predictive values to discriminate patients with mild to moderate dementia from nondemented older subjects.

Treatment algorithm

Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression was based on treatment guidelines for geriatric patients in the Duke Mood Disorders Program and was developed by Duke clinicians. For patients who fail multiple drug trials, there is a provision for

Validation of a treatment for depression in the older patients

clinicians to consider a variety of subsequent treatments, including further combination of medication trials, a formal second opinion, or electroconvulsive therapy (ECT) (Steffens *et al.*, 2002).

Although the original study included both inpatients and outpatients, the present study only enrolled outpatients. Patients were not routinely referred for psychotherapy, although some patients were already engaged in ongoing psychotherapy, and others were referred for individual and/or group psychotherapy. Patients were evaluated when clinically indicated and at least every month over 24 weeks. Each patient was thus assured to be offered, as much as possible, the most appropriate care.

In this adapted Brazilian version, clinicians used the modified version of somatic treatments specified in the STAGED approach.

The algorithm starts with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), with sertraline being the most common SSRI used. If the patient had a prior response to a particular medication and there was no potential for a significant drug interaction, it is suggested to use the same medication for 6–12 weeks at the prior dose. If patients have a partial response or no response, the next step is lithium augmentation

(serum level of 0.3–0.6) or switch to a selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (venlafaxine).

If remission is still not reached, further steps include more complex polypharmacy or ECT.

We slightly modified the STAGED approach as follows: (i) valproic acid was an additional option as augmentation treatment; and (ii) mirtazepine was an additional option as an antidepressant.

Remission criterion

According to Taylor *et al.* (2003) criteria, if their MADRS score decreased below 8 up to 12th week and persisted until the end of the study, patients were considered as “remitted.” Patients were considered not remitted if their MADRS score decreased to 8 but rose above 8 during the study, or whose MADRS score was 8 or higher throughout the study. If subjects withdrew prior to reaching the 6 months mark, determination of treatment response was based on available data. Patient could be classified as remitted or not remitted if he or she remained on treatment at least until 12th week.

Table 1 Sociodemographic characteristics, depressive symptoms scales, and cognitive tests at baseline

Variables	Entire sample frequency (%) or mean (SD)	Remitted frequency (%) or mean (SD)	Not remitted frequency (%) or mean (SD)
Age	70.75 (7.27)	68.83 (6.19)	71.94 (7.60)
Gender			
Male	15 (22.4%)	7 (29.2%)	6 (18.8%)
Female	52 (77.6%)	17 (70.8%)	26 (81.3%)
Marital Status			
Married	32 (47.8%)	11 (45.8%)	15 (46.9%)
Widow	26 (38.8%)	5 (20.8%)	17 (53.1%)
Single	4 (6%)	4 (16.7%)	0
Divorced	5 (7.5%)	4 (16.7%)	0
Age at onset (60 year old is cutoff)			
Early-onset depression	26 (38.8%)	13 (54.2%)	9 (28.1%)
Late-onset depression	41 (61.2%)	11 (45.8%)	23 (71.9%)
Education	6.37 (5.15)	6.79 (4.83)	6.06 (5.72)
MMSE1	25.17 (3.86)	26.33 (3.53)	23.78 (3.77)
CAMCOG1	82.40 (13.47)	86.71 (13.35)	79.34 (13.52)
HAMD1	19.21 (5.61)	18.83 (5.37)	20.06 (6.11)
MADRS1	23.99 (8.00)	23.58 (9.10)	25.22 (7.38)
B-ADL	2.42 (1.37)	2.16 (1.06)	2.34 (1.39)
CIRS-Severity	1.24 (0.19)	1.20 (0.17)	1.28 (0.21)
CIRS-Comorbidity	0.70 (0.87)	0.58 (0.83)	0.88 (0.94)
CGI-Grav1	4.21 (0.80)	4.33 (0.91)	4.25 (0.76)
Number of depressive episodes	1.22 (1.86)	1.71 (2.35)	0.96 (1.40)
No previous depressive episodes	22 (44%)	7 (33.3%)	12 (46.2%)
Previous depressive episodes (1 or more)	28 (56%)	14 (66.7%)	14 (53.8%)
IQ	78.42 (12.76)	82.60 (3.02)	75.96 (1.99)

N, number of patients; MMSE1, baseline Mini Mental State Examination; CAMCOG1, baseline “Cambridge Cognitive Examination;” B-ADL, Bayer Activities of Daily Living Scale; MADRS1, baseline Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; HAM-D 1, baseline Hamilton Depression Scale; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; IQ, reduced intelligence quotient, SD, standard deviation; CGI, Clinical Global Impression; Grav1, Baseline CGI–Severity. Frequency and percentage were described for gender, marital status, and early age of onset.

Response criterion

According to Steffens *et al.* (2002), patients were considered responders if they reached 15 or less in MADRS scores and remitted if their MADRS score was 6 or less.

Statistical analysis

In the data analysis, we used the Statistical Package for the Social Sciences, version 14 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). First, we performed descriptive analyses of sociodemographic and clinical characteristics as categorical variables (frequency and percentage). We employed the χ^2 -test for the comparison of categorical data and for continuous data (mean and standard deviation); we applied the Student's *t*-test for variables with normal distribution and the Mann-Whitney *U*-test for variables without normal distribution. The level of statistical significance was set at $\alpha = 0.05$.

Not parametric analysis of variance (ANOVA) for repeated measures was applied to compare MADRS scores from one to seven visits. Stepwise forward logistic regression was used to address that baseline characteristics could predict response to the treatment according to the criterion remitted and not remitted.

Results

Sixty-seven patients were enrolled at baseline, and all of them met DSM-IV criteria for major depression.

As shown in Table 1, 26 (38.8%) patients started depressive symptoms before 60 years of age (early-onset depression), and 41 (61.2%) started depressive disorder after 60 years of age (late-onset depression [LOD]).

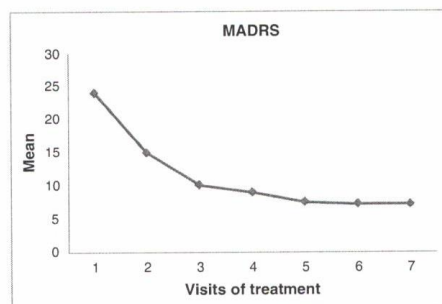


Figure 1 Mean of MADRS score over seven visits (6 months of treatment).

In terms of gender, women predominated in all groups, with no significant statistical differences.

Baseline MMSE ($p = 0.013$) and CAMCOG ($p = 0.048$) scores were the only variables with significant statistical differences between remitted and not remitted groups.

Forty-seven (70.1%) patients started the study at algorithm stage 1 (not taking antidepressant at baseline and no history of previous use of antidepressant), and 20 (29.9%) patients started at stage 2 (taking antidepressant at baseline or history of previous use). Phases 4 and 5 could not be reached as this sample was characterized for mild to moderate depression.

A significant reduction (not parametric ANOVA for repeated measures; $p < 0.0001$) of MADRS scores was found from visit one to seven (Figure 1). Mean scores decrease progressively during the follow-up but especially between visit one and three.

According to Steffens *et al.* (2002) criteria, rates of 88.6 and 65.3% for response and remission respectively were found in their sample. In this sample, 96.5 and 80.7% reached response and remission, respectively. There was a 16.4% (11/67) dropout rate.

The criterion of remission was previously described, and if subjects withdrew prior to reaching the 6 months mark, determination of treatment response was based on available data. Patient could be classified as remitted or not remitted if he or she remained on treatment at least until 12th week. At baseline, 67 patients were included in this study. At 12th week, there were 56 patients, and at 24th week, 42 patients remained in the study. According to this

Table 2 Results—odds of remission

	Wald	Sig.	OR	95% CI for OR	
				Inf.	Sup.
MMSE	5.606	0.018	1.230	1.036	1.461
Constant	6.015	0.014	0.004		

MMSE, Mini Mental State Examination.

Table 3 Correct classification of not remitted patients, remitted patients, and overall percentage based on baseline MMSE score

Step 1	Not remitted	Remitted	Percentage correct
Not remitted	22	9	71
Remitted	10	13	56.5
Overall percentage	32	22	64.8

criterion, from the initial sample of 67 patients, 56 patients could be classified, 24 patients (24/56 = 42.8%) reached remission, and 32 patients (32/56 = 57.1%) did not reach remission during this follow-up.

With the use of a logistic regression, some patients' baseline characteristics (gender, age, education, age at onset of depression, IQ, and baseline scores of MMSE, CAMCOG, B-ADL, CIRS-Severity, CIRS-Comorbidity, MADRS, and HAM-D) were used to predict *remission after treatment*. Inclusion criterion of 5% and exclusion criterion of 10% were used. With the stepwise forward (Wald) method, it was concluded that only baseline MMSE score was sufficient to classify patients according to remission criterion (Table 2). With this model, it was possible to classify 56.5% of patients who remitted and 71% of those who not remitted, reaching 64.8% correct classification of the entire sample (Table 3).

Eleven patients did not remain in the study and were considered as dropout. We tried to assess the reasons for the dropout. One of them had died, another one had a clinical problem and was hospitalized in another hospital, and we missed data of one patient. Another eight patients did not remain in the study and the reasons for that could not be evaluated.

After verification of normality by the Kolmogorov-Smirnov test, we assessed whether there was a statistically significant difference between remitted, not remitted and dropout groups in relation to education, age, gender, marital status, and initial scores of MMSE, CAMCOG, HAM-D, MADRS, B-ADL, CIRS-Severity, and CIRS-Comorbidity. For this purpose, we used ANOVA (normal distribution) or the Kruskal-Wallis test (when data did not follow normal distribution). There were differences between the groups only for baseline MMSE scores ($p = 0.015$). Using a multiple comparison test (Least Significant Difference), we found that not remitted group is different ($p = 0.012$) from remitted group, not remitted group is different from dropout group ($p = 0.025$), and remitted group is equal to dropout group ($p = 0.769$).

Discussion

This study evaluates the use of a modified version of STAGED to treat depression in a sample of older depressed patients in Brazil. Our results confirm the benefits of using this strategy as good rates of response (96.5%) and remission (80.7%) were found, considering response by MADRS scores of 15 or less and considering remission by MADRS scores of 6 or less over 24 weeks of follow-up.

Our results are better than those found in the original study, probably due to the lower baseline depression severity of our sample. As can be noted in our study, the whole sample started the algorithm on phase 1 or 2, whereas just approximately, 43% of patients from the original study (Steffens *et al.*, 2002) started on phase 1 or 2, and around 67% started at phase 3, 4, or 5. According to a 3 year follow-up study, greater severity and longer duration of the depressive episode at baseline predicted poor recovery in a 3 year follow-up study (Kok *et al.*, 2009).

If our sample was composed of moderate or severe depression patients, we would expect similar results to those found in the original study, as it was composed of more severely depressed patients. Steffens *et al.* (2002) reported that over the course of 18 months of treatment, 88.6% of patients responded, and 65.3% of patients were able to achieve full remission of symptoms.

Besides, another study was conducted using a Brazilian sample to evaluate (Stoppe *et al.*, 2006) efficacy and tolerability of unilateral (RUL) and bilateral (BL) ECT in the older patients with depression. Thirty-nine older inpatients with major depression referred to ECT were randomized into RUL or BL ECT. Patients were considered responders if they had a decrease of at least 50% in MADRS scores compared with baseline. Remission was defined as a drop of <10 points on the MADRS score. Patients who did not have a decrease of at least 20% in the MADRS score at the 8th treatment considered nonresponders. Remission rates for RUL ECT (88.2%) and BL ECT (68.2%) were similar. Reduction rates of depressive symptoms were also similar (Stoppe *et al.*, 2006) to the original study (Steffens *et al.*, 2002).

In a randomized controlled trial during 3 years of follow-up in 81 patients, venlafaxine or with nortriptyline were compared (Kok *et al.*, 2009). Thirty-two patients who did not reach remission during the randomized controlled trial, entered an open sequential treatment protocol and were treated with augmentation with lithium, switch to a monoamine oxidase inhibitor or ECT. Seventy-eight patients (96.3%) achieved response (defined as 50% or more reduction in MADRS score), and 68 patients (84%) reached remission (defined as final MADRS score ≤ 10) within 3 years of treatment. So, our rates of response and remission were similar to their study (Kok *et al.*, 2009) but their trial had a longer duration, and trials have shown a higher response rate as the length of the trial increased (Mulsant *et al.*, 2001) especially because older patients experience a slower reduction of their depressive symptoms (Mulsant *et al.*, 2001). In addition, the criteria used by us to define remission

and response are more stringent and seem to correlate to clinical presentation of each status (response and remission).

When we classify patients according to the age of onset of depression, 71.9% of late-life depression did not remit, and 28.1% of early-onset depression could not reach remission. These findings support the hypothesis of a different pathologic process in the brain of late-life onset depression patients (Papazacharias *et al.*, 2010). Early-onset depression has been mainly correlated to a family history of depression, whereas LOD has been principally correlated to vascular dysfunction. The same cortical and subcortical areas are involved in both types of depression. However, lesions in these brain areas and cognitive impairment are most pronounced in LOD. On the basis of these observations, it was proposed a common neuroanatomical substrate but different pathophysiological processes implicated in these two types of depression (Papazacharias *et al.*, 2010). The age of onset of depression is important because there are evidences of the existence of clinical and biological differences between early age of onset and late-life depression, and there are some evidences of a relation between late-life depression and dementia (Schweitzer *et al.*, 2002). Despite the evidences may not be taken as definitive, the results of many studies strength the hypothesis that the worse prognosis in late-life depression may occur because of the association with cognitive deficits and the process of developing dementia (Schweitzer *et al.*, 2002).

At baseline, MMSE baseline mean score was 25.17, indicating no cognitive impairment, but some severely depressed patients had scores below 25. Because of the low literacy of our sample, we had chosen not to exclude them as the low MMSE score could represent just low literacy instead of a cognitive impairment.

