

**SHEILA CAVALCANTE CAETANO**

**Avaliação volumétrica e neuroquímica do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes pediátricos com transtorno depressivo maior: um estudo utilizando espectroscopia por ressonância magnética de próton**

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

**Área de concentração: Psiquiatria**

**Orientador: Prof. Dr. Beny Lafer**

**São Paulo**

**2005**

## **DEDICATÓRIA**

---

**A meus pais, pelo princípio de tudo  
As minhas irmãs, Michelle e Kelly, pela amizade e afeto**

**A meu marido, Renato, pelo companheirismo e amor**

## **A G R A D E C I M E N T O S**

---

**Ao Prof. Dr. Beny Lafer, pelo apoio à viagem para San Antonio, Texas. Pelas suas orientações norteadoras ao longo do doutorado e precisas na Tese. Pelo incentivo em pesquisa.**

**Ao Prof. Dr. Jair C. Soares, por me ensinar neuroimagem e pesquisa com tanto entusiasmo em Pittsburgh, e me levar a San Antonio para realizar esse projeto, mantendo seu apoio e afinho. Por ter sido sempre confiável.**

**Ao Dr. John P. Hatch, pela ajuda estatística e ensinamentos sobre método sempre com interesse.**

**A Mark Nicoletti, pela ajuda e pelo acesso irrestrito ao laboratório de neuroimagem, acompanhados do seu humor singular.**

**A toda equipe de San Antonio com quem compartilhei pesquisa e amizade, em especial, Dr. Marsal Sanches, Dra. Serap Monkul, Kristina Hunter, Dra. Simerjit Kaur e Manish Dalwani. Aos companheiros mais recentes, Dr. Fabiano Nery, Dr. Marco Peluso e Dr. Leandro da Paula Silva; em especial, Dra. Manoela Fonseca, por dividir os projetos no final do meu estágio.**

**À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lee Fu I Wang, que gentilmente me supervisionou no Ambulatório de Transtornos Afetivos na Infância e Adolescência-ATA.**

À equipe do PROMAN - Projeto de atendimento e pesquisa em transtorno bipolar e GRUDA-Grupo de Estudos de Doenças Afetivas, pelos ensinamentos em transtornos do humor.

Aos pacientes e controles saudáveis e seus familiares que participaram desse estudo.

Ao apoio financeiro concedido pela [CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior](#) através do programa de Doutorado-Sanduiche (PDEE) no ano de 2003 para a realização da pesquisa em San Antonio, Texas, EUA (Processo: BEX 2186/02-0).

Ao apoio institucional e financeiro da *University of Texas Health Science Center – Department of Psychiatry* durante meu *fellowship* de 2003 a 2005.

Á Eliza S. Fukushima, pelas ajuda e cooperação.

Aos meus amigos psiquiatras, em especial Dra. Daniela S. S. Lobo, Dra. Maristela S. Spanghero, Dra. Silvia Sabóia Martins e Dr. Leandro Michelon, pelos muitos cafezinhos e demais estímulos durante a Residência e Pós-Graduação

Aos amigos não psiquiatras, pelo carinho e alegria.

A minha família, pelo apoio incondicional.

**A Renato, pelos encontro e reencontros até “acabar com esse negócio de você viver sem mim”.**

## SUMÁRIO

**Lista de Siglas**

**Lista de Figuras**

**Lista de Tabelas**

**Resumo**

**Summary**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>0</b>
<b>1</b>	
<b>1.1. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) na Infância e na Adolescência.....</b>	<b>02</b>
<b>1.2. Estudos de Neuroimagem nos Transtornos do Humor.....</b>	<b>06</b>
<b>1.2.1. Os princípios físicos da RM E ERM.....</b>	<b>08</b>
<b>1.2.2. Os estudos volumétricos nos transtornos do humor.....</b>	<b>11</b>
1.2.2.1. Os estudos volumétricos no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB).....	11
1.2.2.2. Os estudos volumétricos no Transtorno Depressivo Maior (TDM).....	18
<b>1.2.3. A espectroscopia de próton.....</b>	<b>22</b>
1.2.3.1. Glicerolfosfocolina + fosfocolina (GPC+PC).....	23
1.2.3.2. Mio-inositol (Ino).....	23
1.2.3.3. N-Acetil Aspartato (NAA).....	26

1.2.3.4. Fosfocreatina + creatina (PCr+Cr).....	27		
1.2.3.5. Glutamato (Glu) e glutamina (Gln).....	28		
1.2.3.6. A espectroscopia de próton no TAB.....	28		
1.2.3.7. A espectroscopia de próton no TDM.....	32		
<b>1.2.4. Estudos Funcionais no TDM.....</b>	<b>35</b>		
<b>1.3. Modelo neuroanatômico da depressão.....</b>	<b>36</b>		
1.3.1. O córtex pré-frontal dorso lateral.....	41		
1.3.2. O hipocampo.....	42		
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>44</b>		
<b>2.1. HIPÓTESES.....</b>	<b>45</b>		
<b>3. MÉTODO.....</b>	<b>47</b>	<b>CASUÍSTICA</b>	<b>E</b>
<b>3.1. Casuística.....</b>	<b>4</b>		
7			
3.1.1. Pacientes TDM.....	48		com
3.1.2. Controles saudáveis.....	49		
3.1.3. Desenho experimental Volumétrico.....	50	do	Estudo
3.1.4. Desenho experimental Neuroquímico.....	50	do	Estudo
<b>3.2. Avaliação clínica.....</b>	<b>51</b>		



3.2.1. Psiquiátrica.....	51	Entrevista
3.2.2. Escalas de avaliação clínica.....	52	avaliação
3.2.2.1. Escala de funcionamento global (GAF).....	52	global
3.2.2.2. Escala de gravidade de depressão - Children's Depression Rating Scale.....	52	
3.2.2.3. Escala de Impressão Global.....	52	
3.2.2.4. Escala de grau de puberdade de Pertersen.....	53	
3.2.2.5. Escala de status sócio-econômico de Hollingshead.....	53	
3.2.2.6. Escala de Lateralidade de Oldfield.....	53	
<b>3.3. Exames de Neuroimagem.....</b>	<b>54</b>	
3.3.1. Realização da RM.....	54	
3.3.2. Medidas Volumétricas.....	55	
3.3.3. Aquisição da Espectroscopia.....	59	
<b>3.4. Análise dos dados.....</b>	<b>61</b>	
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>63</b>	
<b>4.1. Estudo Volumétrico.....</b>	<b>63</b>	
4.1.1. Dados demográficos e clínicos.....	63	
4.1.2. Avaliação Volumétrica.....	68	
4.1.2.1. Hipótese testada Ad-hoc.....	70	Ad-
4.1.2.2. Associações dos achados volumétricos com as variáveis clínicas e sócio-demográficas.....	7	

<b>4.2.</b>				<b>Estudo</b>
<b>Neuroquímico.....</b>			<b>73</b>	
4.2.1. Dados	demográficos			e
clínicos.....			73	
4.2.2. Avaliação				
Neuroquímica.....			74	
4.2.2.1. Associações dos achados neuroquímicos com as variáveis clínicas e sócio-demográficas.....			76	
<b>4.3.</b>	<b>Relação</b>	<b>entre</b>	<b>Estudo</b>	<b>Volumétrico</b>
<b>Neuroquímico.....</b>			<b>78</b>	<b>e</b>
<b>5.</b>				
<b>DISCUSSÃO.....</b>			<b>79</b>	
<b>5.1.</b>	<b>Características</b>	<b>sócio-demográficas</b>		<b>e</b>
<b>clínicas.....</b>			<b>79</b>	
<b>5.2.</b>				<b>Avaliação</b>
<b>Volumétrica.....</b>			<b>80</b>	
<b>5.2.</b>				<b>Avaliação</b>
<b>Neuroquímica.....</b>			<b>90</b>	
<b>5.3.</b>	<b>Relação</b>	<b>entre</b>	<b>achados</b>	<b>volumétricos</b>
<b>neuroquímicos.....</b>			<b>94</b>	<b>e</b>
<b>5.4.</b>		<b>Limitações</b>		<b>e</b>
<b>Vantagens.....</b>			<b>94</b>	
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>			<b>99</b>	
<b>7.</b>				<b>REFERÊNCIAS</b>
<b>BIBLIOGRÁFICAS.....</b>			<b>101</b>	

<b>8.</b>	
<b>ANEXOS.....</b>	<b>130</b>
<b>A. Estudo volumétrico: análise de 3 grupos entre controlos saudáveis, pacientes com TDM medicados e sem medicação.....</b>	<b>130</b>
<b>B. Estudo volumétrico: correlações entre idade e volumes de estruturas cerebrais em controlos saudáveis (N= 24) e pacientes com TDM (n= 24).....</b>	<b>132</b>
<b>C. Artigo: <i>Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients</i>.....</b>	<b>134</b>

## **S I G L A S**

---

ANCOVA - Análises de variância

CGI - Escala de Impressão Global (“Clinical Global Impression scale”)

CDRS - Escala de gravidade de depressão em crianças (“Children’s Depression Rating Scale, revised” )

CPF DL – Córtex pré-frontal dorsolateral

D.P. – Desvio padrão

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”)

ERM-<sup>1</sup>H - Espectroscopia por Ressonância Magnética de próton

GL – graus de liberdade

Glu- Glutamato

Gln- Glutamina

GPC+PC - Glicerolfosfocolina + fosfocolina

HPA - Eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal

Ino - Mio-inositol

K-SADS-PL – Entrevista para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para crianças em idade escolar – presente e ao longo da vida (“Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version interview”)

LHSB - lesões hiperintensas de substância branca

NAA - N-Acetil Aspartato

PCr+Cr - Fosfocreatina + creatina,

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

RM - Ressonância Magnética

RMF - Ressonância Magnética Funcional

SNC - Sistema Nervoso Central

SPECT - Tomografia por Emissão de Fóton Único

TAB – Transtorno Afetivo Bipolar

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade,

TDM –Transtorno Depressivo Maior

TEPT-Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

VBM- Morfometria baseada em Voxel (“Voxel Based Morphometry”)

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> O Ciclo do Fosfoinositol (PI) de Sistema de Segundo Mensageiro.....	25
<b>Figura 2:</b> Modelo Neuroanatômico da Depressão.....	40
<b>Figura 3:</b> Delineamento do Córtex pré-frontal dorso lateral (CPF DL).....	56
<b>Figura 4:</b> Delineamento do Giro do Cíngulo.....	56
<b>Figura 5:</b> Delineamento do Hipocampo.....	57
<b>Figura 6:</b> Delineamento da Amígdala.....	57
<b>Figura 7:</b> Delineamento do Putâmen e do Núcleo Caudado.....	58
<b>Figura 8:</b> Delineamento do Tálamo.....	58
<b>Figura 9:</b> Localização do voxel de 8cm <sup>3</sup> no CPF DL esquerdo.....	59
<b>Figura 10-</b> Espectro típico obtido <i>in vivo</i> da região pré-frontal dorso-lateral esquerda.....	60
<b>Figura 11:</b> Diferença entre controles saudáveis, pacientes com TDM medicados e sem medicação: (a) Volumes cerebrais totais de substância branca, (b) Volumes de substância cinzenta de hipocampo esquerdo.....	71