When baseline characteristics were compared between remitted and not remitted groups, scores of Mini Mental State Examination and Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) were the only variables with statistical significant difference ($p < 0.05$) between groups. Besides, logistic regression analysis was carried out to try to predict the outcome according to the remission criterion. Statistical significance ($p < 0.05$) was found only baseline MMSE. Another study (Alexopoulos *et al.*, 1993) with 183 depressed older patients found that the beginning of depression was later for those who presented depression and dementia in comparison with those who had just depression. van Ojen *et al.* (1995) evaluated the relation between MMSE and depression in 4051 older patients. They concluded that among non-demented depressed elderly individuals with only mild cognitive

impairment and no history of psychiatric illness, cases of cerebral deterioration, possibly AD, may be present. Another study (van Reekum *et al.*, 1999) verified that patients with late-life depression had score compatible with dementia, whereas the other group scores did not have. In the LOD group, 47.5% (vs. 31.5% of the early-onset group [$p = 0.025$]) scored below the cutoff for dementia. Age-at-onset status in a logistic regression model predicted Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) category, and treatment of the depression had little effect on cognition. Results support the hypothesis that late-life depression, particularly LOD, is associated with cognitive impairment that may represent early Alzheimer's Disease (AD). Besides, they found that cognitive deficits presented by late-life depression patients did not disappear (van Reekum *et al.*, 1999). These findings might suggest an initial neurodegenerative process in the brain of those with low MMSE scores at baseline, so maybe these patients present a prodromal feature of dementia, or their depression is a risk factor for dementia (Brommelhoff *et al.*, 2009). Another possibility is that those who did not remit had a lower MMSE and CAMCOG scores because of vascular lesions (Bella *et al.*, 2010). Although we did not evaluate vascular lesions in this sample, there was no difference regarding severity of medical comorbidities (evaluated by CIRS) between remitted and not remitted groups. Also, it may mean that patients with mixed cognitive disorders and mood disorders have a worse course of depression.

It is important to note, though, that low MMSE may be a proxy for something else, such as low social status, and that having more social problems could be related to worse depression. In addition, having a higher MMSE score at baseline may reflect higher educational level (Avila *et al.*, 2009), and education may be related to cognitive reserve.

Limitations

Several factors need to be considered when interpreting the data. The sample consisted of outpatients who were treated in an academic setting with laboratory facilities for drug monitoring. Patients had low levels of physical comorbidity, and most of them were women. Also, the small sample size should be taken into account. It is important to consider that there is a lack of data of other potential contributing risk factors (cigarette use, other medications, and social support).

In addition, the low educational level of the sample and the low severity of depression limit the conclusion to this specific population.

Validation of a treatment for depression in the older patients

Conclusions

This algorithm-based approach seems to be a useful strategy for somatic treatment of depression in late life for this Brazilian sample as good response and remission rates were found. Baseline general cognitive performance might be useful to predict treatment response in older patients with depression.

Further research with different population characteristics should be conducted to evaluate its usefulness and feasibility in different settings.

Key points

- Major Depression and Older Patients, Treatment Algorithm.
- A version of a guideline for pharmacological treatment for depression in the elderly was conducted in a Brazilian sample of older patients with major depression.
- It seems to be a useful strategy for treatment of depression in late life for this sample.
- Baseline general cognitive performance might be useful to predict remission of depression in older patients with mild to moderately severe depression.

Conflicts of interest

None declared.

Acknowledgements

Sponsors: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no.1288-10-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) no.04/09586-9.

References

Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. 1993. Geriatric depression: age of onset and dementia. *Biol Psychiatry* 34(3): 141–145.

- Avila R, Moscoso MA, Ribeiro S, et al. 2009. Influence of education and depressive symptoms on cognitive function in the elderly. *Int Psychogeriatr* Jun;21(3): 560–7.
- Bella R, et al. 2010. Clinical presentation and outcome of geriatric depression in subcortical ischemic vascular disease. *Gerontology* 56(3): 298–302. Epub 2009 Dec 24.
- Birkenhäger TK., van den Broek WW, Moleman P, Bruijn JA. 2006. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*, Aug; 67(8): 1266–71.
- Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, et al. 1999. Entrevista estruturada para o 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.
- Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, et al. 2009. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging* Jun; 24(2): 373–84.
- Chapman DP, Perry GS. 2008. Depression as a Major Component of Public Health for Older Adults. *Prev Chronic Dis* Jan; 5(1): A22.
- Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. 1975. Mini Mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189–98.
- Folquitto JC, et al. 2007. The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Rev Bras Psiquiatr* 29(4):350–3.
- Guy W. 1976. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health*, Rockville: MD.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–59.
- Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. 2009. Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. *Acta Psychiatr Scand* Apr; 119(4):274–81. Epub Nov 24.
- Lehfeld H, et al. 1997. 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* 11 (suppl.4): 39–44.
- Linn BS, Linn MW, Gurell L. 1968. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 16: 622–5.
- Montgomery SA, Asberg MA. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382–9.
- Mulsant BH, et al. 2001. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry* Jun; 16(6):585–92.
- Papazacharias A, Logroschino G, Barulli MR, Nardini M. 2010. Late-life depression and late onset depression: are the same clinical and pathophysiological picture? *Psychiatr Danub* Nov;22 Suppl 1: S108–10.
- Roth M, et al. 1986. CAMDEX- A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 149: 698–709.
- Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, James D. 2002. Is late onset depression prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 17: 997–1005.
- Steffens DC, McQuoid DR, Krishnan KRR. 2002. The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression (STAGED) Approach. *Psychopharmacol Bull* 36(2): 58–68.
- Stoppe A, Louza M, Rosa M, Gil G, Rigonatti S 2006. Fixed high-dose electroconvulsive therapy in the elderly with depression: a double-blind, randomized comparison of efficacy and tolerability between unilateral and bilateral electrode placement. *J ECT* 22(2): 92–9.
- Taylor WD, et al. 2003. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry* Nov; 60(11): 1090–6.
- Trivedi MH, et al. 2004. Clinical Results for Patients with Major Depressive Disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry* 61: 669–680.
- van Oijen R, Hooijer C, Bezemer D et al. Late-life depressive disorder in the community. II. The relationship between psychiatric history, MMSE and family history. *Br J Psychiatry*. 1995;166(3):316–319.
- van Reekum R, Simard M, Clarke D, Binns MA, Conn D. 1999. Late-life depression as a possible predictor of dementia: cross-sectional and short-term follow-up results. *Am J Geriatr Psychiatry* Spring; 7(2): 151–9.

Anexo F.

(Artigo aceito para publicação no periódico PLOSONE no dia 30/09/2013, tendo sido submetido inicialmente em 11/04/2013.).

30/09/13

Gmail - PLOS ONE Decision: Accept [PONE-D-13-15200R2]



Salmã Ribeiz <saimarose@gmail.com>

PLOS ONE Decision: Accept [PONE-D-13-15200R2]

4 mensagens

PLOS ONE <plosone@plos.org>

30 de setembro de 2013 13:57

Para: "Salma R.I. Ribeiz" <saimarose@gmail.com>

PONE-D-13-15200R2

Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study
PLOS ONE

Dear Dr. Ribeiz,

I am pleased to inform you that your manuscript has been deemed suitable for publication in PLOS ONE.

Please note that the reviewer has asked to change the expression "age of depressive onset" for "age of depression onset" in the Limitations section. You can make this change before uploading the final version of the manuscript.

Your manuscript will now be passed on to our Production staff, who will check your files for correct formatting and completeness. After this review, they may return your manuscript to you so that you can make necessary alterations requested by the Production staff.

Before uploading, you should check the PDF of your manuscript very closely. THERE IS NO AUTHOR PROOFING. You should therefore consider the corrected files you upload now as equivalent to a production proof. The text you supply at this point will be faithfully represented in your published manuscript exactly as you supply it. This is your last opportunity to correct any errors that are present in your manuscript files.

In addition, now that your manuscript has been accepted, please log into EM at <http://www.editorialmanager.com/pone>, click the "Update My Information" link at the top of the page, and update your user information to ensure an efficient production and billing process. If you have any questions about billing, please contact authorbilling@plos.org.

If you or your institution will be preparing press materials for this manuscript, you must inform our press team in advance. We no longer routinely supply publication dates to authors; if you need to know your paper's publication date for media purposes, you must coordinate with our press team. Your manuscript will remain under a strict press embargo until the publication date and time. For more information please contact onepress@plos.org.

Please contact one_production@plos.org if you have any other questions or concerns. Thank you for submitting your work to PLOS ONE.

With kind regards,
Carles Soriano-Mas
Academic Editor
PLOS ONE

[Note: HTML markup is below. Please do not edit.]

Reviewers' comments:

Reviewer's Responses to Questions

Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study

Salma R I Ribeiz¹, Fabio Duran², Melaine Oliveira³, Diana Bezerra¹, Claudio C Castro⁴, David C Steffens⁵, Geraldo F Busatto², Cássio M C Bottino¹

¹ Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

² Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM 21), Institute and Department of Psychiatry, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³ Centro de Apoio a Pesquisa, Instituto de Psiquiatria, Universidade de São Paulo.

⁴ Department of Diagnostic Imaging, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁵ Department of Psychiatry, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT, USA

Corresponding author

Dr Salma Rose Imanari Ribeiz

Rua Doutor Ovídio Pires de Campos, 785, 3o. andar, sala 14 (CEAPESQ),

Cerqueira César, CEP: (05403-903)

Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Tel: +55 1126616973

Fax: +55 112661-8018

E-mail: salma.ribeiz@usp.br

Abstract

The relationship between structural changes in grey matter and treatment response in patients with late-life depression remains an intriguing area of research. This magnetic resonance imaging (MRI) study compares the grey matter volume of elderly people with and without major depression (according to the DSM-IV-TR criteria) and assesses its association with antidepressant treatment response. Brain MRI scans were processed using statistical parametric mapping and voxel-based morphometry. The sample consisted of 30 patients with depression and 22 healthy controls. We found a significant volumetric reduction in the orbitofrontal cortex bilaterally in patients in comparison with controls. According to their remission status, patients were classified as remitted or not remitted. Compared with controls, remitted patients showed a volumetric reduction in the orbitofrontal cortex bilaterally and in another cluster in the right middle temporal pole. Non-remitted patients showed an even greater volumetric reduction in the orbitofrontal cortex bilaterally compared with controls. To investigate predictive factors of remission after antidepressant treatment, we used a logistic regression. Both baseline Mini Mental State Examination score and baseline left superior lateral orbitofrontal cortex volume (standardized to the total grey matter volume) were associated with remission status. Our findings support the use of regional brain atrophy as a potential biomarker for depression. In addition, baseline cognitive impairment and regional grey matter abnormalities predict antidepressant response in patients with late-life depression.

Introduction

Despite the development of new antidepressants (AD) over the past two decades, the odds of achieving remission in patients with depression remain low. Moreover, reliable predictors of treatment response are lacking [1,2]. Approximately 40% of patients with depression do not respond to treatment with the first prescribed AD, and 20% experience chronic depression [3].

These results from studies of young adults with depression also hold true for older patients. Late-life depression (LLD) is defined as a major depressive episode occurring in older adults, and is a heterogeneous mood disorder frequently associated with cognitive impairment. LLD encompasses both late-onset cases (late onset depression, LOD) as well as early-onset cases (early onset depression, EOD) that recur or continue into later years of life [4].

Efforts have been made to improve remission rates in LLD. Available data (optimization strategies, drug changes, algorithms, combined and augmentation pharmacological treatments) can guide pharmacological treatment in both the acute and maintenance stages [5], but further research is required to guide clinical strategies when remission is not achieved. Few biological markers have been correlated with treatment outcomes in patients with LLD. Biological markers of treatment response may include structural brain changes observed via neuroimaging. To investigate network integrity in LLD in vivo, magnetic resonance imaging (MRI) can be an ideal tool.

Gray matter abnormalities within frontal-subcortical and limbic networks are hypothesized to play a key role in the pathophysiology of late-life depression [6,7]. The orbitofrontal cortex (OFC) is known to play a role in emotional and visceral regulation [8]. According to a recent meta-regression analysis [9] of morphometric MRI studies

among patients with major depression disorder, depression was associated with volumetric decreases in the prefrontal and orbitofrontal cortices, cingulate cortex, and hippocampus in young adults and older participants [10,11,12,13]. However, studies that specifically evaluated patients with LLD compared with controls have found great heterogeneity in terms of grey matter (GM) abnormalities associated with depression. Some studies have not found significant differences in GM volume between older patients with depression and age- matched subjects [14, 15, 16, 17].

Moreover, a positive correlation exists between the structural brain abnormalities in patients with LLD and their treatment responses, especially in the volumes of the hippocampus [18] and anterior cingulate cortex [19,20]. However, this issue remains controversial as another study [21] did not find any correlation. A recent review of the biological basis of LLD [22] indicated that only a few studies to date have examined how the structural changes observed in patients with LLD influence clinical outcomes [23], and the results are not conclusive. The relationship between GM structural differences and treatment outcomes in patients with LLD remains an intriguing area of research [22].

We combined cross-sectional and prospective study design of patients with current LLD to evaluate the influence of depression on their brains and assess the effect of baseline GM volumes on AD treatment response. We hypothesized that regional GM volume would be reduced in patients with LLD depression compared with healthy elderly volunteers and that regional GM reduction would predict AD response.

Methods

Ethics Statement

Clinical investigation was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. The institutional review board, which is entitled CAPPesq (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP) approved the complete protocol, including the consent procedure. After the study was completely described to all participants, their written informed consent was obtained. Study participants did not receive any monetary compensation.

Participants

Study participants were selected from two sources: an epidemiologic study of elderly residents of the city of Sao Paulo [24], in which individuals were screened positive for depression (depression scale-D10-score ≥ 7) [25] and a pool of outpatients who received treatment for depression at the Institute of Psychiatry, University of Sao Paulo, School of Medicine, Hospital das Clínicas.

To be eligible for this study, patients had to be at least 60 years old and meet the DSM-IV-TR [26] criteria for major depressive disorder based on a diagnostic interview administered by trained geriatric psychiatrists (more details are described elsewhere [27]). Control participants were adults who were at least 60 years old without depression from the Department of Geriatrics of Hospital das Clínicas.

Exclusion criteria for the patient group (PG) included a diagnosis of dementia or other organic mental disorder or DSM-IV-TR-criteria-based diagnoses of any psychiatric disorder other than depression (although patients with anxiety disorders comorbid with depression were not excluded). Exclusion criteria for the control group (CG) included current or previous DSM-IV-TR-criteria-based diagnosis of any psychiatric disorder (including depression) or diagnosis of dementia or other organic mental disorders.

Study procedures

At baseline, a geriatric psychiatrist administered a standardized clinical assessment to all participants that included the Mini Mental State Examination (MMSE) [28]; the CAMDEX and CAMCOG [29], translated and adapted for the Brazilian population [30]; the “Bayer Activities of Daily Living Scale” (B-ADL) [31], adapted for the Brazilian population [32]; the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) [33]; the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [34]; the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [35]; and the Clinical Global Impression (CGI) [36]. Clinical assessments (HAM-D, MADRS and CGI) were repeated every month.

To ensure that participants with early dementia were excluded from the PG, the B-ADL was administered to the informants. According to a previous study of Brazilian patients [32], a cutoff point of $B-ADL \geq 3.12$ provides adequate sensitivity and specificity and positive and negative predictive values to discriminate patients with mild to moderate dementia from non-demented elderly participants. All depressed individuals were treated according to a modified version of the Duke Somatic Algorithm Treatment for Geriatric Depression [37] over 24 weeks in a prospective cohort design with a follow-up assessment [27].

Remission criteria

We considered patients to be remitted when their MADRS score decreased below 8 during the initial 12 weeks of the study and remained below 8 until the end of the study (24 weeks). All patients whose MADRS scores decreased to 8 but rose above 8 during the study or whose MADRS score remained at 8 or above throughout the study were considered not remitted [27].

MRI acquisition and processing

All MRI scans were acquired at baseline using a 1.5 Tesla scanner (GE Signa Horizon LX; General Electric, Milwaukee, WI, USA) at the Heart Institute of the University of Sao Paulo School of Medicine, Hospital das Clínicas. The MR images were obtained using a T1-weighted sequence (Fast Spoiled Gradient-Echo, 124 coronal slices, slice thickness= 1.2 mm, field of view=256 mm, time repetition (TR) = 6.5 ms, time echo (TE) = 1.49 ms, flip angle=15°). In addition, a whole brain T2-weighted sequence (20 axial slices, slice thickness=6 mm, TR=4500, TE=105 ms, flip angle=90°) was acquired for diagnostic evaluation to rule out any other neurological problems.

The data were processed using the current version of Statistical Parametric Mapping, Version 8 (SPM8, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, United Kingdom), implemented in MATLAB R2008a (MathWorks, Sherborn, MA). First, all anatomical images were reoriented; the mm coordinate of the anterior commissure matched the origin $_{xyz}$ (0, 0, 0), and the orientation approximated Montreal Neurological Institute (MNI) space. Then, all images were segmented and classified into GM, white matter and cerebrospinal fluid using the unified segmentation implemented in SPM8, which provides both the native space versions and Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL) imported versions of the tissues [38]. A customized template was created from the healthy participants using the DARTEL protocol [39,40]. The deformation field was applied to the segmented images in sequence. Finally, the images created in the previous step were standardized to MNI space, re-sliced to 1.5x1.5x1.5mm voxels and smoothed using a 10-mm FWHM Gaussian kernel. The total GM volumes were obtained from the modulated images.

Anatomical masks that are available within the Anatomical Automatic Labeling (AAL) SPM toolbox were used separately in each hemisphere (left and right, respectively),

resulting in search volumes of 12,008 and 12,343 voxels for the OFC; 2,061 and 1,813 voxels for the gyrus rectus; 1,582 and 1,927 voxels for the medial OFC; 2,159 and 2,372 voxels for the middle lateral OFC; 2,157 and 2,238 voxels for the superior lateral OFC; 4,049 and 3,993 voxels for the inferior lateral OFC. These anatomical masks were applied in the patients' images with the use of "roi_vol_cal.m" tool (<https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=spm:74511e9f.0810>) to extract the gyrus rectus and the OFC volume values. Then these volume values were exported to the SPSS software.

Statistical analysis

Sociodemographic and clinical data

All data analyses employed the Statistical Package for the Social Sciences, Version 14 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). First, we performed descriptive analyses of the sociodemographic and clinical characteristics (frequencies and percentages). We employed the chi-squared test to compare categorical data and either Student's t-test or the Mann-Whitney U test for continuous data. The level of significance was set at 0.05. A stepwise-forward logistic regression was used to address whether baseline characteristics predict AD treatment response.

Neuroimaging data

Between group regional differences in GM volumes were assessed using the general linear model in SPM8, and the significance of each effect was estimated from the distributional approximations of Gaussian random fields[41]. An absolute threshold mask of 0.05 was used for GM analyses. Total grey matter volume (measured with SPM8) was entered into the design matrix as nuisance covariate. Results were assessed using the family-wise error (FWE) threshold of $P_{FWE} \leq 0.05$, corrected for multiple

comparisons. In all analyses, we converted MNI coordinates of voxels of maximal statistical significance to the Talairach and Tournoux system [42,43].

Results

Sample characteristics

The final sample consisted of 30 patients and 22 controls. In the PG, 21 (70%) patients were classified as having late-onset depression (i.e., the onset of major depressive symptoms occurred after 60 years old, LOD), and 9 (30%) patients were classified as having early-onset depression (EOD). The mean number of previous depressive episodes was 1.48 (SD=2.26). Importantly, however, 12 patients reported previous or current use of AD, and 4 patients were taking an AD at baseline.

We compared the sociodemographic and clinical characteristics of the PG and the CG. All participants were right-handed. No differences were found with regard to age or gender (table 1). There were significant differences between the PG and the CG in terms of mean years of education. Specifically, the CG had more education (in years) compared with the PG (PG: mean=6.50, SD=5.49; CG: mean=9.91, SD=5.12; $t=-2.27$; $p=0.027$). However, across the RG, NRG and CG no significant difference ($p=0.07$) was found with regard to education. Although remission rates of the LOD group was lower (42.9%) than the EOD group (66.7%), there was no significant statistical difference between groups ($p=0.427$).

Insert table 1.

The PG had significantly lower scores on the MMSE and CAMCOG and significantly higher scores on the CIRS-severity, B-ADL, MADRS and HAM-D compared with the CG. Cut-off values for the MADRS scores [44] were used to classify different grades of severity of depression: mild (7-19), moderate (20-34), severe (35-60). In the sample

studied, 13.3% (n=4) of patients had severe symptoms, 56.6% (n=17) had moderate and 30% (n=9) had mild depressive symptoms at baseline. The CIRS-comorbidity scores did not differ between PG and CG. Cumulatively, the most common illnesses in the PG and CG were hypertension and musculoskeletal diseases.

Voxel-based morphometry (VBM) – DARTEL

With regard to the total GM volume (mL) between PG (mean=630.788, SD=45.377) and CG (mean=622.898, SD=54.625, $p=0.604$), we did not find statistically significant differences.

For whole brain analysis of PG and CG, because the mean years of education significantly differed between patient and control groups ($p=0.027$), this variable was included as a covariate in this analysis. We found a statistically significant GM decrease in the PG in comparison with the CG in a cluster (4,927 voxels; peak level $_{xyz} = -3\ 48\ -30$; BA= 11; $Z= 6.40$; peak voxel $p\text{-FWEcorr} \leq 0.001$; figure 1A) that included the gyrus rectus bilaterally and the OFC bilaterally (the medial OFC bilaterally, the middle lateral OFC bilaterally, and the superior lateral OFC bilaterally).

In whole-brain analyses among RG, NRG, and CG, corrected for multiple comparisons ($p\text{-FWEcorr} < 0.05$), we found that the gyrus rectus bilaterally and the OFC bilaterally (the superior lateral OFC bilaterally, the medial OFC bilaterally and the middle lateral OFC bilaterally) are different between the three groups (3,188 voxels; peak level $_{xyz} = -6\ 51\ -29$; BA=11; $Z=5.76$; peak voxel $p\text{-FWEcorr} \leq 0.001$). Afterwards, we proceeded with paired comparisons (RG with CG, NRG with CG, RG with NRG) to better understand the volumetric differences between groups.

Compared with CG, the RG showed a significant reduction in two clusters of voxels. One of them (1,181 voxels; peak level $_{xyz} = -5\ 51\ -29$; BA=11; $Z=5.24$; peak voxel p - $FWE_{corr}=0.002$) involved the gyrus rectus bilaterally and the OFC bilaterally (the superior lateral OFC bilaterally) and the other cluster included the right middle temporal pole (828 voxels; peak level $_{xyz} = 33\ 24\ -36$; BA=38; $Z=4.72$; peak voxel p - $FWE_{corr}=0.023$; Figure 1B). Likewise, the NRG showed a significant reduction (5,601 voxels; peak level $_{xyz} = -5\ 51\ -20$; BA=11; $Z=5.76$; peak voxel p - $FWE_{corr}\leq 0.001$) in the gyrus rectus bilaterally and the OFC bilaterally (the medial OFC bilaterally, the middle lateral OFC bilaterally, and the superior lateral OFC bilaterally) compared with the CG (Figure 1C). We did not find significant GM volumetric difference between RG and NRG.

We used logistic regression to predict remission after AD treatment. Initially, patients' baseline characteristics and volumetric measures (standardized to the total grey matter volume) of the right, left and both sides of the OFC were used to predict remission after AD treatment. We used the stepwise forward (Wald) method and only baseline MMSE score ($p=0.039$) could predict clinical outcome.

Given that standardized left OFC was the last variable excluded from the logistic regression model, we investigated whether a specific OFC subregion could predict remission. The same patients' baseline characteristics and the volumetric measures (standardized to the total grey matter) of the OFC subregions were used to predict remission after treatment (Table 2). Using the stepwise forward (Wald) method, only baseline MMSE score ($p=0.035$) and the left superior lateral OFC (LSOFC) volume ($p=0.048$) could sufficiently classify patients based on the remission criterion (Table 2). According to this model, 73.3% of the patients who remitted and 80.0% of patients who

did not remit were correctly classified, for an average of 76.7% for the entire sample (Table 3).

Insert table 2.

Insert table 3

Given the importance of age of onset in studies of late life depression, we examined remission rates taking into account age of onset. Although remission rates of the LOD group was lower (42.9%) than the EOD group (66.7%), the difference was not statistically significant ($p=0.427$). The small sample size in LOD and EOD groups precluded further modeling.

Discussion

The results confirmed our primary predictions that we would observe GM abnormalities in LLD. We found OFC volumetric reduction in LLD depression and it predicted AD response.

The orbitofrontal cortex occupies the ventral surface of the frontal part of the brain [45]. In terms of its neuroanatomical connectivity, the orbitofrontal cortex is uniquely placed to integrate sensory and visceral motor information to modulate behavior through both visceral and motor systems. This has led to the proposal that the orbitofrontal cortex is an important part of the networks that are involved in emotional processing. A recent meta-analysis [46] showed that there is a medial–lateral distinction in the human orbitofrontal cortex, such that activity in the medial orbitofrontal cortex is related to the monitoring, learning and memory of the reward value of reinforcers, whereas lateral orbitofrontal cortex activity is related to the evaluation of punishers that can lead to a change in behavior. The recent convergence of findings from neuroimaging,

neuropsychology and neurophysiology indicates that the human orbitofrontal cortex is an important nexus for sensory integration, emotional processing and hedonic experience. It has become clear that the orbitofrontal cortex has an important role in emotional disorders such as depression [45].

Studies examining depressed elderly populations have consistently found smaller OFC volumes [10,12,13,47]. Recently, a meta-analysis confirmed previous findings of GM atrophy in elderly patients with depression [48]. Nevertheless, a recent multimodal study did not find differences in GM volumes between people with LLD and controls [16]. It is important to note, however, that their results might have been influenced by the low HAM-D scores of the LLD group and the fact that most participants were currently using psychotropic medications [16].

The presence of GM reduction in specific OFC subregions of PG compared with CG might reflect disease-specific modifications of the elderly people brains with depression [13], which suggests that GM reduction is a characteristic of LLD depression and a potential biomarker for depressive episodes. However, whether this GM reduction occurs before the development of depression (as a pre-existing, vulnerability marker for depression) or is a consequence of depression remains unclear [49]. Sustained exposure to elevated glucocorticoid levels via chronic stress might produce OFC atrophy and make patients vulnerable to major depression [50]. Alternatively, vascular lesions might decrease GM volume [10]. Longitudinal studies are needed to elucidate this issue.

Another interesting finding is related to the OFC volume and outcome prediction: NRG had the smallest OFC volume, followed by RG, and by CG. In comparison with CG, RG showed GM reduction in a cluster that included the bilateral OFC and in another cluster that included the right middle temporal pole. Furthermore, the NRG showed an even greater GM reduction in the OFC bilaterally compared with the CG. More

specifically, in comparison with the CG, the NRG showed significant volumetric reductions in some OFC subregions (the right superior lateral OFC, the middle lateral OFC bilaterally, and the medial OFC bilaterally) that RG did not show.

These results suggest that regional GM reductions can predict treatment response. Other studies identified GM reduction of the cingulum and the hippocampus as predictive factors of outcome. Gunning et al. [20] found an association between the dorsal and rostral anterior cingulate volumes and poorer treatment response to escitalopram in individuals with LLD compared with controls. Hsieh et al. [18] reported that smaller hippocampal volumes were related to decreased response to AD, whereas Janssen et al. [21] did not find structural differences between remitted and non-remitted individuals with LLD. Recently, a study showed that primary hippocampal volume and frontal pole thickness differed between patients who achieved remission and patients who did not [51]. In addition, they found that primary hippocampal volume and some cognitive variables predict antidepressant response. In the present study, we did not find hippocampal volumetric differences when comparing PG and CG, RG and CG, NR and CG, nor NR and RG. A possible explanation for these results may be due to methodological differences, such as sample size and differences in population characteristics.