**Figura 12** - Correlação entre idade e níveis de Gln: (a) controles saudáveis e (b) pacientes com TDM.....76

**Figura 13**-Correlação entre duração da doença e níveis de Gln em pacientes com TDM.....7  
7

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Critérios diagnósticos Transtorno Depressivo Maior segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - IV edição.....	03
<b>Tabela 2:</b> Estudos Volumétricos em crianças e adolescentes com TAB.....	12
<b>Tabela 3:</b> Estudos Volumétricos em crianças e adolescentes com TDM.....	20
<b>Tabela 4:</b> Estudos com ERM-H <sup>1</sup> em crianças e adolescentes com TAB.....	30
<b>Tabela 5:</b> Estudos com ERM-H <sup>1</sup> em crianças e adolescentes com TDM.....	33
<b>Tabela 6</b> – Estudo volumétrico: características sócio-demográficas dos pacientes e controles.....	64
<b>Tabela 7</b> – Estudo volumétrico: Características clínicas dos pacientes com TDM.....	65
<b>Tabela 8</b> – Estudo volumétrico: Pacientes em tratamento medicamentoso e duração.....	66
<b>Tabela 9</b> – Estudo volumétrico: média ( $\pm$ DP) dos volumes de substância cinzenta do hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putâmen, tálamo, porção anterior do giro do cíngulo, CPFDL e cerebral total e análise estatística (ANCOVA, com idade, sexo e volume cerebral total).....	69
<b>Tabela 10</b> – Estudo volumétrico: média ( $\pm$ DP) dos volumes de substância branca do CPFDL e cerebral total e análise estatística (ANCOVA, com idade, sexo e volume cerebral total).....	70



**Tabela 11** - Estudo neuroquímico: média e desvio padrão dos níveis absolutos dos metabólitos dos pacientes com TDM e controles saudáveis e a análise estatística.....75

**Tabela 12** - Correlação entre os níveis dos neuroquímicos e os volumes de substância cinzenta e branca do CPFDL esquerdo em pacientes com TDM.....78

## RESUMO:

A Ressonância Magnética (RM) e a Espectroscopia por Ressonância Magnética de Hidrogênio (ERM-<sup>1</sup>H) têm sido empregadas em estudos anatômicos e neuroquímicos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e têm revelado alterações em estruturas específicas que atuam na regulação, expressão e reconhecimento das emoções. Neste estudo, as hipóteses foram de que crianças e adolescentes com TDM apresentariam menores volumes do córtex pré-frontal dorso-lateral (CPF DL) esquerdo e do hipocampo esquerdo quando comparados a controles saudáveis e nenhuma alteração significativa dos volumes de amígdala, núcleo caudado, putâmen, tálamo, giro do cíngulo anterior e cerebral total; e menores níveis de compostos de colina e maiores níveis de mio-inositol em CPF DL esquerdo. Nosso estudo teve como objetivo mensurar em crianças e adolescentes com TDM: (i) os volumes de substância cinzenta do CPF DL, hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putâmen, tálamo, giro do cíngulo anterior, volumes de substância branca do CPF DL e cerebral total; e (ii) os níveis dos neuroquímicos do CPF DL esquerdo. Dezenove crianças e adolescentes (9 não medicados) com média de idade de 13,0 ( $\pm$  2,4) anos preenchendo critérios diagnósticos para TDM (DSM-IV) e 24 controles saudáveis, média de idade 13,9 ( $\pm$  2,9) anos, foram avaliados em um magneto supercondutor de 1,5 Tesla (Philips Intera 8.1.1.) para obtenção de medidas volumétricas. Também foi realizada ERM-<sup>1</sup>H com voxel único em CPF DL esquerdo em 14 (73,7%) dos 19 pacientes com TDM, média de idade 13,3 ( $\pm$ 2,3) anos e 22 (91,7%) dos 24 controles saudáveis, média de idade 13,6 ( $\pm$  2,8) anos. Em comparação aos controles saudáveis, crianças e adolescentes com TDM apresentaram: (i) volumes de substância cinzenta no hipocampo esquerdo significativamente menores ( $p=0,032$ ), e (ii) no CPF DL esquerdo: menores níveis dos compostos de colina [glicerolfosfocolina + fosfocolina, GPC+PC ( $p= 0,002$ )], e maiores níveis de mio-inositol [Ino ( $p= 0,001$ )] em CPF DL esquerdo. Nossos resultados de menores volumes de hipocampo esquerdo em crianças e adolescentes com TDM estão em acordo com os estudos realizados em adultos com TDM. Menores níveis dos compostos de colina (GPC+PC) encontrados em pacientes pediátricos com TDM podem refletir uma diminuição da renovação de membranas. Maiores níveis de mio-inositol podem representar uma alteração no sistema de segundos mensageiros intracelulares. Nossos achados corroboram a presença de alterações anatômicas e neuroquímicas no TDM na infância e adolescência.

**Descritores:** transtorno depressivo, criança, córtex pré-frontal, Espectroscopia de Ressonância Magnética, hipocampo.

## **ABSTRACT:**

Magnetic resonance imaging (MRI) and proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  MRS) have been applied to anatomical and neurochemical studies of adult patients with Major Depressive Disorder (MDD). They have demonstrated abnormalities in specific structures that are involved in mood regulation, expression and recognition. In our study, our hypotheses were that children and adolescents with MDD would present both smaller left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and left hippocampal volumes compared to healthy children; and no significant abnormalities in amygdala, caudate, putamen, thalamus, anterior cingulate and total brain volumes; and lower levels of glycerophosphocholine plus phosphocholine (GPC+PC; or choline-containing-compounds) and higher myo-inositol levels in the left DLPFC. Nineteen children and adolescents (9 off medication), mean age of 13.0 ( $\pm$  2.4) years old, who fulfilled diagnostic criteria for MDD (DSM-IV) and 24 healthy controls, mean age of 13,9 ( $\pm$  2.9) years old, were evaluated on a 1.5 Tesla (Philips Intera 8.1.1.) MRI scanner to obtain volumetric measurements. We also conducted single voxel of the left DLPFC in 14 (73.7%) of the 19 patients with MDD, mean age of 13.3  $\pm$  2.3 years old, and in 22 (91.7%) of the 24 healthy controls, mean age of 13.6 ( $\pm$ 2.8) years old. Compared to healthy controls, children and adolescents with MDD presented: (i) significantly smaller left hippocampal gray matter volumes ( $p=0.032$ ), and (ii) significantly lower levels of glycerophosphocholine plus phosphocholine [GPC+PC; or choline-containing-compounds ( $p= 0.002$ )] and higher myo-inositol levels [Ino ( $p= 0.001$ )] in the left DLPFC. Our findings of smaller left hippocampal volumes in children and adolescents with MDD are in agreement with studies conducted in adults with MDD. Lower levels of choline-containing-compounds (GPC+PC) in pediatric patients with MDD may reflect lower cell membrane turn-over. Higher myo-inositol levels in MDD may represent a disturbed secondary messengers system. Our findings provide further support to the existence of anatomical and neurochemical abnormalities in children and adolescents with MDD.

**Descriptors:** depressive disorder, children, prefrontal cortex, hippocampus, Magnetic resonance spectroscopy, hippocampus.

## 1. INTRODUÇÃO

---

Raros relatos de casos de melancolia na infância e na adolescência eram descritos na literatura médica até a metade do século XIX, quando começaram os estudos sistematizados desses transtornos nessa faixa etária.

A psiquiatria infantil surgiu como especialidade no final da década de 1920 sendo resultado da confluência de especialistas em pediatria, “medicina de asilo”, cuidados com indivíduos com retardo mental, psicologia, psicanálise, assistência social, educação e criminologia. Posteriormente, a psiquiatria infantil se distanciou do modelo asilar, esquecendo-se principalmente dos jovens com transtornos psiquiátricos mais graves. Em 1960, criou-se a exigência de serviços de internação separados de adultos para crianças e adolescentes, retomando o estudo dos transtornos mais graves.

Depressão na infância e adolescência foi incluída pela primeira vez numa grande classificação sistematizada pelo Grupo de Avanço em Psiquiatria em 1966, mas não foi mencionada no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - II edição (“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, DSM-II) em 1968. No início da década de 1970, com o aumento do interesse em fenomenologia e diagnóstico, a existência de transtornos do humor na infância e adolescência foi consolidada e nas últimas três décadas, seus estudos teóricos e clínicos têm progredido bastante (Parry-Jones, 2001).

### **1.1. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) na infância e na adolescência**

O diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM) na infância e na adolescência é realizado utilizando os mesmos critérios diagnósticos para o adulto. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - IV edição (“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, DSM-IV), que estão descritos na **tabela 1**. Especificamente para crianças e adolescentes, o DSM-IV instrui que ao invés de deprimido o humor pode ser irritável; e que crianças podem não apresentar a perda de peso, mas, sim ausência no ganho de peso esperado.

O quadro clínico do TDM em crianças e adolescentes é diferente daquele em adultos, pois, o primeiro apresenta alta prevalência de comorbidades (até 77%) (Rohde *et al.*, 1991; Kovacs, 1996; Simonoff *et al.*, 1997) principalmente com transtornos ansiosos (33-65%), transtorno de conduta (20-37%) e distímia (25-50%) (Kolvin *et al.*, 1991; Goodyer *et al.*, 1997), sendo que a comorbidade com transtornos ansiosos está associada à maior gravidade e duração do TDM e maiores problemas psicossociais (Kovacs *et al.*, 1989). Desta forma, adultos com TDM de início na infância e na adolescência, apresentaram mais comorbidades no eixo I do DSM-IV do que indivíduos com TDM de início na vida adulta. O início precoce estava associado à maior prevalência de fobias social e simples assim como dependência e abuso de álcool (Alpert *et al.*, 1999). Em crianças e adolescentes, o tratamento da TDM também se distingue dos adultos pela não resposta a antidepressivos tricíclicos. Contudo, TDM em qualquer faixa etária apresenta boa resposta a Fluoxetina e Terapia Cognitivo Comportamental (Ryan, 2005).

**Tabela 1 - Critérios diagnósticos Transtorno Depressivo Maior segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - IV edição**

---

**Critérios diagnósticos para Transtorno Depressivo Maior**

---

A) Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma mudança no funcionamento anterior; pelo menos, um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer:

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo ou observações por outros. Em crianças e adolescentes pode ser humor irritável

2. Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias

3. Perda ou ganho significativo de peso quando não está realizando dieta ou diminuição ou aumento no apetite quase todos os dias

4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias

5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias

6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias

7. Sensação de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias

8. Capacidade diminuída para pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias

9. Pensamentos recorrentes sobre morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio ou um plano específico para cometê-lo.

B) Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.

C) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D) Os sintomas não são devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou uma condição médica geral.

E) Os sintomas não são melhor explicados por Luto, isto é, após perda de alguém amado, persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado comprometimento funcional, preocupação mórbida com inutilidade, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

---

O TDM na infância e adolescência está associado a altas taxas de recaídas. A recorrência em 5 anos é de 30 a 70% em crianças e de 20 a 54% em adolescentes (Birmaher *et al.*, 2002). Este risco de recorrência se estende à vida adulta e leva a uma maior utilização dos serviços psiquiátricos e do uso de medicação (Harrington *et al.*, 1990). Após remissão, os problemas de relacionamento dos adolescentes persistem por meses e são preditivos de dificuldades em relacionamentos íntimos no futuro, principalmente conjugais (Puig-Antich *et al.*, 1985).

O TDM é o segundo transtorno psiquiátrico mais prevalente e ocorre em até 16,2% da população ao longo da vida. (Kessler *et al.*, 2003). Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que 2 a 2,5% das crianças e 5 a 8,3% dos adolescentes sofram de depressão (Birmaher *et al.*, 1996; Lewinsohn *et al.*, 1994). No Brasil, em uma amostra de 1555 adolescentes de escolas públicas e particulares, avaliados através da *Beck Depression Inventory*, a prevalência de depressão foi de 7,6% (Gorenstein *et al.*, 2005). Não há diferença na prevalência entre sexos do TDM na infância, mas no final da adolescência, o TDM se torna duas vezes mais prevalente no sexo feminino. Até o presente, nenhum estudo avaliou a prevalência em crianças de acordo com a etnia.

A depressão poderá ser a segunda maior causa de incapacitação por volta do ano 2020 (Murray *et al.*, 1997), sendo que o início precoce do transtorno é um dos fatores de maior custo social (Kessler *et al.*, 2001). O TDM na adolescência está associado à recorrência na vida adulta, prejuízo no funcionamento social, desempenho escolar diminuído, aumento do risco para uso de álcool e drogas (Rao *et al.*, 1995; Ryan, 2003). Estima-se uma perda de rendimentos anuais em torno de 12% a 18% em mulheres com

menor nível educacional devido ao TDM na adolescência (Berndt *et al.*, 2000). Depressão é o maior fator de risco para ideação e tentativas de suicídio em adolescentes (Gould *et al.*, 1998) e suicídio consumado (Shaffer *et al.*, 1996), posto que de 5 a 10% dos adolescentes irão se suicidar dentro dos 15 anos do surgimento do primeiro episódio de TDM (Weissman *et al.*, 1999).

O surgimento da depressão na infância e adolescência tem contribuições ambientais e genéticas. Os principais fatores de risco ambientais são insultos perinatais, déficits de habilidades motoras, instabilidade do cuidador e eventos estressantes graves (Ryan, 2005). Rice *et al.* (2002) relataram uma estimativa de hereditariedade de 40 a 80% baseados em estudos genéticos que incluíam: transmissão familiar de adulto para criança e estudos em gêmeos. Filhos de indivíduos com TDM têm uma chance 3 vezes maior de também desenvolverem TDM (Weissman *et al.*, 2005).



## **1.2. Estudos de neuroimagem nos transtornos do humor**

O surgimento da neuroimagem permitiu a investigação *in vivo* no sistema nervoso central (SNC) de sua anatomia, bioquímica e funcionamento. Historicamente, pacientes com patologias neurológicas (e.g., Parkinson, Huntington, meningiomas) que também apresentavam TDM foram os primeiros estudados e a mostrarem alterações em regiões específicas, e.g. córtex pré-frontal, complexo amígdala-hipocampo, giro do cíngulo, tálamo e os gânglios da base. Essas alterações, e.g. predomínio de acometimento em córtex pré-frontal esquerdo e lesões frontais, estavam frequentemente presentes no subgrupo com depressão, independentemente da doença neurológica de base, indicando assim um possível fator biológico contribuindo para os transtornos do humor (Cummings, 1993; Lampl *et al.*; 1995; Soares *et al.*, 1997a).

Os avanços nas técnicas de neuroimagem têm permitido a investigação dos mecanismos fisiopatológicos dos transtornos do humor *in vivo* diretamente no sistema nervoso central (SNC) e comparação dos mesmos com grupos controle saudáveis. Esses estudos são: (i) volumétricos - utilizando-se a Ressonância Magnética (RM); (ii) neuroquímicos com Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM); e (iii) funcionais com a Ressonância Magnética Funcional (RMF), Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT).

Dessas técnicas, as mais utilizadas no estudo dos transtornos do humor em crianças e adolescentes têm sido: (i) a RM – por sua alta resolução espacial, que permite boa distinção entre substância branca e substância cinzenta, obtenção de imagens em diferentes planos, e ausência dos riscos associados à exposição a radiações ionizantes

(Steffens e Krishnan, 1998); e (ii) ERM, por ser não-invasiva, não envolver radiação ionizante e medir, *in vivo*, substâncias específicas no SNC humano, tais como a glicerolfosfocolina + fosfocolina (GPC+PC), mio-inositol (Ino), fosfocreatina + creatina (PCr+Cr), glutamato (Glu), glutamina (Gln), N-Acetil Aspartato (NAA) (Soares *et al.*, 1999; Stanley, 2002). Contudo, o estudo em crianças e adolescentes traz dificuldades inerentes tais como uma maior perda de dados por artefatos de movimento e não realização do exame até o final (Byars *et al.*, 2002; Wilke *et al.*, 2004).

A neuroimagem também contribui para o entendimento do complexo processo do desenvolvimento normal e maturação do SNC. Thompson *et al.* (2000) realizaram RM repetidamente em crianças de 3 a 15 anos de idade e observaram que: (1) de 3 a 6 anos de idade, a taxa de crescimento maior ocorre na região frontal; (2) após a puberdade, as taxas de crescimento nas regiões corticais da linguagem e de associação diminuem com uma pronunciada perda de substância cinzenta subcortical, e (3) uma onda de crescimento rostro-caudal do corpo caloso. Na adolescência e início da idade adulta, a maturação é notada no córtex dorsal, medial e orbital e na junção têmporo-occipital posterior (Sowell *et al.*, 1999; Sowell *et al.*, 2001). A poda sináptica de substância cinzenta juntamente com o aumento da mielinização da substância branca provavelmente são os processos envolvidos (Sowell *et al.*, 2001; Sowell *et al.*, 2003).

### 1.2.1. Os princípios físicos da RM e ERM

Os princípios da ressonância magnética foram descobertos em 1946, e sua utilização na área médica se iniciou através das imagens anatômicas da RM, de qualidade superior à tomografia computadorizada, sem uso de radiação ionizante (Lauterbur, 1973; Keshavan *et al*, 1991). A ERM ainda não é tão utilizada quanto a RM, mas a sua capacidade única de revelar detalhes químicos e metabólicos dos tecidos *in vivo* de forma não-invasiva tem despertado grande interesse. Tanto a RM quanto a ERM baseiam-se nos mesmos princípios físicos, sendo que a ERM, ao invés de imagens, produz espectros de intensidade de frequência-sinal que refletem a composição bioquímica (metabólito/composto) de uma região cerebral específica.

O substrato biológico examinado pela RM é composto por átomos. O átomo é formado por um núcleo (composto de nêutrons e prótons) com carga positiva, e girando ao seu redor, ficam os elétrons, com carga negativa. Prótons, nêutrons e elétrons giram em torno de seu próprio eixo, e geram uma pequena força magnética denominada *spin*, que tem uma orientação e pode ser representada por um vetor. O átomo como um todo também pode apresentar um *spin*, que depende da somatória dos *spins* de seu núcleo. Prótons e nêutrons anulam seus *spins* de forma que apenas átomos com uma combinação certa entre o número de prótons e nêutrons apresentam uma soma total de *spins* magnéticos diferente de zero. Entre estes, encontramos  $^1\text{H}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{23}\text{Na}$  e  $^{31}\text{P}$ . Apenas átomos com a soma total de *spins* magnéticos diferente de zero podem ser visualizados a ERM (Lafer e Amaral, 2001; Stanley, 2002).

No ambiente natural, os *spins* nucleares estão dispostos aleatoriamente. O

primeiro passo na RM é o uso de um potente campo magnético (B0) que alinhará os *spins* em paralelo a esse campo externo. Em seguida, aplica-se um outro campo de radio-frequência (RF) B1, que deslocará estes núcleos para uma posição de maior energia, onde ressonarão realizando um movimento em volta do eixo inicial denominado precessão. Quando este campo B1 é retirado, os núcleos retornam à sua posição inicial, paralela ao campo B0. Neste movimento, geram uma força eletromotriz que é captada por uma bobina receptora. As características deste sinal captado durante o processo de “relaxamento” do núcleo são diferentes para cada elemento químico, o que permite diferenciá-los entre si (Keshavan *et al*, 1991).

A frequência de ressonância de um núcleo não é resultado apenas de suas características intrínsecas, mas também é afetada pelo campo magnético dos outros átomos que estão ao seu redor. Isto faz com que o mesmo elemento químico apresente ressonâncias discretamente diferentes dependendo em que composto químico (ou seja, em que molécula) ele se encontra. Este fenômeno é denominado dispersão química (*chemical shift*). Na espectroscopia por ressonância magnética de próton (ERM-<sup>1</sup>H), a posição única ao longo da frequência do eixo do espectro pode identificar precisamente cada metabólito e sua concentração pode ser determinada, pois é proporcional à área abaixo do pico de intensidade (Keshavan *et al*, 1991). Desta forma, a ERM-<sup>1</sup>H é capaz de produzir de forma não invasiva uma “biópsia química” do SNC (Malhi *et al.*, 2001). Por exemplo, Cheng *et al.* (1997) encontraram excelente correlação entre a perda neuronal observada pela neurohistopatologia tradicional (em amostras de pacientes vivos com demência de Pick) e a diminuição da concentração do NAA medido na ERM-<sup>1</sup>H.

A ERM-<sup>1</sup>H tem sido tradicionalmente usada por causa da abundância natural de <sup>1</sup>H nas estruturas orgânicas e alta sensibilidade magnética do seu núcleo comparado a de outros núcleos (Castillo *et al.*, 1996). Na ERM-<sup>1</sup>H, é também necessária a supressão do sinal da água, em virtude da sua enorme concentração nos tecidos biológicos, para poder visualizar as diferentes ressonâncias apresentadas pelo <sup>1</sup>H nos outros compostos.

Os níveis dos metabólitos mensurados pela ERM-<sup>1</sup>H variam no SNC de acordo com a idade. Estas variações são mais pronunciadas nos primeiros 3 anos de vida mas podem ser notadas até os 16 anos de vida. As mudanças mais importantes são um aumento de NAA/PCr+Cr e uma diminuição da razão GPC+PC/PCr+Cr conforme ocorre a maturação do SNC. Estas mudanças podem refletir maturação neuronal e um aumento no número de axônios, dendritos e sinapses (Castillo *et al.*, 1996).