Interestingly, we found that the RG had smaller volume in the right middle temporal pole than CG. A previous study found smaller volumes of the right superior frontal cortex, the left postcentral cortex, and the right middle temporal gyrus in remitted geriatric patients relative to controls [52]. There is evidence that the OFC receives projections from temporoparietal cortices which contribute to integrating viscerosensory information with affective signals [53,54]. In depressed patients, three previous MRI studies did not show a difference in total temporal lobe volume compared with controls

[55-57]. Moreover, another study [58] compared LLD and control group regarding 24 ROIs. After controlling for multiple comparisons, subjects with LLD had significantly smaller volumes than non-depressed subjects in 17 of 24 areas, which included the OFC, the hippocampus, the parahippocampal area, and the temporal lobe (including the temporal pole). These findings should, however, be viewed cautiously. Another LLD study [12] found prominent brain size reductions in the depressed subjects in the OFC bilaterally. However, cortical GM measurements revealed significant GM increases in the OFC, adjacent to focal trend level significant decreases of GM in the same region. Depressed patients also exhibited significant GM increases in the parietal cortices, as well as the left temporal cortex. [12]. This finding warrants further investigation to clarify this issue.

Moreover, the logistic regression (table 2) showed that baseline MMSE scores and standardized left superior lateral OFC volumes could classify patients based on the remission criteria (table 3 and table 4). Previously [27], we found baseline MMSE score as a predictor of poorer treatment response. In the present study, according to the logistic regression model, if we consider the mean values of the variables, the likelihood of remission is 50%. If we increase one unit in the MMSE score, the likelihood of remission will increase 12%. On the other hand, if we increase 8% (range of the confidence interval) the baseline standardized LSOFC volume, the likelihood of remission will increase 36%. These results suggest that depressed elderly patients with cognitive impairment and with smaller LSOFC volume will have a worse outcome of depression treatment.

Our data supports the hypothesis that LLD is associated with smaller OFC volume and can be a potential biomarker of LLD. Moreover, we found that a general cognitive

evaluation (MMSE) and a volumetric measure of the OFC can be potential biomarkers of treatment response.

Strengths

This cross-sectional and prospective clinical and neuroimaging study examined elderly patients with depression. Our sample consisted of patients with mild to moderate symptoms of depression without psychotic symptoms (which represents the majority of patients with depression in the community). Most of these patients did not use AD during their MRI brain scan (at baseline), thus partially avoiding the confounding neurogenic effects of the AD on the brain. Patients and controls generally had few and low severity comorbidities. The low education level of this sample is representative of elderly patients in developing countries.

Limitations

Our findings should be interpreted with caution due to our relatively small sample size, although our significant finding is noteworthy for such a relatively small sample. Furthermore, our sample is composed of patients with mild to moderate symptoms of depression; thus, we may not generalize these findings to patients with more severe depression or to patients who have been hospitalized. The small sample size also precluded an analysis of age of depressive onset that would allow us to examine the effect of age of onset in our models. We were unable to examine other factors that increase vulnerability for depression (e.g., genetic markers, a history of abuse or stressful early life events) that might be related to volumetric reduction that precedes depression onset.

Moreover, our results cannot shed light on the causality between LLD and GM volumetric reduction due to its cross-sectional design. To elucidate the relationship

between brain changes and the pathophysiology of LLD, longitudinal neuroimaging studies are required.

Conclusions

GM reduction in the OFC bilaterally is a characteristic of the LLD and a potential biomarker. Baseline cognitive impairment and smaller left superior lateral OFC volume can predict outcome after AD treatment in LLD.

Acknowledgements

Sponsors: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), grant no. 04/09586-9.

Dr. Salma R. I. Ribeiz is supported by a Ph.D. scholarship from the CAPES Agency (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) and by a doctorate "sandwich" scholarship from the CAPES Agency. Dr. Cássio M. C. Bottino is a researcher of the "National Counsel of Technological and Scientific Development" (CNPq – Researcher Level 2). Dr. David Steffens is supported by U.S. National Institute of Mental Health grant K24 MH070027.

References

1. Craighead WE SE, Brosse AL, Llardi SS (2007) Psychosocial treatments for major depressive disorder. In: Nathan PE GJ, editor. 3rd edition ed. New York: Oxford University Press. pp. 271-287.
2. Nemeroff CB SA (2007) Pharmacological treatments for unipolar depression. In: Nathan PE GJ, editor. A guide to treatments that work. 3rd edition ed. New York: Oxford University Press. pp. 271-287.
3. Frodl T, Jager M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, et al. (2008) Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 33: 423-430.
4. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, et al. (2008) Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 10: 345-357.
5. Bottino CM, Barcelos-Ferreira R, Ribeiz SR (2012) Treatment of depression in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 14: 289-297.
6. Alexopoulos GS (2002) Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 687-695.
7. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 54: 515-528.
8. Egger K, Schocke M, Weiss E, Auffinger S, Esterhammer R, et al. (2008) Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res* 164: 237-244.
9. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM (2012) Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 22: 1-16.
10. Taylor WD, Macfall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, et al. (2007) Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. *Psychol Med* 37: 1763-1773.
11. Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A (2007) Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 15: 386-394.
12. Ballmaier M, Sowell ER, Thompson PM, Kumar A, Narr KL, et al. (2004) Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression. *Biol Psychiatry* 55: 382-389.
13. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, et al. (2004) Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 161: 99-108.
14. Avila R, Ribeiz S, Duran FL, Arrais JP, Moscoso MA, et al. (2009) Effect of temporal lobe structure volume on memory in elderly depressed patients. *Neurobiol Aging*.
15. Koolschijn PC, van Haren NE, Schnack HG, Janssen J, Hulshoff Pol HE, et al. (2010) Cortical thickness and voxel-based morphometry in depressed elderly. *Eur Neuropsychopharmacol* 20: 398-404.
16. Sexton CE, Allan CL, Le Masurier M, McDermott LM, Kalu UG, et al. (2012) Magnetic resonance imaging in late-life depression: multimodal examination of network disruption. *Arch Gen Psychiatry* 69: 680-689.
17. Colloby SJ, Firkbank MJ, Vasudev A, Parry SW, Thomas AJ, et al. (2011) Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression. *J Affect Disord* 133: 158-164.
18. Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, et al. (2002) Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 17: 519-525.

19. Alexopoulos GS, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Murphy CF (2008) Anterior cingulate dysfunction in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 23: 347-355.
20. Gunning FM, Cheng J, Murphy CF, Kanellopoulos D, Acuna J, et al. (2009) Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 829-836.
21. Janssen J, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Kok RM, Lampe IK, et al. (2007) Cerebral volume measurements and subcortical white matter lesions and short-term treatment response in late life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 22: 468-474.
22. Disabato BM, Sheline YI (2012) Biological basis of late life depression. *Curr Psychiatry Rep* 14: 273-279.
23. Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, et al. (2008) Hippocampus shape analysis and late-life depression. *PLoS One* 3: e1837.
24. Bottino CM, Azevedo D, Jr., Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, et al. (2008) Estimate of dementia prevalence in a community sample from Sao Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26: 291-299.
25. Barcelos-Ferreira R, Pinto JA, Jr., Nakano EY, Steffens DC, Litvoc J, et al. (2009) Clinically significant depressive symptoms and associated factors in community elderly subjects from Sao Paulo, Brazil. *Am J Geriatr Psychiatry* 17: 582-590.
26. American Psychiatric Association E (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC.
27. Ribeiz SR, Avila R, Martins CB, Moscoso MA, Steffens DC, et al. (2012) Validation of a treatment algorithm for major depression in an older Brazilian sample. *Int J Geriatr Psychiatry*.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
29. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, et al. (1986) 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* 149: 698-709.
30. Bottino CMC, Stoppe Jr. A., Scalco, A. Z., Ferreira R. C. R., Hototian, S. R., Scalco, M. Z., (2001) Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*
31. Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, et al. (1997) Informant-rated activities-of-daily-living (ADL) assessments: results of a study of 141 items in the U.S.A., Germany, Russia, and Greece from the International ADL Scale Development Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 Suppl 4: S39-44.
32. Folquitto JC, Bustamante SE, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, et al. (2007) The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Rev Bras Psiquiatr* 29: 350-353.
33. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
34. Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382-389.
35. Linn BS, Linn MW, Gurel L (1968) Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 16: 622-626.
36. Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised. . Maryland: National Institute of Mental Health.
37. Steffens DC, McQuoid DR, Krishnan KR (2002) The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression (STAGED) approach. *Psychopharmacol Bull* 36: 58-68.
38. Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *Neuroimage* 26: 839-851.
39. Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38: 95-113.

40. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, et al. (2012) Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology* 33: 1109-1114.
41. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, et al. (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210.
42. Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart ; New York: Georg Thieme. 122 p.
43. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM (2002) The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 243-249.
44. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C (1986) Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry* 148: 599-601.
45. Kringelbach ML (2005) The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6: 691-702.
46. Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72: 341-372.
47. Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR (2000) Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48: 971-975.
48. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP (2012) A Systematic Review and Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies in Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*.
49. Masi G, Brovedani P (2011) The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs* 25: 913-931.
50. Gourley SL, Swanson AM, Koleske AJ (2013) Corticosteroid-induced neural remodeling predicts behavioral vulnerability and resilience. *J Neurosci* 33: 3107-3112.
51. Sheline YI, Disabato BM, Hranilovich J, Morris C, D'Angelo G, et al. (2012) Treatment Course With Antidepressant Therapy in Late-Life Depression. *American Journal of Psychiatry* 169: 1185-1193.
52. Yuan Y, Zhu W, Zhang Z, Bai F, Yu H, et al. (2008) Regional gray matter changes are associated with cognitive deficits in remitted geriatric depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 64: 541-544.
53. Morecraft RJ, Geula C, Mesulam MM (1992) Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *J Comp Neurol* 323: 341-358.
54. Price JL (1999) Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann N Y Acad Sci* 877: 383-396.
55. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, et al. (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157: 115-118.
56. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, et al. (1993) Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50: 7-16.
57. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Desmond P, Coleman P, et al. (1997) Clinical, magnetic resonance imaging and endocrinological differences between delusional and non-delusional depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 12: 211-218.
58. Andreescu C, Butters MA, Begley A, Rajji T, Wu M, et al. (2008) Gray matter changes in late life depression--a structural MRI analysis. *Neuropsychopharmacology* 33: 2566-2572.

Figure Legend

Figure 1.

Brain regions with foci that show significant differences (yellow; $Z > 3.09$ cutoff, corresponding to $p < 0.001$, uncorrected for multiple comparisons) with regard to gray matter volumes between the patient group ($n=30$) and the control group ($n=22$). The foci of significance were overlaid on sagittal brain slices that were spatially normalized to approximate the Talairach and Tournoux stereotaxic atlas [43]. The numbers associated with each frame represent the standard x-axis coordinates. (A) Cluster of decreased gray matter volume in patients relative to controls. (B) Clusters of decreased gray matter volume in the remitted group ($n=15$) relative to the control group. (C) Cluster of decreased gray matter volume in the non-remitted group ($n=15$) relative to the control group.

Table 1. Baseline socio-demographic and clinical characteristics of the sample.

	Patients ($n=30$)	Controls ($n=22$)	Statistical test and p-value
Gender			
Female (%)	23 (76.7%)	17 (77.3%)	$\chi^2=0.003$, $p=0.959$
Age in years (SD)	70.73 (6.59)	70.41 (7.58)	$t=0.164$, $p=0.87$
Education in years (SD)	6.50 (5.49)	9.91 (5.12)	$t=-2.27$, $p=0.027$
MMSE (SD)	24.90 (4.188)	27.95 (1.84)	$t=-3.196$, $p=0.002$
CAMCOG (SD)	81.87 (15.469)	91.95(7.18)	$t=-2.837$, $p=0.007$
HAM-D (SD)	19.37 (5.951)	2.27 (1.69)	$t=13.059$, $p< 0.001$
MADRS (SD)	24.10 (8.519)	1.18 (1.33)	$t=12.475$, $p< 0.001$

B-ADL (SD)	2.44 (1.133)	1.28 (0.59)	MW= 108; p< 0.001
CIRS-Severity (SD)	1.29 (0.176)	1.17 (0.15)	t=2.495; p=0.016
CIRS-Comorbidity (SD)	0.87 (0.860)	0.40 (0.82)	MW= 228; p=0.067
Age at onset of depression (%)	EOD= 9 (30%) LOD=21 (70%)	-----	-----

Values in boldface are significant. N= number of patients; MMSE= Mini Mental State Examination; CAMCOG= Cambridge Cognitive Examination; B-ADL= Bayer Activities of Daily Living Scale; MADRS= Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HAM-D= Hamilton Rating Scale for Depression; CIRS= Cumulative Illness Rating Scale; EOD= Early Onset Depression; LOD= Late Onset Depression; SD= standard deviation; χ^2 refers to Chi-square; t refers to T test; MW refers to Mann-Whitney U. Gender and age at onset of depression were described in frequency and percentage.

Table2. Logistic regression model

Baseline characteristics	Coefficient estimate	Standard error	Wald χ^2	Df	p value
MMSE scores	0.258	0.122	4.462	1	0.034
Standardized left superior lateral OFC volumes	2207.256	1118.085	3.897	1	0.048
Constant	-15.832	6.377	6.164	1	0.013

Baseline characteristics included in the logistic regression: gender; age; education; type of depression (early or late onset depression); MMSE (Mini Mental State Examination) and MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating) scale scores; and standardized volumetric measures of the right and the left gyrus rectus, the medial OFC, the middle lateral OFC, the superior lateral OFC, the inferior lateral OFC.

Table3. Correct classifications of the NRG, RG and the overall percentage based on the baseline standardized left superior lateral OFC volumes and MMSE scores.