As RMs de alta resolução podem ser estudadas com o delineamento manual ou automatizado de regiões de interesse ou por um método completamente automatizado baseado na divisão de todo o cérebro em sub-áreas. Esse último é conhecido como morfometria baseada em voxel (“Voxel Based Morphometry”, VBM), no qual é feita uma comparação de voxel a voxel de todo o cérebro (Ashburner e Friston, 2000).

### **1.2.2. Os estudos volumétricos no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)**

Em adultos com TAB, estudos controlados com grupo de sujeitos saudáveis evidenciaram menores volumes do córtex pré-frontal (Sax *et al.*, 1999; Lopez-Larson *et al.*, 2002), do córtex pré-frontal subgenual (Drevets *et al.*, 1997; Hirayasu *et al.* 1999; Sharma *et al.*, 2003), e do giro do cíngulo anterior (Sassi *et al.*, 2002). Em lobo temporal, há preservação do volume hipocampal (Hauser *et al.*, 1989; Strakowski *et al.*, 1999; Altshuler *et al.*, 2000; Brambilla *et al.*, 2003) e aumento do volume da amígdala esquerda (Strakowski *et al.*, 1999; Altshuler *et al.*, 2000; Brambilla *et al.*, 2003). Os volumes dos gânglios da base estão preservados (Soares 2003).

Em pacientes pediátricos com TAB, comparados a controles saudáveis, não foi evidenciada atrofia cerebral generalizada (Friedman *et al.*, 1999; DelBello *et al.*, 2004), mas há relato de uma associação indireta entre idade e volume cerebral total de substância cinzenta, evidenciando uma perda progressiva de substância cinzenta com a idade (Brambilla *et al.*, 2001). Em pacientes com múltiplos episódios de mania foram mostrados alargamento ventricular (Strakowski *et al.*, 2002) e aumento do risco de lesões hiperintensas em imagens ponderadas em T2 (Botteron *et al.*, 1995; Lyoo *et al.*, 2002; Pillai *et al.*, 2002). Achados regionais em lobo frontal são sugestivos de preservação do córtex pré-frontal (Chang *et al.*, 2005b), menores volumes de substância cinzenta em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (Dickenstein *et al.*, 2005) e em giro do cíngulo anterior esquerdo (Wilke *et al.*, 2004; Kaur *et al.*, 2005), e preservação do córtex pré-frontal subgenual (Sanches *et al.*, 2005a). Em lobo temporal, foram relatados preservação do volume hipocampal (Blumberg *et al.*, 2003b; Caetano *et al.*, 2004b; Chen *et al.*, 2004; DelBello *et al.*, 2004; Chang *et al.*, 2005a) e menores volumes de

amígdala que tem sido o achado mais consistente (Blumberg *et al.*, 2003b; DelBello *et al.*, 2004; Caetano *et al.*, 2004b; Chang *et al.*, 2005). Em gânglios da base, o mesmo grupo de pesquisa usando técnicas de região de interesse e de Morfometria baseada em Voxel (Voxel Based Morphometry, VBM) relatou aumento do volume do putâmen (DelBello *et al.*, 2004; Wilke *et al.*, 2004), mas esse achado não foi reproduzido por outro grupo usando apenas região de interesse (Sanches *et al.*, 2005b). Os estudos em crianças e adolescentes com TAB estão descritos em detalhes na **tabela 2**.

**Tabela 2: Estudos volumétricos em crianças e adolescentes com TAB**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade ± DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Botteron <i>et al.</i> (1995)	8 TAB  5 Controles	11,3 ± 3,1  11,8 ± 2,9	Não disponível para os dois grupos	Anormalidades ventriculares e de LHSB em 4 TAB e 1 controle.
Friedman <i>et al.</i> (1999)	15 TAB  15 Esquizofrênicos  16 Controles	15,3 ± 2,4  14,7 ± 2,2  15,6 ± 1,8	Não disponível para os 3 grupos	↓ Volume intracraniano  ↑ Tamanho dos sulcos frontais e temporais em esquizofrênicos + TAB vs. controles.  Sem diferença entre TAB vs. controles ou TAB vs. esquizofrênicos.
Dasari <i>et al.</i> (1999)	15 TAB  16 Controles  15 Esquizofrênicos	15,3 ± 2,4  15,6 ± 1,8  14,7 ± 2,2	Não disponível para os 3 grupos	↓ Área do tálamo em esquizofrênicos + TAB vs. controles  Sem diferença entre TAB vs. controles ou TAB vs. esquizofrênicos.
Pillai <i>et al.</i> (2002)	15 TAB  19 Esquizofrênicos  continua 16 Controles	15 ± 2,4  15 ± 2,2  16 ± 1,8	Não disponível para os 3 grupos	↑ Prevalência de LHSB em TAB vs. controles e vs. esquizofrênicos.  LHSB em 67% TAB, 37% esquizofrênicos e 31% controles.



**Tabela 2: Estudos volumétricos em crianças e adolescentes com TAB – continuação**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade ± DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Strakowski <i>et al.</i> (2002)	18 TAB em 1o. episódio de mania ou misto (PE)	22 ± 6	Não disponível para os 3 grupos	↑ Ventriculos laterais em ME vs. PE e vs. controles.  ↓ Volume cerebral em ME vs. controles  ↑ Volume de putâmen em PE vs. controles.  Sem alteração em nc.caudado, tálamo ou hipocampo
	17 TAB com múltiplos episódios de mania ou misto (ME)	22 ± 6		
	32 Controles	24 ± 6		
Lyoo <i>et al.</i> (2002)	56 TAB	13,6 ± 2,1	Não disponível para os 5 grupos	↑ Prevalência de LHSB grave em TAB vs. controles e vs. esquizofrênicos.  ↑ LHSB em TDM e T. Conduta vs. controles.
	42 Esquizofrênicos	12,8 ± 2,3		
	94 TDM	12,9 ± 2,1		
	103 T. de Conduta	12,9 ± 2,2		
	83 Controles	9,9 ± 3,3		
Blumberg <i>et al.</i> (2003b)	36 TAB (22 adultos + 14 adolescentes)	31 ± 14,1	Adolescentes: 2 (14%) TDAH 2 (14%)T.Oposição 1 (7%) T.Ansiedade 1 (7%) TEPT 2 (14%)Dep.Álcool	? Volume de amígdala  ? Volume de hipocampo não significativa.
	56 Controles (33 adultos+ 23 adolescentes)	28,3 ± 13,7		
DelBello <i>et al.</i> (2004)	23 TAB em mania ou estado misto	16,3 ± 2,4	10 (44%) TDAH	↓ Volume cerebral  ↓ Volume da amígdala.  ↑ Volume de putâmen.  Sem alteração em tálamo, nc.caudado e globo pálido.
	20 Controles	17,2 ± 1,9		

continua

**Tabela 2: Estudos volumétricos em crianças e adolescentes com TAB – continuação**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade ± DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Chen <i>et al.</i> (2004a)	16 TAB (14 eutímicos + 2 deprimidos)  21 Controles	16 ± 4  17 ± 4	Total: 7 (44%) 5 (31%) TDAH 1 (6%) T. Conduta 1 (6%) T. Oposição	? Volume de amígdala esquerda não significativa.  Sem alteração em hipocampo ou lobo temporal.
Wilke <i>et al.</i> (2004)  1º. estudo usando VBM	10 TAB em mania ou misto  20 Controles	14,5 ± 1,8  14,5 ± 1,3	2 (20%) TDAH 2 (20%) TEPT	↑ Volumes de gânglios da base.  ↑ Volume de tálamo, substância cinzenta em gânglios da base e lobo temporal esquerdo.  ↓ Lobo temporal medial, córtex órbito- frontal e giro do cíngulo anterior.
Chen <i>et al.</i> (2004b)	16 TAB (14 eutímicos + 2 deprimidos)  21 Controles	15,5 ± 3,4  16,9 ± 3,8	Total: 7 (44%) 5 (31%) TDAH 1 (6%) T. Conduta 1 (6%) T. Oposição	Sem alteração nos volumes da glândula pituitária.
Sanches <i>et al.</i> (2005a)	15 TAB (13 eutímicos + 2 deprimidos)  21 Controles	15,5 ± 3,5  16,9 ± 3,8	Total: 7 (47%) 5 (33%) TDAH 1 (7%) T. Conduta 1 (7%) T. Oposição	Sem alteração nos volumes do córtex pré- frontal subgenual.
Sanches <i>et al.</i> (2005b)	15 TAB (13 eutímicos + 2 deprimidos)	15,5 ± 3,5	Total: 7 (47%) 5 (33%) TDAH 1 (7%) T. Conduta 1 (7%) T. Oposição	Sem alteração nos volumes do núcleo caudado e putâmen.

---

21 Controles	$16,9 \pm 3,8$		
--------------	----------------	--	--

continua

**Tabela 2: Estudos volumétricos em crianças e adolescentes com TAB – continuação**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade ± DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Dickenstein <i>et al.</i> (2005)	20 TAB eutímicos	13,4 ± 2,5	12 (60%) TDAH 14(70%)Ansiedade 6 (30%) Psicoses	↓ Volume de substância cinzenta em CPFDL esquerdo. ↓ Volume de substância cinzenta em acúmbens esquerdo e amígdala esquerda – com estatística menos conservadora.
Estudo usando VBM	20 Controles	13,3 ± 2,3		Sem alteração nos volumes do hipocampo ou córtex órbita-frontal
Frazier <i>et al.</i> (2005)	43 TAB (52,3% misto, 15,9% mania, 11,4% depressão, 20,5% eutimia)	11,3 ± 2,7	As mais freqüentes: 22 (51%) TDAH 29(67%)T.Oposição	↓ Volume de hipocampo volumes, principalmente em mulheres. ↓ Volume cerebral.
	20 Controles	11,0 ± 2,6		
Chang <i>et al.</i> (2005b)	20 TAB	14,6 ± 2,8	17 (85%) TDAH 12(60%)T.Oposição 7(35%)T.Ansiedade	Sem alteração de volume cerebral total ou pré-frontal. Sem alteração de LHSB.
	20 Controles	14,1 ± 2,8		
Chang <i>et al.</i> (2005a)	20 TAB	14,6 ± 2,8	17 (85%) TDAH 12 (60%) T. Oposição 7 (35%) T.Ansiedade	Sem alteração em hipocampo, nc. caudado e tálamo. ↓ Volume da amígdala bilateral.
	20 Controles	14,1 ± 2,8		

continua

**Tabela 2: Estudos volumétricos em crianças e adolescentes com TAB – conclusão**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade ± DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Kaur <i>et al.</i> (2005)	16 TAB (14 eutímicos + 2 deprimidos)	15,5 ± 3,4	Total: 7 (44%) 5 (31%) TDAH 1 (6%) T. Conduta 1 (6%) T. Oposição	↓ Volume do giro do cíngulo anterior esquerdo e posterior bilateral.
	21 Controles	16,9 ± 3,8		