Step 1	NRG	RG	Percent correct
NRG	12	3	80.0%
RG	4	11	73.3%
Overall percentage	16	14	76.7%

12 . REFERÊNCIAS

12 Referências *

1. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2008.
2. Blazer D, Hughes DC, George LK. Age and impaired subjective support. Predictors of depressive symptoms at one-year follow-up. *The Journal of nervous and mental disease*. 1992 Mar;180(3):172-8. PubMed PMID: 1588335.
3. Manetti A, Hoertel N, Le Strat Y, Schuster JP, Lemogne C, Limosin F. Comorbidity of Late-Life Depression in the United States: A Population-based Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013 Aug 26. PubMed PMID: 23988281.
4. Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults. *Preventing chronic disease*. 2008 Jan;5(1):A22. PubMed PMID: 18082011. Pubmed Central PMCID: 2248771.
5. Barcelos-Ferreira R, Yoshio Nakano E, Steffens DC, Bottino CM. Quality of life and physical activity associated to lower prevalence of depression in community-dwelling elderly subjects from Sao Paulo. *Journal of affective disorders*. 2013 Sep 5;150(2):616-22. PubMed PMID: 23499164.
6. Bair BD. Frequently missed diagnosis in geriatric psychiatry. *The Psychiatric clinics of North America*. 1998 Dec;21(4):941-71, viii. PubMed PMID: 9890132.
7. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1999 Apr;174:307-11. PubMed PMID: 10533549.
8. 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. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2009 Jul;17(7):582-90. PubMed PMID: 19546654.
9. Penninx BW, Leveille S, Ferrucci L, van Eijk JT, Guralnik JM. Exploring the effect of depression on physical disability: longitudinal evidence from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *American journal of public health*. 1999 Sep;89(9):1346-52. PubMed PMID: 10474551. Pubmed Central PMCID: 1508750.
10. Luppá M, König HH, Heider D, Leicht H, Motzek T, Schomerus G, et al. Direct costs associated with depressive symptoms in late life: a 4.5-year

prospective study. *International psychogeriatrics / IPA*. 2013;25(2):292-302. Epub 2012 Oct 19.

11. Forlenza OV. Transtornos depressivos em idosos. In: Forlenza OV, Caramelli P, editors. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 377-89.

12. Bottino CMC. The challenge of treating depression in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:S45.

13. Tiemeier H. Biological risk factors for late life depression. *European journal of epidemiology*. 2003;18(8):745-50. PubMed PMID: 12974548.

14. Reynolds CF, 3rd, Alexopoulos GS, Katz IR, Lebowitz BD. Chronic depression in the elderly: approaches for prevention. *Drugs & aging*. 2001;18(7):507-14. PubMed PMID: 11482744.

15. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *International journal of geriatric psychiatry*. 2002 Nov;17(11):997-1005. PubMed PMID: 12404648.

16. Steingart A, Herrmann N. Major depressive disorder in the elderly: the relationship between age of onset and cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*. 1991;6:593-8.

17. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: age of onset and dementia. *Biol Psychiatry*. 1993 Aug 1;34(3):141-5. PubMed PMID: 8399805.

18. van Ojen R, Hooijer C, Bezemer D, Jonker C, Lindeboom J, van Tilburg W. Late-life depressive disorder in the community. I. The relationship between MMSE score and depression in subjects with and without psychiatric history. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1995 Mar;166(3):311-5. PubMed PMID: 7788121.

19. van Reekum R, Simard M, Clarke D, Binns MA, Conn D. Late-life depression as a possible predictor of dementia: cross-sectional and short-term follow-up results. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 1999 Spring;7(2):151-9. PubMed PMID: 10322243.

20. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2010 Feb;18(2):98-116. PubMed PMID: 20104067.

21. Marquett RM, Thompson LW, Reiser RP, Holland JM, O'Hara RM, Kesler SR, et al. Psychosocial predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for late-life depression: an exploratory study. *Aging & mental health*.

2013 Sep;17(7):830-8. PubMed PMID: 23631698. Pubmed Central PMCID: 3755101.

22. Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jun;17(6):519-25. PubMed PMID: 12112175. Epub 2002/07/12. eng.

23. Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, MacFall JR. Hippocampus shape analysis and late-life depression. *PLoS One*. 2008;3(3):e1837. PubMed PMID: 18350172. Pubmed Central PMCID: 2265542. Epub 2008/03/20. eng.

24. Gunning FM, Cheng J, Murphy CF, Kanellopoulos D, Acuna J, Hoptman MJ, et al. Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 2009 Aug;24(8):829-36. PubMed PMID: 19551696. Pubmed Central PMCID: 2828674.

25. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of affective disorders*. 1998 Sep;50(2-3):97-108. PubMed PMID: 9858069.

26. Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C, et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *Journal of affective disorders*. 2007 Nov;103(1-3):77-82. PubMed PMID: 17321595. Pubmed Central PMCID: 2680091.

27. Guscott R, Grof P. The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. *The American journal of psychiatry*. 1991 Jun;148(6):695-704. PubMed PMID: 2035712.

28. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, et al. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Archives of general psychiatry*. 1996 Oct;53(10):913-9. PubMed PMID: 8857868.

29. Baldwin RC, Simpson S. Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. *Journal of affective disorders*. 1997 Dec;46(3):163-73. PubMed PMID: 9547114.

30. Flint A, Rifat S. The effect of sequential antidepressant treatment in geriatric depression. *Journal of affective disorders*. 1995;36:105.

31. Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, Heo M, Ten Have T, Raue P, et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *The American journal of psychiatry*. 2005 Apr;162(4):718-24. PubMed PMID: 15800144. Pubmed Central PMCID: 2803683.

32. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995 Nov;25(6):1171-80. PubMed PMID: 8637947.
33. Judd LL, Akiskal HS, Maser JS, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of affective disorders*. 1996;50:97-108.
34. Whyte EM, Dew MA, Gildengers A, Lenze EJ, Bharucha A, Mulsant BH, et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: therapeutic implications. *Drugs & aging*. 2004;21(8):531-54. PubMed PMID: 15182217.
35. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. Desipramine treatment of major depression in patients over 75 years of age. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1995 Apr;15(2):99-105. PubMed PMID: 7782495.
36. Montamat SC, Davies AO. Physiological response to isoproterenol and coupling of beta-adrenergic receptors in young and elderly human subjects. *Journal of gerontology*. 1989 May;44(3):M100-5. PubMed PMID: 2541195.
37. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1182-9. PubMed PMID: 10450258.
38. Bottino CM, Barcelos-Ferreira R, Ribeiz SR. Treatment of depression in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):289-97. PubMed PMID: 22627999. Epub 2012/05/26. eng.
39. Ribeiz SR, Ávila R, Martins CB, Moscoso MA, Steffens DC, Bottino CM. Validation of a treatment algorithm for major depression in an older Brazilian sample. *International journal of geriatric psychiatry*. 2012;28(6):647-53.
40. Birkenhager TK, van den Broek WW, Moleman P, Buijn JA. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006 Aug;67(8):1266-71. PubMed PMID: 16965206.
41. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, et al. Clinical Results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Archives of general psychiatry*. 2004;61:669-80.
42. Steffens DC, McQuoid DR, Krishnan KR. The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression (STAGED) approach. *Psychopharmacol Bull*. 2002 Spring;36(2):58-68. PubMed PMID: 12397841. Epub 2002/10/26. eng.
43. Mulsant BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF, 3rd, Katz IR, Abrams R, Oslin D, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care

patients: the PROSPECT algorithm. *International journal of geriatric psychiatry*. 2001 Jun;16(6):585-92. PubMed PMID: 11424167.

44. Jacoby RJ, Dolan RJ, Levy R, Baldy R. Quantitative computed tomography in elderly depressed patients. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1983 Aug;143:124-7. PubMed PMID: 6616113.

45. Alexopoulos GS, Young RC, Shindedecker RD. Brain computer tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry*. 1992;31:591.

46. Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *The American journal of psychiatry*. 1991 May;148(5):617-20. PubMed PMID: 2018163.

47. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998 Jun 23;95(13):7654-8. PubMed PMID: 9636205. Pubmed Central PMCID: 22713.

48. Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2000 Mar;22(3):264-74. PubMed PMID: 10693154.

49. Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A. Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 May;15(5):386-94. PubMed PMID: 17463189. Pubmed Central PMCID: 3197853. Epub 2007/04/28. eng.

50. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 1993 Jan;50(1):7-16. PubMed PMID: 8422224.

51. Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Yue K, Huda A, Curran J, et al. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *The American journal of psychiatry*. 2002 Apr;159(4):630-6. PubMed PMID: 11925302.

52. Almeida OP, Burton EJ, Ferrier N, Mc Keith IG, O'Brien JT. Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. *Psychological Medicine*. 2003;33:681.

53. Taki Y, Kinomura S, Awata S, Inoue K, Sato K, Ito H, et al. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry. *Journal of affective disorders*. 2005 Nov;88(3):313-20. PubMed PMID: 16150493.

54. Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, MacFall JR, Marchuk DA, Svenson IK, et al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Archives of general psychiatry*. 2005 May;62(5):537-44. PubMed PMID: 15867107.
55. Weber K, Giannakopoulos P, Delaloye C, de Bilbao F, Moy G, Moussa A, et al. Volumetric MRI changes, cognition and personality traits in old age depression. *Journal of affective disorders*. 2010 Aug;124(3):275-82. PubMed PMID: 20018381.
56. Koolschijn PC, van Haren NE, Schnack HG, Janssen J, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Cortical thickness and voxel-based morphometry in depressed elderly. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Jun;20(6):398-404. PubMed PMID: 20227249. Epub 2010/03/17. eng.
57. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013 Feb;21(2):184-95. PubMed PMID: 23343492.
58. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, 3rd, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *The American journal of psychiatry*. 2002 Aug;159(8):1424-7. PubMed PMID: 12153839.
59. Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 1989 Jun;34(5):445-6. PubMed PMID: 2766198.
60. Steffens DC, Potter GG, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Burke JR, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2007 Oct;15(10):839-49. PubMed PMID: 17623814.
61. Janssen J, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Kok RM, Lampe IK, de Leeuw FE, et al. Cerebral volume measurements and subcortical white matter lesions and short-term treatment response in late life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 May;22(5):468-74. PubMed PMID: 17357181. Epub 2007/03/16. eng.
62. Yuan Y, Zhu W, Zhang Z, Bai F, Yu H, Shi Y, et al. Regional gray matter changes are associated with cognitive deficits in remitted geriatric depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):541-4. PubMed PMID: 18550031.

63. Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, MacFall JR. Hippocampus shape analysis and late-life depression. *PloS one*. 2008;19(3(3)):e1837.
64. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *The American journal of psychiatry*. 1997 Apr;154(4):497-501. PubMed PMID: 9090336.
65. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of general psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915-22. PubMed PMID: 9337771.
66. Krishnan KR, McDonald WM. Arteriosclerotic depression. *Medical hypotheses*. 1995 Feb;44(2):111-5. PubMed PMID: 7596303.
67. Krishnan KR. Organic bases of depression in the elderly. *Annual review of medicine*. 1991;42:261-6. PubMed PMID: 2035971.
68. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Archives of general psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1090-6. PubMed PMID: 14609884.
69. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Archives of general psychiatry*. 2002 Sep;59(9):785-92. PubMed PMID: 12215077.
70. Sneed JR, Rindskopf D, Steffens DC, Krishnan KR, Roose SP. The vascular depression subtype: evidence of internal validity. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):491-7. PubMed PMID: 18490003. Pubmed Central PMCID: 2597784.
71. Taylor WD, Macfall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, et al. Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. *Psychol Med*. 2007 Dec;37(12):1763-73. PubMed PMID: 17335636. Epub 2007/03/06. eng.
72. Nebes RD, Reynolds CF, 3rd, Boada F, Meltzer CC, Fukui MB, Saxton J, et al. Longitudinal increase in the volume of white matter hyperintensities in late-onset depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 2002 Jun;17(6):526-30. PubMed PMID: 12112176.
73. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL, Mehringer CM. Clinical and neuroradiologic features associated with chronicity in late-life depression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 1999 Fall;7(4):309-16. PubMed PMID: 10521163.
74. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive

disorder: follow up study. *Bmj*. 1998 Oct 10;317(7164):982-4. PubMed PMID: 9765166. Pubmed Central PMCID: 28682.

75. Longstreth WT, Jr., Arnold AM, Beauchamp NJ, Jr., Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005 Jan;36(1):56-61. PubMed PMID: 15569873.

76. Santrock JW. *A Topical Approach to Human Life-span Development*. St. Louis, MO: McGraw-Hill; 2007.

77. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9. PubMed PMID: 12869766.

78. Heiden A, Kettenbach J, Fischer P, Schein B, Ba-Ssalamah A, Frey R, et al. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *Journal of psychiatric research*. 2005 May;39(3):285-93. PubMed PMID: 15725427.

79. Iosifescu DV, Renshaw PF, Lyoo IK, Lee HK, Perlis RH, Papakostas GI, et al. Brain white-matter hyperintensities and treatment outcome in major depressive disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2006 Feb;188:180-5. PubMed PMID: 16449707.

80. Videbech P, Ravnkilde B, Gammelgaard L, Egander A, Clemmensen K, Rasmussen NA, et al. The Danish PET/depression project: performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain. *Psychiatry research*. 2004 Feb 15;130(2):117-30. PubMed PMID: 15033182.

81. DSM-IV-TR. *American Psychiatric Association e Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. APA, editor. Washington, DC2000.

82. 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 Nov;12(3):189-98. PubMed PMID: 1202204. Epub 1975/11/01. eng.

83. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, 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 Dec;149:698-709. PubMed PMID: 3790869. Epub 1986/12/01. eng.

84. Bottino CMC, Stoppe Jr. A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hototian SR, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão Brasileira do CAMDEX. In: *Neuro-Psiquiatria Ad*, editor. III RPDA/2001 Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Disorders Relacionadas; Rio de Janeiro Jornal Oficial da Academia Brasileira de Neurologia; 2001. p. 20.

85. Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, Pittas J, et al. Informant-rated activities-of-daily-living (ADL) assessments: results of a study of

141 items in the U.S.A., Germany, Russia, and Greece from the International ADL Scale Development Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 4:S39-44. PubMed PMID: 9339272. Epub 1997/01/01. eng.

86. Folquitto JC, Bustamante SE, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, 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. PubMed PMID: 17713707. Epub 2007/08/24. eng.

87. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62. PubMed PMID: 14399272. Pubmed Central PMCID: 495331. Epub 1960/02/01. eng.

88. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9. PubMed PMID: 444788. Epub 1979/04/01. eng.

89. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968 May;16(5):622-6. PubMed PMID: 5646906. Epub 1968/05/01. eng.

90. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 1988.

91. SPM. Statistical Parametric Mapping [cited 2013 27/09/2013]. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.

92. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, et al. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012 Jun;33(6):1109-14. PubMed PMID: 22300935.

93. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Colchester A, Suetens P. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *IEEE transactions on medical imaging*. 2001 Aug;20(8):677-88. PubMed PMID: 11513020.

94. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE transactions on medical imaging*. 1999 Oct;18(10):897-908. PubMed PMID: 10628949.

95. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. A unifying framework for partial volume segmentation of brain MR images. *IEEE transactions on medical imaging*. 2003 Jan;22(1):105-19. PubMed PMID: 12703764.

96. Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, Marchal G, Suetens P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE transactions on medical imaging*. 1997 Apr;16(2):187-98. PubMed PMID: 9101328.

97. Chang CC, Yu SC, McQuoid DR, Messer DF, Taylor WD, Singh K, et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. *Psychiatry research*. 2011 Jul 30;193(1):1-6. PubMed PMID: 21596532. Pubmed Central PMCID: 3105213.
98. ITK-SNAP. <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>; [cited 2013 27/09/2013]. Available from: <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>.
99. Potter GG, Blackwell AD, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC, Sahakian BJ, et al. Prefrontal white matter lesions and prefrontal task impersistence in depressed and nondepressed elders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007 Oct;32(10):2135-42. PubMed PMID: 17299509.
100. Muller MJ, Szegedi A, Wetzell H, Benkert O. Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Journal of affective disorders*. 2000 Nov;60(2):137-40. PubMed PMID: 10967373.
101. Del Porto JA. Aspectos gerais das escalas para avaliação de depressão. Escalas de Avaliação para Monitorização de Tratamento com Psicofármacos. São Paulo: Centro de Pesquisa em Psicobiologia Clínica do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina; 1989. p. 93-100.
102. Dratcu L, LC R, HM C. Escalas de avaliação da depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery- Asberg e visual e analógica do humor. *Rev Assoc Bras Psiquiatr*. 1985;7:59-65.
103. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human brain mapping*. 1996;4(1):58-73. PubMed PMID: 20408186.
104. Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*. 1996 Dec;4(3 Pt 1):223-35. PubMed PMID: 9345513.
105. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*. 1995 Jun;2(2):89-101. PubMed PMID: 9343592.
106. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;14 Suppl 5:S503-10. PubMed PMID: 15550349. Epub 2004/11/20. eng.
107. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature reviews Neuroscience*. 2005 Sep;6(9):691-702. PubMed PMID: 16136173.

108. Drevets WC. Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression *Ann NY Acad Sci.* 2007;1121:499–527
109. DSM-5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
110. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex.* 2000 Mar;10(3):206-19. PubMed PMID: 10731217.
111. Lee SH, Payne ME, Steffens DC, McQuoid DR, Lai TJ, Provenzale JM, et al. Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2003 Sep 1;54(5):529-33. PubMed PMID: 12946881.
112. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, 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. PubMed PMID: 14702257. Epub 2004/01/02. eng.
113. Dotson VM, Davatzikos C, Kraut MA, Resnick SM. Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN.* 2009 Sep;34(5):367-75. PubMed PMID: 19721847. Pubmed Central PMCID: 2732743.
114. Frodl T, Jager M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci.* 2008 Sep;33(5):423-30. PubMed PMID: 18787661. Pubmed Central PMCID: 2527720. Epub 2008/09/13. eng.
115. Lavretsky H, Roybal DJ, Ballmaier M, Toga AW, Kumar A. Antidepressant exposure may protect against decrement in frontal gray matter volumes in geriatric depression. *The Journal of clinical psychiatry.* 2005 Aug;66(8):964-7. PubMed PMID: 16086609.
116. Smith R, Chen K, Baxter L, Fort C, Lane RD. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of affective disorders.* 2013 Apr 25;146(3):414-9. PubMed PMID: 23017544.
117. Morecraft RJ, Geula C, Mesulam MM. Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *The Journal of comparative neurology.* 1992 Sep 15;323(3):341-58. PubMed PMID: 1460107.
118. Price JL. Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999 Jun 29;877:383-96. PubMed PMID: 10415660.

119. Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Inoue H, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry research*. 2010 Jan 30;181(1):64-70. PubMed PMID: 19959342.
120. Andreescu C, Mulsant BH, Houck PR, Whyte EM, Mazumdar S, Dombrovski AY, et al. Empirically derived decision trees for the treatment of late-life depression. *The American journal of psychiatry*. 2008 Jul;165(7):855-62. PubMed PMID: 18450930. Pubmed Central PMCID: 2840395.
121. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry*. 2000 Jan;157(1):115-8. PubMed PMID: 10618023.
122. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Desmond P, Coleman P, Tress B. Clinical, magnetic resonance imaging and endocrinological differences between delusional and non-delusional depression in the elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997 Feb;12(2):211-8. PubMed PMID: 9097214.
123. Ballmaier M, Sowell ER, Thompson PM, Kumar A, Narr KL, Lavretsky H, et al. Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):382-9. PubMed PMID: 14960291. Epub 2004/02/13. eng.
124. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in neurobiology*. 2004 Apr;72(5):341-72. PubMed PMID: 15157726.
125. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews Neuroscience*. 2002 Aug;3(8):655-66. PubMed PMID: 12154366.
126. Laks J, Engelhardt E. Depressão vascular. In: Bottino CM, Blay SL, Laks J, editors. *Diagnóstico e Tratamentos dos Transtornos do Humor em Idosos*. São Paulo: Editora Atheneu; 2012. p. 139-64.
127. Sheline YI, Disabato BM, Hranilovich J, Morris C, D'Angelo G, Pieper C, et al. Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression. *The American journal of psychiatry*. 2012 Nov 1;169(11):1185-93. PubMed PMID: 23534057. Pubmed Central PMCID: 3752387.
128. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004 Apr;65(4):492-9. PubMed PMID: 15119911.
129. O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *The American journal of psychiatry*. 2004 Nov;161(11):2081-90. PubMed PMID: 15514410.

130. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*. 2000 Oct;57(10):925-35. PubMed PMID: 11015810.
131. Starkman MN, Giordani B, Berent S, Schork MA, Schteingart DE. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosomatic medicine*. 2001 Nov-Dec;63(6):985-93. PubMed PMID: 11719638.
132. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Archives of general psychiatry*. 1999 Jun;56(6):527-33. PubMed PMID: 10359467.
133. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 15;48(8):766-77. PubMed PMID: 11063973.
134. Egger K, Schocke M, Weiss E, Auffinger S, Esterhammer R, Goebel G, et al. Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry research*. 2008 Dec 30;164(3):237-44. PubMed PMID: 19013058.
135. Kumar A, Bilker W, Lavretsky H, Gottlieb G. Volumetric asymmetries in late-onset mood disorders: an attenuation of frontal asymmetry with depression severity. *Psychiatry research*. 2000 Nov 20;100(1):41-7. PubMed PMID: 11090724.
136. Andreescu C, Butters MA, Begley A, Rajji T, Wu M, Meltzer CC, et al. Gray matter changes in late life depression--a structural MRI analysis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008 Oct;33(11):2566-72. PubMed PMID: 18075490. Pubmed Central PMCID: 2872084.
137. Sheline YI. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Molecular psychiatry*. 1996 Sep;1(4):298-9. PubMed PMID: 9118352.
138. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, et al. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2000 Aug 15;48(4):301-9. PubMed PMID: 10960161.
139. Sachs-Ericsson N, Corsentino E, Moxley J, Hames JL, Rushing NC, Sawyer K, et al. A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning. *Aging & mental health*. 2013;17(1):1-11. PubMed PMID: 22934752. Pubmed Central PMCID: 3535510.
140. Sexton CE, Allan CL, Le Masurier M, McDermott LM, Kalu UG, Herrmann LL, et al. Magnetic resonance imaging in late-life depression:

multimodal examination of network disruption. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jul;69(7):680-9. PubMed PMID: 22752234. Epub 2012/07/04. eng.

141. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *International journal of geriatric psychiatry*. 2013 May;28(5):441-9. PubMed PMID: 22815126.

142. Simpson SW, Baldwin RC, Burns A, Jackson A. Regional cerebral volume measurements in late-life depression: relationship to clinical correlates, neuropsychological impairment and response to treatment. *International journal of geriatric psychiatry*. 2001 May;16(5):469-76. PubMed PMID: 11376462.

143. Zeng LL, Liu L, Liu Y, Shen H, Li Y, Hu D. Antidepressant treatment normalizes white matter volume in patients with major depression. *PLoS one*. 2012;7(8):e44248. PubMed PMID: 22957005. Pubmed Central PMCID: 3431303.

144. Alalade E, Denny K, Potter G, Steffens D, Wang L. Altered cerebellar-cerebral functional connectivity in geriatric depression. *PLoS one*. 2011;6(5):e20035. PubMed PMID: 21637831. Pubmed Central PMCID: 3102667.

145. Frodl TS, Bokde ALW, Scheuerecker J, Lisiecka D, Schoepf V. Functional connectivity bias of the orbitofrontal cortex in drug-free patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2010 (67):161–7.

146. Tham MW, Woon PS, Sum MY, Lee TS, Sim K. White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *Journal of affective disorders*. 2011 Jul;132(1-2):26-36. PubMed PMID: 20889213.

147. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology review*. 2010 Sep;20(3):236-60. PubMed PMID: 20821056.

148. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009 Jul 1;29(26):8586-94. PubMed PMID: 19571149. Pubmed Central PMCID: 2742620.

149. Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral cortex*. 2009 Oct;19(10):2485-97. PubMed PMID: 19592571. Pubmed Central PMCID: 2742600.

150. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*.

2010 Jul-Aug;46(7):831-44. PubMed PMID: 20152963. Pubmed Central PMCID: 2873095.

151. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, et al. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *European journal of radiology*. 2011 Nov;80(2):395-9. PubMed PMID: 20466498.

152. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Scupin I, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Archives of general psychiatry*. 2008 Oct;65(10):1156-65. PubMed PMID: 18838632.

153. Heyder K, Suchan B, Daum I. Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta psychologica*. 2004 Feb-Mar;115(2-3):271-89. PubMed PMID: 14962404.

154. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Marien P. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008 Sep;110(8):763-73. PubMed PMID: 18602745.

155. Vasic N, Walter H, Sambataro F, Wolf RC. Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing. *Psychol Med*. 2009 Jun;39(6):977-87. PubMed PMID: 18845009.

156. Guo WB, Liu F, Xue ZM, Yu Y, Ma CQ, Tan CL, et al. Abnormal neural activities in first-episode, treatment-naive, short-illness-duration, and treatment-response patients with major depressive disorder: a resting-state fMRI study. *Journal of affective disorders*. 2011 Dec;135(1-3):326-31. PubMed PMID: 21782246.

157. Liu L, Zeng LL, Li Y, Ma Q, Li B, Shen H, et al. Altered cerebellar functional connectivity with intrinsic connectivity networks in adults with major depressive disorder. *PloS one*. 2012;7(6):e39516. PubMed PMID: 22724025. Pubmed Central PMCID: 3377654.

158. Liu F, Guo W, Liu L, Long Z, Ma C, Xue Z, et al. Abnormal amplitude low-frequency oscillations in medication-naive, first-episode patients with major depressive disorder: a resting-state fMRI study. *Journal of affective disorders*. 2013 Apr 25;146(3):401-6. PubMed PMID: 23116810.

159. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human brain mapping*. 2008 Jun;29(6):683-95. PubMed PMID: 17598168. Pubmed Central PMCID: 2873772.

160. Malloy P, Correia S, Stebbins G, Laidlaw DH. Neuroimaging of white matter in aging and dementia. *The Clinical neuropsychologist*. 2007 Jan;21(1):73-109. PubMed PMID: 17366279.

161. MacFall JR, Taylor WD, Rex DE, Pieper S, Payne ME, McQuoid DR, et al. Lobar distribution of lesion volumes in late-life depression: the Biomedical Informatics Research Network (BIRN). *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006 Jul;31(7):1500-7. PubMed PMID: 16341022.
162. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, Sorensen L, Frandsen J, Jonsdottir KY, et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1389-99. PubMed PMID: 19895719.
163. Hickie I, Naismith S, Ward PB, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, et al. Vascular risk and low serum B12 predict white matter lesions in patients with major depression. *Journal of affective disorders*. 2005 Apr;85(3):327-32. PubMed PMID: 15780703.
164. O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1996 Apr;168(4):477-85. PubMed PMID: 8730945.
165. Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, Little CL, Pearson M, Scott EM, et al. Psychomotor slowing in older patients with major depression: Relationships with blood flow in the caudate nucleus and white matter lesions. *Psychiatry research*. 2007 Aug 15;155(3):211-20. PubMed PMID: 17574392.
166. Li L, Ma N, Li Z, Tan L, Liu J, Gong G, et al. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain research*. 2007 Sep 7;1168:124-8. PubMed PMID: 17706950.
167. Ma N, Li L, Shu N, Liu J, Gong G, He Z, et al. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2007 May;164(5):823-6. PubMed PMID: 17475743.
168. Zou K, Huang X, Li T, Gong Q, Li Z, Ou-yang L, et al. Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2008 Nov;33(6):525-30. PubMed PMID: 18982175. Pubmed Central PMCID: 2575756.
169. Kieseppa T, Eerola M, Mantyla R, Neuvonen T, Poutanen VP, Luoma K, et al. Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Journal of affective disorders*. 2010 Jan;120(1-3):240-4. PubMed PMID: 19467559.
170. Wen W, Sachdev PS, Chen X, Anstey K. Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric

study in a large epidemiological sample. *Neuroimage*. 2006 Feb 15;29(4):1031-9. PubMed PMID: 16253521.

171. Colloby SJ, Firbank MJ, Thomas AJ, Vasudev A, Parry SW, O'Brien JT. White matter changes in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Journal of affective disorders*. 2011 Dec;135(1-3):216-20. PubMed PMID: 21862137.

* De acordo com:

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 da FMUSP. Elaborado por
Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S.
Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e
Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals
Indexed in Index Medicus*.

Apêndice

APÊNDICE

Produção científica relacionada à tese.

1. Bottino CMC, Barcelos-Ferreira R, Ribeiz SRI, Avila R, Alves TCTF, Busatto GF. Depressão associada ao envelhecimento: epidemiologia, tratamento e correlatos cerebrais. In: Busatto GF, editor. Neurociência aplicada à Prática Clínica. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. p177-90.
2. Ribeiz SRI. Psicofarmacoterapia dos transtornos depressivos: combinação de medicações, estratégias de potenciação. In: Bottino CMC, Blay, S, Laks J, editors. Diagnóstico e Tratamento dos Transtornos de Humor em Idosos. São Paulo: Editora Atheneu, 2012. p.331-50.
3. Ribeiz SR, Ávila R, Martins CB, Moscoso MA, Steffens DC, Bottino CM. Validation of a treatment algorithm for major depression in an older Brazilian sample. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jun;28(6):647-53. doi: 10.1002/gps.3876. Epub 2012 Sep 26.
4. Bottino CM, Barcelos-Ferreira R, Ribeiz SR. Treatment of depression in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):289-97. doi:10.1007/s11920-012-0281-z.
5. Salma R I Ribeiz, Fabio Duran, Melaine Oliveira, Diana Bezerra, Claudio C Castro, David C Steffens, Geraldo F Busatto, Cássio M C Bottino. Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in

patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study. PLOS ONE, prelo.

Treatment of Depression in Older Adults

Cássio M. C. Bottino · Ricardo Barcelos-Ferreira ·
Salma R. I. Ribeiz

© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract Depression is the most frequent mental disorder in older people, often causing emotional distress and reduced quality of life. Despite its clinical significance, depression remains underdiagnosed and inadequately treated in older patients. Regarding prognosis, data suggest that almost 70% of patients, treated long enough and with appropriate doses, recover from an index episode of depression. Antidepressants are efficient for treating depressed outpatients with several comorbid physical diseases as well as hospitalized patients, with selective serotonin reuptake inhibitors being the antidepressants of choice for older patients. Available data can guide pharmacological treatment in both the acute and maintenance stages, but further research is required to guide clinical strategies when remission is not achieved. Approaches for the management of resistance to treatment are summarized, including optimization strategies, drug changes, algorithms, and combined and augmentation pharmacological treatments. Finally, additional therapeutic choices such as electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation, and integrated psychotherapy are presented.

Keywords Depression · Aging · Older adults · Comorbidity · Polypharmacy · Antidepressants · Tricyclic antidepressants · Selective serotonin reuptake inhibitors · Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors · Monoamine oxidase inhibitors · Adverse effects · Treatment · Resistance to treatment · Recovery · Electroconvulsive

C. M. C. Bottino (✉) · R. Barcelos-Ferreira · S. R. I. Ribeiz
Old Age Research Group (PROTER), Institute of Psychiatry,
University of São Paulo Medical School,
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, Cerqueira César,
São Paulo, SP, Brazil CEP 05403-010
e-mail: cbottino@usp.br

therapy · Transcranial magnetic stimulation · Integrated psychotherapy

Introduction

Among the mental disorders that affect older people, depression is the most frequent cause of emotional distress and reduced quality of life and is recognized as a serious public health problem [1]. There is ongoing debate as to whether the prevalence of depression increases or decreases with age [2]. Formal diagnoses of depression are less common in older people; the frequencies of such diagnoses are considerably lower than those in younger populations [3, 4]. However, when broader measures are used, including those that do not exclude a diagnosis of depression in the presence of conditions that are more common in older people, such as bereavement or dementia, prevalence rates of between 6 and 20 % have been reported in community-dwelling populations [5, 6], of up to 50 % in older people living in residential care [7] and of 48 % in a hospital sample [8].

Despite its clinical significance, depression remains underdiagnosed and inadequately treated in approximately 70 % of cases. According to surveys of patients being assisted at primary healthcare facilities in the United States, only 22.7 % of patients with depression were prescribed antidepressants, and only 13.7 % of those patients were receiving the proper dose [9].

The aim of this paper is to review the literature on pharmacological and nonpharmacological interventions for the treatment of late-life depression and to suggest approaches that combine evidence-based data and clinical experience.

Pharmacokinetic Considerations in the Elderly

Owing to changes in the efficiency of hepatic, renal, and gastrointestinal function with aging, the pharmacokinetic parameters of drugs are altered in the elderly, which can affect how these drugs should be administered. In particular, the efficiency of psychotropic drug metabolism declines with age, leading to prolonged elimination half-life, reduced clearance, and elevated plasma levels. Therefore, compared with younger patients, elderly patients may be exposed to a higher risk of side effects at a given dose of antidepressant. This can be confounded by pharmacodynamic changes with age, which are possibly related to increases in receptor sensitivity. Elderly patients become more susceptible to a number of drug side-effects, particularly to those concerning the central and autonomic nervous systems [10]. Elderly patients seem more susceptible to common antidepressant side-effects, such as sedation, anticholinergic effects, extrapyramidal effects and orthostatic hypertension. These side-effects can occur even at modest plasma drug levels [11]. Sedation is of particular concern in the elderly because of falls, which can cause fractures in patients who potentially have osteoporosis.

It is important to consider the side-effect profile of antidepressant drugs when making prescriptions for the elderly (Table 1). Tricyclic antidepressants (TCAs) are generally poorly tolerated in this respect, with the exception of desipramine and nortriptyline. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are better tolerated and do not have the potentially serious cardiovascular side-effects of TCAs; SSRIs do have gastrointestinal side-effects and can precipitate a serotonin withdrawal syndrome. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and bupropion are generally well tolerated [10].

Efficacy of Antidepressants in the Elderly

Studies assessing the prognosis of depression in the elderly indicate that approximately 70 % of patients, if they are treated long enough and with appropriate doses, recover from the index episode of depression. Nevertheless, the recommendation is to maintain at least 6 weeks of treatment for antidepressants to attain their optimal effect, and efficacy must be questioned when there is no response in the first 4 weeks [12].

With regard to the pharmacological treatment of depression in the elderly, a review of controlled clinical trials showed that all three classes of antidepressants (TCAs, SSRIs, and monoamine oxidase inhibitors [MAOIs]) are efficient for treating outpatients with several physical diseases and hospitalized patients [13].

Selective serotonin reuptake inhibitors are currently the antidepressants of choice for elderly patients. The most commonly observed adverse effects are nausea, diarrhea,

and weight changes; increased risk of bone fractures (falls); sexual dysfunction; hyponatremia (especially in women with low body mass index or who use diuretics); and increased risk of gastrointestinal bleeding (especially in patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs or warfarin) [14].

Among tricyclic antidepressants (TCAs), nortriptyline is the best tolerated and has received considerable attention in the treatment of the elderly. Adverse events reported with nortriptyline include tachycardia, dry mouth, constipation, and taste abnormalities.

The efficacy and tolerability of TCAs, SSRIs, and MAOIs for the treatment of depressed elderly are relatively well studied, although the MAOIs may be an exception. In another literature review, Salzman et al. [15] noted that MAOIs have been demonstrated to be safe and effective for depressed elderly in a small number of studies. The authors concluded that more research with MAOIs is required in patients with severe medical disorders and in elderly subjects.

Other antidepressants, such as bupropion, duloxetine, mirtazapine, and venlafaxine, are considered to be effective and safe for the treatment of depressed elderly patients, but there is little evidence regarding their use in this population [15].

The advantages of bupropion include activation, which may be indicated in elderly patients with anergic depression or significant psychomotor retardation, and a lack of cardiovascular, anticholinergic or cognitive adverse effects. Bupropion does not cause sedation, but it may interfere with sleep [15]. Its extended release formulation showed efficacy similar to that of paroxetine and a lower frequency of some adverse effects in the elderly [16].

Duloxetine was assessed in two multicenter placebo-controlled trials that included depressed patients who were at least 55 years old. Duloxetine was significantly better than the placebo on the Hamilton depression scale, and the estimated probability of remission for patients treated with duloxetine (44.1 %) was significantly higher than for the placebo group (16.1 %). Generalized and lumbar pain also improved in the duloxetine group [17].

Mirtazapine is an effective and safe antidepressant in the elderly, with anxiolytic and sedative properties that also make it useful as a hypnotic agent. Mirtazapine is not associated with drug interactions or enzymatic inhibition, and its most important adverse effect is weight gain [15]. In two randomized clinical trials performed with elderly patients, mirtazapine was compared with amitriptyline ($n=115$) and paroxetine ($n=246$), and it exhibited efficacy similar to the former [15] and higher than the latter [18].

The pharmacological profile of venlafaxine makes it an interesting alternative for elderly patients because of the unlikelihood of interactions with other drugs, the weak inhibition of cytochrome P450 and the low level of binding to serum proteins. The results of three double-blind and four

Table 1 Side-effects of antidepressant drugs

	Sedation	Hypotension	Anticholinergic side-effects	Altered cardiac rhythm and rate
Amitriptyline	+++	++	++++	+++
Amoxapine	+	++	++	++
Bupropion	0/+	0	0	0
Clomipramine	+++	+++	+++	+++
Desipramine	+	+/**	+	+
Doxepin	+/****	++	+++	++
Fluoxetine	0/+	0	0	0
Fluvoxamine	0/+	0	0	0
Imipramine	+	++	+/****	++
Maprotiline	+/****	++	++	+
Nefazodone	++	0	0	0
Nortriptyline	+	+	++	+
Paroxetine	+	0	+	0
Sertraline	0/+	0	0	0
Trazodone	++	++	+ ^a	+/**
Venlafaxine	0/+	0	0	0

0: none; 0/+: unusual; +: mild; +
+: moderate; +++: strong; ****:
very strong

^aExcept for dry mouth. Adapted
from Alexopoulos and Salzman
[56] and Small and Salzman [57]

open clinical trials confirmed the efficacy and safety of venlafaxine in depressed elderly patients [19]. The tolerable adverse effects included insomnia, agitation and dry mouth at the onset of treatment, whereas more severe adverse effects, such as falls or heart rhythm disorders, appeared to be rare. Hypertension occurred in a fraction of elderly patients and usually with doses higher than 150 mg per day. Additional data suggest that venlafaxine may also be effective in the treatment of other conditions, such as anxiety and neuropathic pain [19].

The goal for acute or short-term treatment always must be the full remission of symptoms. However, additional studies are required to examine not only the efficacy of the drugs in treating depressive symptoms and the tolerability of the newer antidepressants in elderly patients. These studies should also apply auxiliary indicators of functional independence and self-perceived well-being to help clinicians choose the best treatment option for each patient.

Long-term Outcome

The goal of long-term treatment is the prevention of recurrence. Getting well is important, but staying well is what counts [20]. However, the overall prognosis for elderly depressed patients is poor. In a meta-analysis of 12 natural history studies that followed up on elderly patients with depression in community or primary care, Cole et al. [21] investigated the patients' long-term outcomes. The pooled data from these studies showed that after 24 months, 33 % of patients had recovered, 33 % were still depressed, and

21 % had died. Physical illness, disability, cognitive impairment, and more severe depression were associated with worse outcomes; the extent of social support may also have been an important determinant of the outcome [22].

The increased risk of recurrence of depressive episodes in the elderly makes most of these patients appropriate candidates for maintenance therapy with antidepressants. The utility of such treatment in preventing recurrence has been established for nortriptyline, particularly in association with interpersonal psychotherapy [23]. This maintenance treatment has also been shown to prevent declines in social adjustment in elderly depressed patients [24].

Only a few controlled studies have been conducted on the efficacy of maintenance antidepressant medication. Most experts recommend 6–12 months of pharmacotherapy after a first episode of depression in old age. The efficacy of an SSRI in maintenance treatment of depression was tested in a 2-year maintenance treatment with paroxetine and monthly interpersonal therapy. Patients experiencing their first episodes also benefited from the 2-year maintenance treatment, which challenges the conventional wisdom and practice of limiting continuation treatment to 6–12 months following remission from acute treatment [25].

Resistance to Treatment

The notion of resistance to treatment is traditionally applied to nonresponse (patients who do not exhibit at least a 50 % reduction of symptoms). However, the absence of remission of symptoms has also been considered to be an

Geriatric Depression (STAGED), which uses five stages that are based on the patient's history of previous treatment and was tested on 228 elderly patients with depression. In the course of 18 months of treatment, 88.6 % of the patients responded and 65.4 % attained full remission of symptoms.

Combination Strategies

Combined Pharmacological Therapy

Combined antidepressant therapy is defined as the prescription of two drugs that exhibit different mechanisms of action [26]. Approximately half of patients with major depression who are treated with augmentation or change of medication respond to treatment [33]. However, it should be stressed that a combination of drugs may increase the risk of side-effects because of pharmacodynamic interactions [26]. Additionally, changes of medication may be as effective as augmentation by adding a second drug and may decrease the risk of falls and side-effects [26].

Because of the possibility of drug interactions and additional undesirable side-effects, it is important to assess the efficacy of the combination of psychotherapy for depression and pharmacotherapy for attaining partial or total responses [26]. The most frequently used antidepressant combinations are described in the next section.

SSRIs and Heterocyclic Agents

Most studies on the effects of the combination of SSRIs with heterocyclic agents in refractory depression are small clinical trials with young adults.

Studies performed with fluoxetine, imipramine, and desimipramine reveal that SSRIs interfere with the metabolism of tricyclic antidepressants and increase serum levels [29••]. Despite these promising results, additional data are required to support a combined therapy with SSRIs and tricyclic antidepressants [31] in adults.

This combination therapy approach requires extra care for the elderly because of the unique characteristics of their metabolism and the frequent simultaneous use of many drugs, which increases the risk of side-effects and diminution of drug effects.

SSRIs and Bupropion

Combining SSRIs with bupropion is a commonly used strategy, although most data are obtained from case-reports and small open clinical trials [34]. There is some evidence of a reduction of side-effects when bupropion is added to SSRI treatment [31]. Weight gain has been observed in long-term

treatment with some SSRIs, whereas weight loss has been observed in long-term treatment with bupropion [31].

Double-blind controlled trials with bupropion as an augmentation agent in the treatment of refractory depression in young adults and the elderly are required to confirm the positive results of the open trials.

Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Bupropion

A retrospective study of patients with refractory depression showed a 30 % remission rate when patients were treated with a combination of bupropion and duloxetine [35]. Controlled studies are required to better assess the use of bupropion as an augmentation strategy in adults [34] and in the elderly.