**Tabela adaptada de Caetano *et al.* (2005)**

**Legenda:**

TAB= transtorno afetivo bipolar, Controles= controles saudáveis, TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, T. Oposição – T. Desafiador de Oposição, TEPT - Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

LHSB - lesões hiperintensas de substância branca, CPFDL – córtex pré-frontal dorsolateral

VBM- Morfometria baseada em Voxel (Voxel Based Morphometry, VBM)

vs.= *versus*

↓ diminuição ou menor, ↑ aumento ou maior

### 1.2.2.2. Os estudos volumétricos no Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Os achados volumétricos em estudos controlados em adultos com TDM são sugestivos de alargamento de sulcos e de ventrículos (Elkis *et al.*, 1995), aumento do risco de lesões hiperintensas em imagens ponderadas em T2 (Videbech, 1997), mas com preservação do volume cerebral total (Husain *et al.*, 1991; Coffey *et al.*, 1993; Kumar *et al.*, 2000). Achados regionais nesses pacientes evidenciam menor volume de lobo frontal (Krishnan *et al.*, 1992; Coffey *et al.*, 1993), principalmente em córtex pré-frontal (Kumar *et al.*, 1998) e órbito-frontal (Bremner *et al.*, 2002; Lacerda *et al.*, 2004); preservação do volume do lobo temporal (Coffey *et al.*, 1993; Pantel *et al.*, 1997; Bremner *et al.*, 2000; Caetano *et al.*, 2004a) e da amígdala (Sheline *et al.*, 1998; Bremner *et al.*, 2002; Caetano *et al.*, 2004a), diminuição do volume do hipocampo (Vakili *et al.*, 2000; Campbell *et al.*, 2004; Caetano *et al.*, 2004a) e preservação do volume do tálamo (Dupont *et al.*, 1995a; Parashos *et al.*, 1998; Caetano *et al.*, 2001). Em corpo estriado, um grupo de pesquisa relatou diminuição do putâmen (Husain *et al.*, 1991; Parashos *et al.*, 1998) e do núcleo caudado (Krishnan *et al.*, 1992; Parashos *et al.*, 1998), mas outros grupos não reproduziram estes achados (Dupont *et al.*, 1995b; Greenwald *et al.*, 1997; Pillay *et al.*, 1998; Lenze *et al.*, 1999; Lacerda *et al.*, 2003).

Em um primeiro estudo de RM em crianças e adolescentes com TDM, Steingard *et al.* (1996) compararam 65 crianças hospitalizadas (56 com TDM e 9 com Distímia) com 18 controles psiquiátricos sem depressão e também hospitalizados. Os autores encontraram um menor volume de lobo frontal e aumento do volume dos ventrículos laterais. Em um estudo posterior, Steingard *et al.*, (2002) avaliaram 19 adolescentes com

TDM e 38 controles saudáveis, relatando diminuição do volume cerebral total e da substância branca em lobo frontal e aumento da substância cinzenta nos adolescentes estudados. Nolan *et al.* (2002) demonstraram em 10 adolescentes com TDM, sem história familiar de transtornos depressivos, um aumento do volume pré-frontal quando comparados a 12 adolescentes com TDM e histórico familiar de transtornos depressivos e 12 controles saudáveis. MacMillan *et al.* (2003) realizaram o primeiro estudo avaliando volumes da amígdala e do hipocampo em crianças com TDM e controles saudáveis e não encontraram quaisquer alterações nos volumes isolados das estruturas, mas relataram um aumento da razão amígdala / hipocampo bilateralmente. MacMaster e Kusumakar (2004) avaliaram 17 crianças e adolescentes com TDM e 17 controles saudáveis e encontraram diminuição do volume do hipocampo bilateralmente em pacientes com TDM. Rosso *et al.* (2005), contudo, não relataram alteração do volume do hipocampo, mas encontraram uma diminuição do volume da amígdala em 20 crianças e adolescentes com TDM comparados a 24 controles saudáveis (**Tabela 3**).

**Tabela 3: Estudos Volumétricos em crianças e adolescentes com TDM -continuação**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade±DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TDM</b>
Steingard <i>et al.</i> (1996)	65 depressão hospitalizadas (56 TDM + 9 Distímia)  18 controles hospitalizados (+3TEP T +2TDAH +11T.Oposição+ 2T.Ajustamento)	13,4 ± 2,3  10,8 ± 2,9	Não disponível para os 2 grupos	↓ Volume de lobo frontal  ↑ Volume dos ventrículos laterais  Correlação inversa entre idade e volume de lobo frontal
Nolan <i>et al.</i> (2002)	22 TDM  22 controles	9 aos 17	7 T. Ansiedade 4 T. Oposição 2 TDAH 1 Distímia	↑ Córtex pré-frontal esquerdo em TDM com história familiar negativa vs. TDM com história familiar positiva vs. controles
Steingard <i>et al.</i> (2002)  continua	19 TDM  38 controles	15,4 ± 1,9  14,6 ± 1,5	Não disponível para os 2 grupos	↓ Volume cerebral total e da substância branca em lobo frontal  ↑ Substância cinzenta em lobo frontal



**Tabela 3: Estudos Volumétricos em crianças e adolescentes com TDM - conclusão**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade±DP (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TDM</b>
MacMaster e Kusumakar (2004)	17 TDM  17 controles	16,7 ± 1,8  16,2 ± 1,6	2 Abuso de Substâncias Psicoativas 1 T. Oposição	↓ Volume hipocampal esquerdo
MacMillan <i>et al.</i> (2003)	23 TDM (10 meninos 13 meninas)  23 controles	13,8 ± 2,7 14,2 ± 1,8  pareados	Não disponível para os 2 grupos	↑ Razão amígdala/ hipocampo bilateral  Sem alteração nos volumes de hipocampo ou amígdala
Rosso <i>et al.</i> (2005)	20 TDM  24 controles	15,4 ± 0,3  14,1 ± 0,3	3 T.Oposição 2 T. Pânico	↓ Volume da amígdala bilateral  Sem alteração nos volumes de hipocampo

**Legenda:**

T. Oposição – T. Desafiador de Oposição, TDAH- Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

vs.= *versus*

↓ diminuição ou menor, ↑ aumento ou maior

### 1.2.3. A espectroscopia de próton

O estudo das alterações moleculares e celulares das patologias neuropsiquiátricas esteve por muito tempo limitado à avaliação de tecidos periféricos (leucócitos, plaquetas, etc.) ou de tecidos cerebrais *post-mortem*. O advento da espectroscopia possibilitou a avaliação, *in vivo*, de anormalidades químicas cerebrais em transtornos psiquiátricos de forma não-invasiva. Nos transtornos do humor, foram utilizadas técnicas de espectroscopia de Próton ( $^1\text{H}$ ), Fósforo ( $^{31}\text{P}$ ), Lítio ( $^7\text{Li}$ ), Flúor ( $^{19}\text{F}$ ), Sódio ( $^{23}\text{Na}$ ) e Carbono ( $^{13}\text{C}$ ) (Lafer e Amaral, 2001; Stanley, 2002), sendo que cada qual tem sua aplicação própria na exploração das propriedades do isótopo específico. As concentrações dos isótopos variam consideravelmente, desde prótons, que são muito abundantes, a aqueles ausentes, e.g., lítio. No entanto, a ausência de sinal pode ser uma vantagem por não apresentar *ruído* de outros compostos e permitir a investigação da farmacocinética, como no caso da ERM- $^7\text{Li}$  que medindo a forma atômica do lítio possibilitou a investigação da farmacocinética e da farmacodinâmica do lítio (Malhi *et al.*, 2002).

Dentre as diversas técnicas de ERM, a mais utilizada no estudo dos transtornos do humor tem sido a Espectroscopia por Ressonância Magnética de próton (ERM- $\text{H}^1$ ), que permite a avaliação neuroquímica do metabolismo dos fosfolípides de membrana (glicerolfosfocolina + fosfocolina, GPC+PC), do sistema de mensageiro intracelular (mio-inositol, Ino), da viabilidade neuronal (N-Acetil Aspartato, NAA), do estado do metabolismo energético celular (fosfocreatina + creatina, PCr+Cr), e de alguns aspectos

da neurotransmissão [glutamato (Glu) e glutamina (Gln)] (Barker *et al.*, 1994; Stanley, 2002).

#### **1.2.3.1. Glicerolfosfolina + fosfolina (GPC+PC)**

O pico espectral de GPC+PC mede a colina móvel, que inclui colina livre, acetilcolina (em pequeníssimas quantidades), glicerolfosfolina (um produto da quebra da fosfatidilcolina) e fosfolina (um precursor da fosfatidilcolina).

A colina é um constituinte do metabolismo dos fosfolípidos da membrana celular e reflete a renovação de membranas, sendo precursora da fosfatidilcolina das membranas celulares. Também é precursora da síntese de acetilcolina, um neurotransmissor envolvido em memória, cognição e humor.

Maiores níveis de GPC+PC podem refletir um aumento da síntese de membrana ou proliferação celular como em neoplasia, ou quebra de mielina (Petrella *et al.*, 2003).

Em suma, GPC+PC está associado com renovação, síntese e reparo de membrana, com o processo de mielinização; e com a transdução de sinal pela membrana neuronal (Grachev *et al.*, 2001; Stanley *et al.*, 2001; Stanley, 2002).

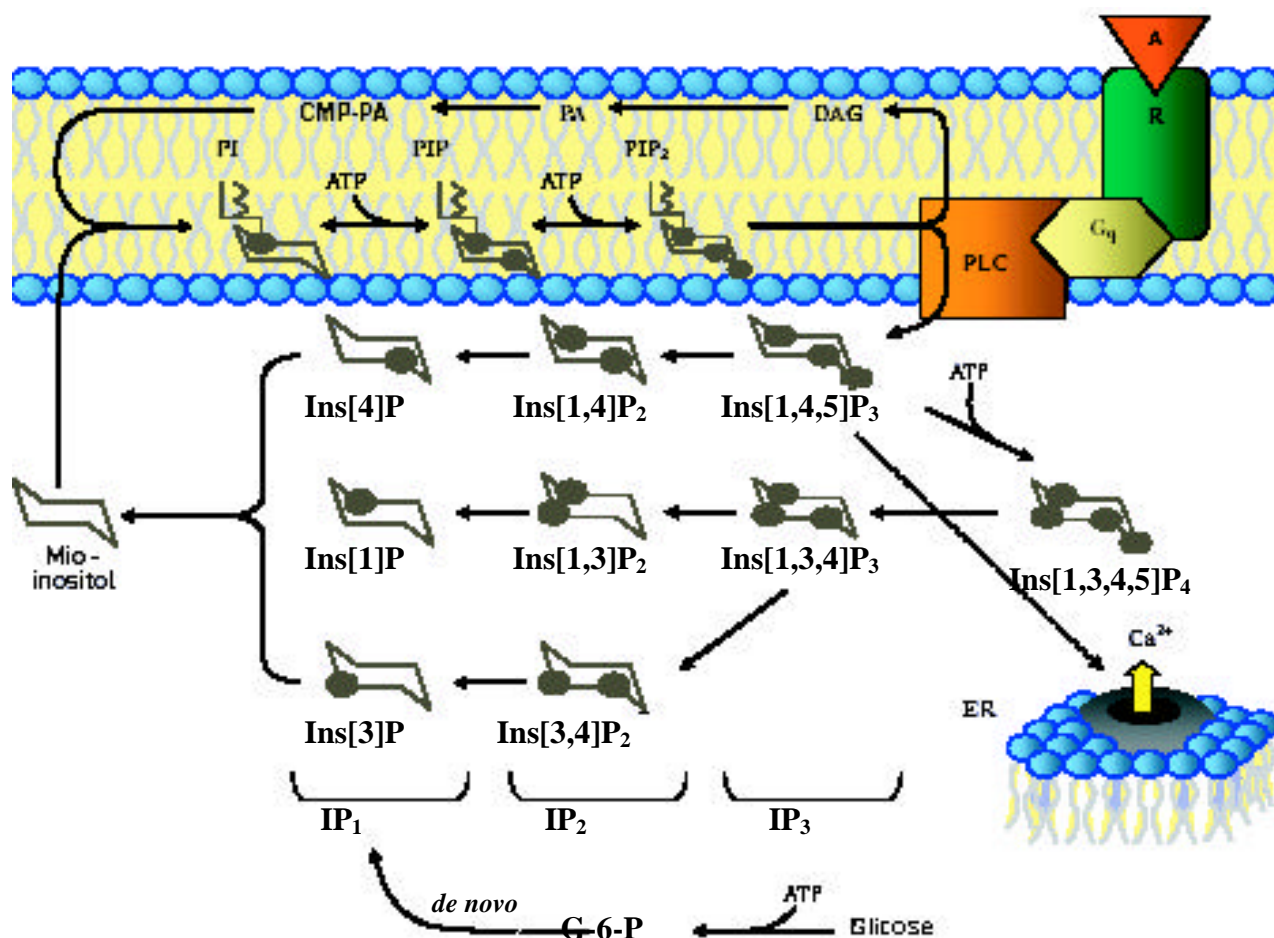
#### **1.2.3.2. Mio-inositol (Ino)**

É estimado que 70% do pico espectral vem diretamente do mio-inositol e 15% do mio-inositol fosfato. Mio-inositol é um metabólito envolvido na neurorecepção de hormônio e é possivelmente um precursor do ácido glicurônico, que desintoxica xenobióticos por conjugação. Um trifosforilado derivado do mio-inositol, mio-inositol-1,4,5-trifosfato, pode agir como segundo mensageiro intracelular cálcio dependente na

mobilização de hormônios. O mio-inositol faz parte do ciclo do fosfoinositol (“*phosphoinositol*”, *PI*), descrito na **figura 1**, e mantém a osmolalidade da célula.

O mio-inositol fica armazenado nas células gliais antes do seu consumo nos neurônios do ciclo do fosfoinositol, o que representaria um possível papel como marcador de glia; e astrócitos podem regular as concentrações de mio-inositol extracelular resíntese através do ciclo do fosfoinositol (Kim *et al.*, 2005).

Portanto, o mio-inositol é responsável pela atividade de segundos mensageiros intracelulares, e é considerado um marcador glial. Aumento dos níveis de mio-inositol pode indicar gliose, disfunção de membrana e/ou anormalidades no citoesqueleto (Petrella *et al.*, 2003).



Adaptado de Silverstone *et al.* (2005)

**Figura 1. O Ciclo do Fosfoinositol (PI) de Sistema de Segundo Mensageiro:** Um agonista (A) se liga a um complexo de receptor, formado por um receptor (R), Gq-proteína, e fosfolipase C (*phospholipase*, PLC). A ligação agonista leva a uma quebra da PLC-catalizada de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) em inositol-1,4,5-trisfosfato (Ins[1,4,5]P<sub>3</sub>) e 1,2-diacilglicerol (DAG). Ins[1,4,5]P<sub>3</sub>, em consequência, se liga a receptores específicos no retículo endoplasmático (“*endoplasmic reticulum*”, ER) causando uma liberação do cálcio intracelular armazenado (Ca<sup>2+</sup>). IP<sub>3</sub> é, em seguida, quebrada em inositol bisfosfatos (IP<sub>2</sub>), inositol monofosfatos (IP<sub>1</sub>) e finalmente, em mio-inositol. O mio-inositol pode também ser sintetizado de novo à partir da glicose-6-fosfato (G-6-P), através de um IP<sub>1</sub> intermediário. O metabolismo do IP<sub>1</sub> ao mio-inositol é catalizado por uma enzima inositol monofosfatase (IMPase). Níveis reduzidos de mio-inositol previnem a resíntese do PI do mio-inositol e monofosforilfosfatidato citidina (CMP-PA). Os círculos escuros mostram a localização de cada molécula fosfato em cada intermediário metabólico.

### **1.2.3.3. N-Acetil Aspartato (NAA)**

O N-acetil-aspartato (NAA) é o segundo aminoácido livre em maior quantidade no SNC de seres humanos, encontrado essencialmente dentro dos neurônios, especificamente no citoplasma, e é sintetizado à partir do L-aspartato e da acetil-CoA; e hidrolisado pela NAA-amidohidrolase. Provavelmente qualquer alteração no funcionamento normal da célula faz com que sua metabolização seja acelerada intensamente (Baslow, 1997).

As funções do NAA no SNC ainda não são claras, apesar de já ter sido demonstrado um fenômeno cíclico entre tecido e fluido trans-membrana para a hidrólise e síntese do NAA. A ausência de um papel neuro-humoral, a manutenção de alto gradiente tecido/extra-celular e a compartimentalização de suas enzimas de síntese e degradação entre o tecido e o extra-celular sugerem que o NAA desempenhe algum papel no transporte via membrana (Baslow, 1997). NAA também foi associado ao processo de mielinização. Outra via metabólica relacionada ao NAA é a do glutamato: o neuropeptídeo N-acetilaspartilglutamato (NAAG) é encontrado em altas concentrações em neurônios glutamatérgicos e antagoniza os efeitos do glutamato nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA); e quando clivado, libera glutamato + NAA. Como áreas de menor função glutamatérgica em esquizofrenia não levam necessariamente à alteração na concentração de NAA, o NAAG é responsável por apenas uma pequena fração do NAA cerebral (Tsai e Cole, 1995).

O papel essencial do NAA na manutenção do tecido cerebral é corroborado pela doença de Canavan, causada pela deficiência da enzima aspartoacilase, que induz uma excreção urinária aumentada de NAA (seu substrato). Esta doença se caracteriza por

aumento do nível de NAA à ERM-<sup>1</sup>H, grave retardo mental, macrocefalia, leucodistrofia e degeneração esponjosa do cérebro, levando à morte na primeira década de vida (Matalon *et al.*, 1995).

Apesar dos níveis de NAA cerebral serem considerados estáveis no tecido normal, diversas patologias podem alterar os níveis de NAA no SNC. Diminuições dos níveis de NAA são observadas em caso de perda neuronal ou dano, podendo retornar aos níveis normais após recuperação. Por exemplo, níveis de NAA estavam diminuídos em neurônios medulares algumas horas após um trauma (Falconer *et al.*, 1996); em lesões desmielinizantes (Barkhof e van Walderveen, 1999); em focos epileptogênicos (Kuzniecky, 2004); na infecção por HIV (Keller *et al.*, 2004), com recuperação para níveis normais após tratamento. De maneira geral, o NAA é um marcador sensível, embora não específico, de patologia neuronal. Como as diminuições na concentração de NAA não são sempre acompanhadas de neurodegeneração e conseqüentes atrofia, a medida deste aminoácido, através da espectroscopia de próton, pode sinalizar alterações mais sutis da função neuronal e fornecer informações complementares às obtidas com as medidas de volume na Ressonância Magnética (Weinberger, 1999).

#### **1.2.3.4. Fosfocreatina + creatina (PCr+Cr)**

O pico espectral de PCr+Cr contém em sua maioria fosfocreatina e creatina, mas também em menor quantidade, lisina e glutatona. A reação de equilíbrio entre fosfocreatina e creatina age como uma reserva de alta energia de fosfatos e da razão adenosina trifosfato/adenosina difosfato (ATP/ADP). Portanto, PCr+Cr reflete a

integridade do sistema de uso e armazenamento de energia. O nível de PCr+Cr está aumentado em estados hipometabólicos e diminuídos em estados hipermetabólicos (Valenzuela e Sachdev, 2001).

#### **1.2.3.5. Glutamato (Glu) e glutamina (Gln)**

O glutamato é um neurotransmissor excitatório, que após ser liberado na sinapse é convertido em glutamina (Gln) pela glia adjacente, que forma o substrato da síntese mitocondrial de glutamato. O ciclo Glu-Gln está associado à utilização de glicose pela glia e a produção de lactato e Gln é possivelmente um indicador mais sensível da neurotransmissão glutamatérgica do que o próprio Glu.

#### **1.2.3.6. A espectroscopia de próton no TAB**

Em adultos com TAB comparados a controles saudáveis, foram relatados menores níveis de NAA no CPFDL (Winsberg *et al.*, 2000) e hipocampo (Deicken *et al.*, 2003); e maiores níveis no tálamo de pacientes do sexo masculino bipolares do tipo I (Deicken *et al.*, 2001). No giro do cíngulo anterior (Soares *et al.*, 1999; Moore *et al.*, 2000), nos gânglios da base (Lafer *et al.*, 1994) e no núcleo lenticular (Ohara *et al.*, 1998), os níveis de NAA não estavam alterados. No lobo frontal esquerdo, Hamakawa *et al.*, (1999) acharam menores níveis de PCr-Cr em adultos com TAB que estavam deprimidos comparados com adultos com TAB eutímicos no momento do exame de ERM-H<sup>1</sup>.



Castillo *et al.* (2000) avaliaram 10 crianças com TAB e relataram maiores razões de Glu+Gln /PCr-Cr em lobos frontais e gânglios da base, mas sem alteração de NAA, quando comparadas a 10 controles pediátricos. Davanzo *et al.* (2001) reportaram maiores razões de mioinositol/PCr-Cr, não estatisticamente significativas, em 11 crianças em mania no giro do cíngulo anterior comparadas com 11 controles saudáveis. Após tratamento agudo com lítio (por 7 dias), houve uma diminuição significativa das razões de mioinositol/PCr-Cr. Em estudo posterior, Davanzo *et al.* (2003) encontraram maiores razões de mioinositol/PCr-Cr no giro do cíngulo anterior em 10 crianças com TAB comparadas a 10 crianças com Transtorno Explosivo Intermitente e 13 controles saudáveis. No CPFDL direito, Chang *et al.* (2003) relataram menores razões de NAA/Cr em 15 adolescentes com TAB com pelo menos um dos pais com TAB em comparação a 11 controles saudáveis. Em um grupo de adolescentes (n= 10) e adultos (n= 7) com TAB comparados com 21 controles, Cecil *et al.* (2002) acharam menores níveis de NAA e GPC+PC em córtex órbito-frontal medial. Em um estudo seguinte, Cecil *et al.* (2003) avaliaram 7 adolescentes com TAB com pelo menos um dos pais com TAB e encontraram diminuição das razões NAA/PCr+Cr que não alcançou significância estatística quando comparados a 10 controles no vermis cerebelar (**Tabela 4**).