The abovementioned combination therapies and their corresponding evidence are summarized in Table 2.

Augmentation Pharmacological Treatment

Augmentation pharmacological treatment is commonly defined as the addition of a non-antidepressant to antidepressants [36]. In patients who do not respond to first-line pharmacological therapy, the use of augmentation strategies showed a 50 % response rate. In the elderly, this strategy is reserved for cases of major depression that are difficult to treat [36].

Some studies suggest possible predictors of the response to augmentation therapy [26]. Clinically significant anxiety and high medical stress are predictors of longer recovery times during augmentation pharmacological therapy [26]. Additionally, high levels of anxiety symptoms and longer recovery times at initial treatment are predictors of recurrence [26].

A literature review [37] assessed the risk of relapse when lithium is discontinued as an augmentation agent in the treatment of unipolar depression in elderly patients. The overall relapse rate could not be established in three studies, but a 50 % increase in the relapse rate during the first 6 months of follow-up could be inferred. Therefore, there seems to be a risk of relapse when augmentation treatment with lithium is discontinued in the elderly.

Thyroid hormones have been used for more than 20 years as augmentation agents in the treatment of unipolar depression [38]. Although thyroid disorders may occur in a small fraction of patients with depression, augmentation with thyroid hormones may be effective in patients with depression and normal thyroid function [39]. However, controlled studies with older patients could not be found.

Atypical antipsychotics have been assessed as augmentation agents in the treatment of refractory depression; however, most of the studies were retrospective or small clinical trials. Adjuvant therapy with atypical antipsychotics has shown higher response rates compared with antidepressant monotherapy and placebos, but also resulted in more

Table 2 Most frequently used antidepressant combinations

Combination strategies	Evidence of efficacy
SSRIs and heterocyclic agents	Small clinical trials with young adults. Despite promising results, more information is required [11].
SSRIs and bupropion	Fewer side-effects are present when bupropion is added to treatment with SSRIs [11]. Controlled trials are required.
SNRIs and bupropion	One retrospective study: 30 % of patients attained remission when treated with bupropion and duloxetine [18]. Controlled studies are required in adults [10] and in the elderly.
Mirtazapine and venlafaxine	Controlled studies are required to establish their indication.

SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors

dropouts because of side-effects [40]. The chronic use of antipsychotics as augmentation agents in major depression must be carefully assessed, as these drugs are frequently associated with metabolic disorders, sedation, extrapyramidal effects, and hyperprolactinemia [38]. These side-effects may be particularly harmful in older patients.

Little is known about the effect of central nervous system stimulants on patients with refractory depression [38]. Despite there being little empirical support for it, the use of a combination of SSRIs and methylphenidate or dextroamphetamine is common in clinical practice [38]. In a small open study performed with older patients with depression, methylphenidate showed positive effects on augmenting the action of citalopram [41].

Electroconvulsive Therapy

Electroconvulsive therapy (ECT) in the depressed elderly may be an alternative to treatment with antidepressants. A Cochrane systematic review of the efficacy and safety of ECT (compared with simulated ECT or antidepressants) [42] in depressed elderly patients found that randomized evidence is sparse. Only three trials could be included, and they had major methodological shortcomings; the data were mostly lacking in essential information to perform a quantitative analysis. Randomized evidence on the efficacy and safety of ECT in depressed elderly with concomitant dementia, cerebrovascular disorders or Parkinson's disease is completely absent. Possible side-effects could not be adequately examined because of the lack of randomized evidence and the methodological shortcomings. Reviewers

concluded that none of the objectives of this review could be adequately tested because of the lack of firm evidence. Given the specific problems in the treatment of depressed elderly, a well-designed randomized controlled trial is required to compare the efficacy of ECT with one or more antidepressants [42]. Furthermore, additional studies are required on continuation pharmacotherapy and continuation ECT after a successful ECT course [43].

Transcranial Magnetic Stimulation

Transcranial magnetic stimulation (TMS) was approved by the FDA in 2008 as a treatment for depression that is resistant to pharmacotherapy [20••]. A high-frequency pulse repetitive TMS (rTMS) is applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. The treatment appears to be better tolerated than ECT [20••].

A 2-week open study [44] examined the antidepressant efficacy of rTMS in vascular depression. The authors found that 5 out of 11 treatment-resistant patients with late-onset vascular depression were responders. There was a clinically meaningful improvement in HDRS scores. Two small controlled studies [45, 46] failed to show a significant effect with active rTMS. Nevertheless, another controlled trial [47] revealed efficacy of rTMS among geriatric patients with vascular depression. They observed response rates of 6.9 % in the sham group and 39.4 % in the active-stimulation group; the remission rates were 3.5 % and 27.3 % respectively. Older age and smaller frontal gray matter volumes were associated with a poorer response to rTMS.

These data suggest that additional studies are required to further assess the efficacy and safety of rTMS as a treatment option for depressed elderly patients.

Integrated Psychotherapy

Although antidepressant medication is the first-line treatment for moderate and severe depression [48]), 30–40 % of patients do not respond sufficiently to an adequately prescribed drug [49]. The limited success of pharmacological strategies has initiated a change in focus toward a more holistic and personalized approach to treatment. Specific treatment notwithstanding, components of psychiatric management and general “psychotherapeutic support” should always be initiated and continued throughout the treatment [48].

The National Institute for Health and Clinical Excellence [50] recommends that patients with severe, treatment-resistant or recurrent depression should receive a combination of antidepressant medication and individual cognitive-behavioral therapy (CBT). Keller et al. [51] reported that the most frequently used psychotherapeutic techniques were

cognitive therapy (CBT), interpersonal therapy (IPT), a cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and mindfulness-based cognitive therapy. Patients with chronic or recurrent depression, adolescents, geriatric patients, and patients with moderate and severe depression benefit most from combined treatments.

A meta-analysis of 20 studies showed that combined therapy is associated with a small benefit in attaining remission compared with medication alone during acute-phase treatment [52]. However, combined psychotherapy and pharmacotherapy showed a moderate effect in reducing relapse rates compared with medication alone. The largest effect of combined treatment, compared with medication alone, was found in preventing relapse in naturalistic follow-up studies and among patients who were discontinuing medication.

The effect of CBT seems to continue over long-term follow-up regardless of whether CBT is delivered in the acute phase or maintenance phase [52]. A meta-analysis based on 16 trials showed that patients who received combined treatment improved significantly compared with those who received drug treatment alone [53]. Studies lasting for longer than 12 weeks showed a significant advantage of combined treatment over drug treatment alone, with a significant reduction in dropouts compared with nonresponders.

Some studies have explored the influence of psychotherapy and pharmacotherapy integration design, such as concurrent (or simultaneous) and sequential (or crossover) treatment [54]. The simultaneous administration of pharmacotherapy and psychotherapy in the acute phase only resulted in a modest improvement; however, a sequential strategy that used pharmacotherapy in the acute phase and cognitive therapy for residual symptoms was beneficial in preventing relapse and recurrence. Importantly, this sequential model introduces a conceptual shift in therapeutic practice and may represent a method of enhancing long-term depression recovery [55••].

Conclusions

Medical and psychiatric comorbidities, polypharmacy, previous response to treatment, the profile of adverse effects and the potential interactions of antidepressants must be taken into account when selecting the most appropriate antidepressant for individual older patients with depression. The currently available data can guide pharmacological treatment in the acute and maintenance stages, but further research is required to guide clinical strategies when remission is not achieved.

Some possible augmentation and combination strategies are reported for instances when remission is not achieved. However, none of these strategies has been rigorously studied in older patients with depression. Additional controlled studies are required to compare therapeutic options, aid the selection of medication according to patients' individual

clinical characteristics and determine the duration of combination or augmentation therapy.

In addition, it is of importance to conduct well-designed randomized controlled trials to further evaluate the efficacy of ECT (in comparison to one or more antidepressants) and rTMS as treatment options for older depressed patients.

Psychotherapy combined with pharmacotherapy may help to achieve remission in the acute phase treatment and should be considered for enhancing long-term depression recovery, helping to prevent relapse and recurrence in older patients.

The goal of acute, or short-term, treatment of depression in older patients is the full remission of symptoms. However, additional studies are needed that apply auxiliary indicators of functional independence and self-perceived well-being to help the clinician to choose the best treatment option for each patient.

Acknowledgements

Disclosure Dr Bottino has served as a board member of Pfizer, has received payment for the development of educational presentations from Pfizer and Janssen-Cilag, and has had travel/accommodation expenses reimbursed by Janssen-Cilag. Drs Barcelos-Ferreira and Ribeiz reported no potential conflicts of interest relevant to this article.

References

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

•• Of major importance

- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol: Med Sci.* 2003;58(3):249–65.
- O'Connor DW. Do older Australians truly have low rates of anxiety and depression? A critique of the 1997 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust New Zeal J Psychiatr.* 2006;40:623–31.
- Australian Bureau of Statistics. *Mental Health and Wellbeing: Profile of Adults, Australia (No. ABS Catalogue No. 4326.0).* Canberra: ABS; 1998.
- Australian Bureau of Statistics. *National Survey of Mental Health and Wellbeing: Summary of results (No. ABS Catalogue No. 4326.0).* Canberra: ABS; 2008.
- Baldwin R. Mood disorders: depressive disorders. In: Jacoby R, Oppenheimer C, Denning T, Thomas A, editors. *Oxford textbook of old age psychiatry.* Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 529–56.
- Chiu E, Ames D, Draper B, Snowdon J. Depressive disorders in the elderly: a review. In: Herman H, Maj M, Sartorius N, editors. *Depressive disorders.* 3rd ed. NJ, USA: Wiley; 2009.
- Cummings SM. Predictors of psychological well-being among assisted living residents. *Heal Soc Work.* 2002;27:293–302.
- Bryant C, Jackson H, Ames D. Depression and anxiety in medically unwell older adults: prevalence of short-term course. *Int Psychogeriatr.* 2009;21:754–63.

9. Wells KB, Katon W, Rogers B, et al. Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the Medical Outcomes Study. *Am J Psychiatry*. 1994;151:694–700.
10. Bottino CMC. The challenge of treating depression in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:S39–45.
11. van Moltke LL, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Kinetics and dynamics of psychotropic drugs in the elderly. In: Salzman C, editor. *Clinical geriatric psychopharmacology*. 3rd ed. Baltimore: William & Wilkins; 1998. p. 70–93.
12. Baldwin RC, Anderson D, Black S, et al. Faculty of Old Age Psychiatry Working Group, Royal College of Psychiatrists. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:829–38.
13. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003491.
14. Chemali Z, Chahine LM, Fricchione G. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in elderly patients. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17:242–53.
15. Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996–2001: a literature review. *Biol Psychiatry*. 2002;52:265–84.
16. Weihs KL, Settle Jr EC, Batey SR, et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(3):196–202.
17. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(3):227–35.
18. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. The Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(5):541–50.
19. Staab JP, Evans DL. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:63–8.
20. •• Andreescu C, Reynolds 3rd CF. Late-life depression: evidence-based treatment and promising new directions for research and clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34(2):335–55.
21. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1182–9.
22. Hays JC, Steffens DC, Flint EP, et al. Does social support buffer functional decline in elderly patients with unipolar depression? *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1850–5.
23. Reynolds 3rd CF, Frank E, Perel JM, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA*. 1999;281(1):39–45.
24. Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S, et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):466–8.
25. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006;354:1130–8.
26. Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):7–12.
27. Alexopoulos GS et al. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med*. 2001; Spec No Pharmacotherapy: 1–86.
28. Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT Study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):718–24.
29. •• Shelton RC, OO, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*. 2010;24(2):131–161. *A recent paper about therapeutic options for treatment-resistant depression.*
30. Mulsant BH, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(6):585–92.
31. Bauer M, Pfennig A, Linden M, Smolka MN, et al. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):327–33.
32. Steffens DC. The Duke somatic treatment algorithm for geriatric depression (STAGED) approach. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(2):58–68.
33. Whyte EM, et al. Geriatric depression treatment in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1634–41.
34. Flint AJ, Rifat SL. A prospective study of lithium augmentation in antidepressant-resistant geriatric depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(5):353–6.
35. Papakostas GI, Worthington 3rd JJ, Iosifescu DV, Kinrys G, Burns AM, Fisher LB, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2006;23(3):178–81.
36. Favas M. Augmentation and combination strategies for complicated depression. *Clin Psychiatry*. 2009;70(11):40.
37. Ross J. Discontinuation of lithium augmentation in geriatric patients with unipolar depression: a systematic review. *Can J Psychiatry*. 2008;53(2):117–20.
38. deBattista C. Augmentation and combination strategies for depression. *J Psychopharmacol*. 2006;20(3):11–8.
39. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res*. 1990;32(3):241–51.
40. Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, et al. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(3):57–90.
41. Lavretsky H, et al. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1410–4.
42. Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WL, et al. Electroconvulsive therapy for the depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003593.
43. Siennaert P. What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist. *Can J Psychiatry*. 2011;56(1):5–12.
44. Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(9):833–42.
45. Manes F, Jorge R, Morcuende M, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr*. 2001;13(2):225–31.
46. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*. 2004;126(2):123–33.
47. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(3):268–76.
48. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(2):67–104.

49. Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1029–38.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE; 2004.
51. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000;342:1462–70.
52. Friedman MA, Detweiler-Bedel JB, Leventhal HE, et al. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clin Psychol Sci Pract*. 2004;11:47–68.
53. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:714–9.
54. Fava GA, Ruini C. What is the optimal treatment of mood and anxiety disorders? *Clin Psychol Sci Pract*. 2005;12:92–6.
55. Oestergaard S, Møldrup C. Improving outcomes for patients with depression by enhancing antidepressant therapy with non-pharmacological interventions: a systematic review of reviews. *Public Health*. 2011;125:357–67. *Recent systematic review about combined therapy: pharmacological and non-pharmacological interventions.*
56. Alexopoulos GS, Salzman C. Treatment of depression with heterocyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, and psychomotor stimulants. In: C. Salzman, editor. *Clinical geriatric psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 184–244.
57. Small GW, Salzman C. Treatment of depression with new and atypical antidepressants. In: C. Salzman, editor. *Clinical geriatric psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 245–61.