**Tabela 4: Estudos com ERM-H<sup>1</sup> em crianças e adolescentes com TAB-continuação**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade±D.P. (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Castillo <i>et al.</i> (2000)	10 TAB  10 Controles	8  Não pareado	Total: (88%)	↑ Glu/Gln em lobos frontais e gânglios da base.  Sem alteração em NAA em córtex frontal e temporal.
Davanzo <i>et al.</i> (2001)	11 TAB em mania  11 Controles	11,4  Pareado para idade	Total: 6 (55%) 5 (45%) TDAH 4 (36%) T.Oposição 1 (9%) Tiques Motores crônicos	↑ Ino/PCr-Cr em giro do cíngulo anterior não significativa  ? Ino/PCr-Cr estava associada ao tratamento com Lítio.
Cecil <i>et al.</i> (2002)	17 TAB (9 em mania + 8 misto)  21 Controles	22,3 ± 7,3  21,7 ± 5,2	8 (47%) TDAH	? NAA e GPC+PC em substância cinzenta de córtex órbito-frontal.
Chang <i>et al.</i> (2003)	15 TAB eutímicos  11 Controles	12,6 ± 2,9  12,6 ± 2,9	Total: 14 (92%) 13 (87%) TDAH 8 (53%) T.Oposição 4(27%) T.Ansiedade	? NAA em CPFDL direito.

**Tabela 4: Estudos com ERM-H<sup>1</sup> em crianças e adolescentes com TAB- conclusão**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade±D.P. (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TAB</b>
Cecil <i>et al.</i> (2003)	9 T.doHumor eutímicos (7 TAB, 2TDM)  10 Controles	9,8 ± 1,4  10,8 ± 1,8	3 (33%) TDAH	↑ Ino em córtex frontal  ? NAA e PCr-Cr em vermis cerebelar não significativa.
Davanzo <i>et al.</i> (2003)	10 TAB em mania  10 T. Explosivo Intermitente  13 Controles	9,8 ± 2,0  9,6 ± 3,0  11,7 ± 3,6	Total: 10 (100%) 8 (80%) TDAH 9 (90%)T.Oposição 7 (70%) T. Conduta 1(10%)T.Ansiedade  Total: 9 (90%) 7 (70%) TDAH 9 (90%)T.Oposição 2 (20%) T. Conduta 3(30%)T.Ansiedade	↑Ino e Ino/ PCr-Cr em giro do cíngulo anterior em TAB vs. T. Explosivo Intermitente e vs. controles.  Sem alteração em córtex occipital.

**Tabela adaptada de Caetano *et al.* (2005)**

**Legenda:**

TAB= Transtorno Afetivo Bipolar, Controles= controles saudáveis,

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, T. Oposição – T. Desafiador de Oposição, TEPT-Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

CPFDL – córtex pré-frontal dorsolateral

vs.= *versus*

NAA= N-acetil aspartato, Ino= mio-inositol, PCr-Cr= fosfocreatina-creatina, GPC+PC= Glicerolfosfocolina + fosfocolina, Glu/Gln= glutamato/glutamina

↓ diminuição ou menor, ↑ aumento ou maior

### 1.2.3.7. A espectroscopia de próton no TDM

Adultos com TDM, comparados com controles saudáveis, apresentaram uma razão menor de GPC+PC/PCr+Cr na amígdala esquerda (Kusumakar *et al.*, 2001), gânglios da base (Renshaw *et al.*, 1997) e de NAA/PCr+Cr nos núcleos caudados (Vythilingam *et al.*, 2003); uma razão maior de GPC+PC/PCr+Cr no putâmen; e menores níveis de Glu+Gln no giro do cíngulo (Auer *et al.*, 2000). No CPFDL, pacientes com TDM apresentaram uma razão maior de GPC+PC/PCr+Cr e de Ino/PCr+Cr (Kumar *et al.*, 2002) e uma menor de NAA/PCr+Cr (Murata *et al.*, 2001).

Em adolescentes, o primeiro estudo neuroquímico foi realizado por Steingard *et al.* (2000) que demonstraram uma maior razão de GPC+PC/Cr no córtex órbito-frontal, comparados com controles saudáveis. Pesquisadores do mesmo grupo reproduziram o achado de redução dos níveis de Glu+Gln no giro do cíngulo (Mirza *et al.*, 2004; Rosenberg *et al.*, 2004). Entretanto, Smith *et al.* (2003) não encontraram nenhuma alteração no tálamo de crianças e adolescentes com TDM. No único estudo em que foi avaliado o CPFDL em adolescentes com TDM, Farchione *et al.* (2002) relataram níveis mais elevados de GPC+PC. Estes estudos estão descritos em detalhes na **tabela 5**.

**Tabela 5: Estudos com ERM-H<sup>1</sup> em crianças e adolescentes com TDM-continuação**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade±D.P. (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TDM</b>
Steingard <i>et al.</i> (2000)	17 TDM	15,8 ± 1,6	Total: 6 (35%) 3(18%)T.Ansiedade	↑ razões de GPC+PC/PCr-Cr e GPC+PC/NAA no córtex órbito-frontal.
	28 Controles	14,5 ± 1,7		
Smith <i>et al.</i> (2003)	18 TDM	14,4 ± 2,5	Total: 12 (67%) 7(39%)T.Ansiedade 1 (6%) Distimia 2(12%)T. Oposição	Sem alteração de GPC+PC no tálamo medial
	18 Controles	14,4 ± 2,7		
	27 TOC	10,3 ± 2,5	Total: 9 (33%) 5(19%)T.Ansiedade 4 (15%) TDAH 4(15%)T. Oposição	
Mirza <i>et al.</i> (2004)	13 TDM	14,4 ± 2,5	Total: 8 (62%) 6(46%)T.Ansiedade 1 (8%) TDAH 3 (23%)T.Oposição	↓ Glu+Gln no giro do cíngulo (19%) Redução do Glu+Gln estava associada a maior prejuízo no funcionamento.  GPC+PC: sem alteração no córtex occipital.
	continua 13 Controles	14,4 ± 2,7		

**Tabela 5: Estudos com ERM-H<sup>1</sup> em crianças e adolescentes com TDM - conclusão**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade±D.P. (em anos)</b>	<b>Comorbidades</b>	<b>Resultados em TDM</b>
Rosenberg <i>et al.</i> (2004)	14 TDM	15,6 ± 2,4	Total: 9 (64%) 7(50%)T.Ansiedade 2(14%)T. Oposição 1 (7%) TDAH	↓ Glu+Gln no giro do cíngulo em TDM (18,7%) e TOC (15,1%) vs. controles.
	14 Controles	15,5 ± 2,4		
	20 TOC	11,4 ± 2,8	Total: 5 (25%) 2(10%)T.Ansiedade 1 (5%) TDAH 1 (5%) T. Oposição 1 (5%) Distímia	
Farchione <i>et al.</i> (2002)	11 TDM	14,3 ± 1,9	Total: 7 (64%) 4(36%)T.Ansiedade 1 (9%)T. Oposição 1 (9%) TDAH 2 (18%)Distímia	↑ GPC+PC em CPF DL esquerdo (32,5%).  Sem alteração em NAA ou PCr-Cr.
	11 Controles	14,4 ± 2,0		
Rosenberg <i>et al.</i> (2005)	14 TDM	15,6 ± 2,3	Não disponível	↓ Glu no giro do cíngulo anterior (23%)  Sem alteração em Gln.
	14 Controles	15,5 ± 2,4		

**Legenda:**

TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo, TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, T. Oposição – T. Desafiador de Oposição, TEPT-Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

CPF DL – córtex pré-frontal dorsolateral

vs.= *versus*

NAA= N-acetil aspartato, Ino= mio-inositol, PCr-Cr= fosfocreatina-creatina, GPC+PC= Glicerolfosfocolina + fosfocolina, Glu+Gln= glutamato + glutamina.

↓ diminuição ou menor, ↑ aumento ou maior

#### **1.2.4. Estudos Funcionais no Transtorno Depressivo Maior (TDM)**

Os estudos funcionais em adultos com TDM têm, de maneira geral, reforçado o envolvimento destas mesmas áreas ao demonstrarem diminuição no metabolismo em córtex pré-frontal (Baxter *et al.*, 1989; Bench *et al.*, 1993; Soares *et al.*, 1997a; Mayberg, 1997; Dougherty *et al.*, 2004, Gonul *et al.*, 2004), giro do cíngulo anterior (Skaf *et al.*, 2002; Gonul *et al.*, 2004) amígdala (Dougherty *et al.*, 2004), e gânglios da base (Buchsbaum *et al.*, 1986; Mayberg *et al.*, 1994). Estudos preliminares sugerem a normalização do hipometabolismo com a melhora da sintomatologia depressiva (Seagull, 1990; Mayberg *et al.*, 2000; Henry *et al.*, 2001; Navarro *et al.*, 2004).

No giro do cíngulo anterior de pacientes com TDM, foram observadas diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e da taxa de metabolismo da glicose (Mayberg *et al.*, 1994; Ito *et al.*, 1996; Drevets *et al.*, 1997; George *et al.*, 1997; Wu *et al.*, 1999). Usando um teste de memória verbal, Bremner *et al.*, (2004) relataram que os pacientes com TDM não apresentaram ativação normal do giro do cíngulo anterior. Destaca-se que hipermetabolismo no giro do cíngulo anterior está associado à resposta ao tratamento, e hipometabolismo à não-resposta (Mayberg, 1997). Recuperação completa após tratamentos farmacológico (Mayberg *et al.*, 2000; Pizzagalli *et al.*, 2001; Holthoff *et al.*, 2004) e cognitivo-comportamental (Kumari *et al.*, 2003) está associada à redução do metabolismo no córtex subgenual e giro do cíngulo anterior em pacientes com TDM.

Em 10 crianças e adolescentes com TAB e 10 controles, Blumberg *et al.* (2003a) realizaram um primeiro estudo funcional (RMF) usando um teste de nomear cores (*Stroop task*) e relataram aumento de sinal no putâmen esquerdo e no tálamo de

pacientes com TAB. Também relataram uma associação direta entre idade e aumento do sinal bilateral em córtex pré-frontal rostroventral e estriado em controles saudáveis mas não em pacientes. Contudo, pacientes apresentaram uma relação direta entre sintomas depressivos e aumento do sinal em córtex pré-frontal ventral.

Chang *et al.* (2004) avaliaram 12 crianças eutímicas com TAB e 10 controles. Em testes de memória visuoespacial, os pacientes mostraram maior ativação em giro do cíngulo anterior, putâmen esquerdo, tálamo esquerdo, CPFDL esquerdo e giro frontal inferior direito. Em teste de fotos de valência negativa, pacientes mostraram maior ativação em CPFDL bilateral, giro frontal inferior e ínsula direita. Em teste de fotos de valência negativa, pacientes apresentaram maior ativação em núcleo caudado bilateralmente e no tálamo, giro frontal médio e superior, giro do cíngulo anterior esquerdo, quando comparados aos controles.

No único estudo funcional (RMF) realizado em 5 meninas deprimidas comparadas a 5 meninas ansiosas e 5 saudáveis, as deprimidas apresentaram diminuição na ativação da amígdala esquerda, na resposta aos estímulos faciais de medo (Thomas *et al.*, 2001).

### **1.3. Modelo neuroanatômico da depressão**

Baseando-se nos estudos estruturais, neuroquímicos e funcionais que vêm sendo realizados em pacientes com TDM, um modelo neuroanatômico de possíveis estruturas envolvidas na fisiopatologia da depressão foi proposto. Estas estruturas atuam na regulação, expressão e reconhecimento de emoções específicas (Soares *et al.*, 1997b;



Soares e Innis, 1999; Monkul *et al.*, 2003; Sheline, 2003a; Strakowski *et al.*, 2005). Especificamente, o córtex pré-frontal é responsável por direção do comportamento e por geração de estratégias de conduta (Fossati *et al.*, 2002). O hipocampo está associado à memória declarativa e à conversão da memória de curto prazo em longo prazo; e a amígdala, à memória de eventos emocionais, em particular, o reconhecimento de faces de raiva e choro (McClure *et al.*, 2003). O giro do cíngulo anterior, áreas de Brodmann 24, 25 e 33, é responsável pela integração das emoções, controle motor, e estado de despertar/motivação (Noga *et al.*, 1995). O tálamo desempenha o papel de integração dos estímulos sensoriais e motores, passando informações para o córtex cerebral dos centros subcorticais e fazendo o caminho inverso; e também se projeta para o estriado e amígdalas. O fluxo de informações do tálamo está sujeito à modulação de demandas comportamentais. O tálamo também participa do processo de atenção. Os gânglios da base incluem o putâmen, o núcleo caudado, os núcleos subtalâmicos, globo pálido, núcleo acúmbens e substância negra. O corpo estriado, por sua vez, é uma subregião que corresponde ao núcleo caudado e putâmen. Estas estruturas são muito importantes no movimento, sendo que o putâmen e o núcleo caudado atuam em conjunto no controle de movimentos intencionais grosseiros e auxiliam no controle global do movimento do corpo.

Na presença de um estímulo para o SNC, segue-se o processo de identificação do significado emocional desse estímulo, produção de um estado afetivo correspondente ao estímulo e regulação das respostas afetiva e comportamental. Do processo de identificação do significado emocional do estímulo, participam a amígdala, o córtex insular e o núcleo caudado. A resposta afetiva se processa no córtex pré-frontal

ventrolateral, córtex órbito-frontal, córtex insular, giro do cíngulo anterior, amígdala e estriado. A regulação das respostas afetiva e comportamental, por sua vez, é desempenhada pelo CPFDL, córtex pré-frontal dorsomedial, hipocampo e giro do cíngulo anterior (Phillips *et al.*, 2003; Kapczinski *et al.*, 2004).

Extensos circuitos ligam essas áreas entre si, e os transtornos de humor poderiam se originar da disfunção em diferentes partes destes circuitos (**Figura 2**). Por exemplo, informações somatosensórias, visuais e auditivas provêm do córtex primário e de associação para o córtex pré-frontal, onde se processa as informações de memorização de curto prazo (*working memory*). Parte destas informações pode ser consolidada quando vai para o lobo temporal medial via córtex entorrinal e para o complexo hipocampal. Projeções do complexo hipocampal podem transferir informações de longa duração de volta ao córtex pré-frontal (Petrella *et al.*, 2003). Anormalidades nesses circuitos poderiam estar relacionadas a uma maior vulnerabilidade biológica de resposta a estímulos do meio ambiente capazes de provocar sintomas afetivos (Soares e Mann, 1997a).

Algumas destas estruturas foram investigadas diretamente no tecido cerebral em estudos *post-mortem*, com achados importantes que corroboram os de neuroimagem, tais como redução em tamanho e densidade dos neurônios e das células gliais do córtex pré-frontal, mais especificamente do córtex pré-frontal dorsolateral (Rajkowska *et al.*, 1999; Rajkowska *et al.*, 2001; Uranova *et al.*, 2004) e da região órbito-frontal (Rajkowska *et al.*, 1999; Lai *et al.*, 2000). Também foi observada redução no número das células gliais em região subgenua em pacientes com TDM em comparação com controles saudáveis

(Ongur *et al.*, 1998). No hipocampo, foram relatadas reduções no tamanho do neurônio piramidal em pacientes com TDM, comparados a controles saudáveis (Stockmeier *et al.*, 2004).

Apesar do progresso no entendimento dos possíveis circuitos neuronais envolvidos na modulação do humor normal e da depressão, ainda é muito pouco conhecido como se processa o desenvolvimento dos grupos de células nervosas destes circuitos (Hyman, 2001). Acredita-se, entretanto, que distintas regiões do cérebro normal amadureçam em tempos diferentes. Em primatas não-humanos, verificou-se que a dopamina, a serotonina e a norepinefrina variam em quantidade em diferentes áreas corticais conforme a idade (Goldman-Rakic *et al.*, 1990; Rosenberg e Lewis, 1995). A inervação serotoninérgica para o córtex pré-frontal se completa nos primeiros 5 a 6 anos de vida do ser humano, enquanto o desenvolvimento de norepinefrina e de dopamina e suas atividades de síntese continuam pela puberdade e a inervação dopaminérgica para o córtex pré-frontal não se completa até a idade adulta (Goldman-Rakic e Brown, 1982). Muitos dos sistemas neurobiológicos implicados na fisiopatologia da depressão no adulto não estão plenamente desenvolvidos até a idade adulta. Isto pode ter implicações nos mecanismos patológicos da depressão, haja vista que o substrato biológico (SNC) sofrendo alterações pode ser diferente para cada faixa etária. Talvez, isto se reflita, em última instância, nas diferenças na sintomatologia e na resposta ao tratamento observadas clinicamente em diferentes idades (Hyman, 2001).

**Figura 2: Modelo Neuroanatômico da Depressão**

**Giro do  
Cíngulo**

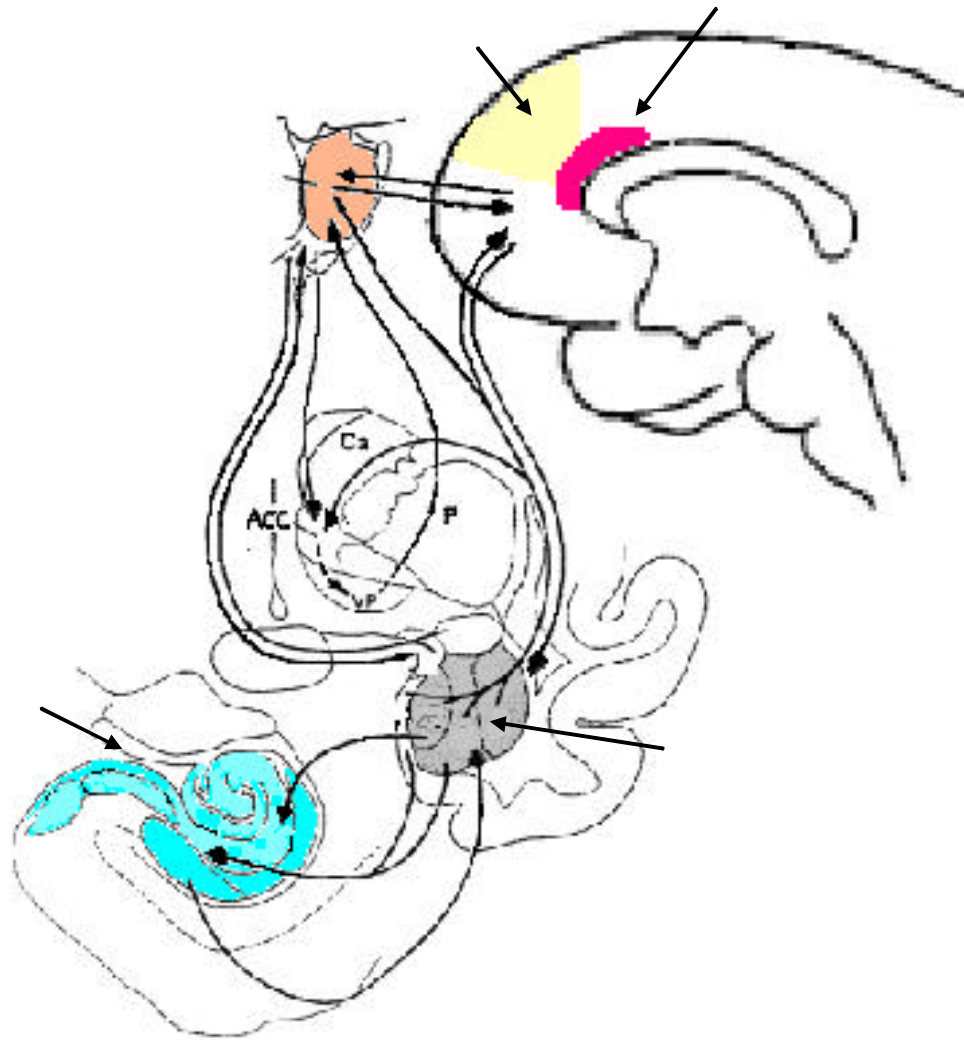
**CPFDL**

**Tálamo**

**COF**

**Hipocampo**

**Amígdala**



Adaptado de Sheline *et al.* (1998)

**Figura 2:** conexões recíprocas entre hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal, córtex órbito-frontal (COF), Núcleo Caudado (Ca), Putâmen (P) e Núcleos Acúmbens (Acc) formando o modelo neuroanatômico da depressão.

### **1.3.1. O córtex pré-frontal dorso lateral**

O lobo frontal, particularmente sua porção mais anterior, desempenha um papel crucial para a compreensão da neurobiologia das emoções, visto que possui conexões com as demais áreas que atuam na regulação do humor (estriado, globo pálido, substância nigra e tálamo) e é o responsável pelo controle da volição, da expressão emocional e do planejamento executivo das funções cognitivas (Fuster, 2002; Mega e Cummings, 1994). Especificamente o circuito pré-frontal dorso-lateral (CPF DL, áreas de Brodmann 9 e 46) está diretamente envolvido com as funções mais diferenciadas: capacidade de organização, direção do comportamento e geração de estratégias de conduta (Fossati *et al.*, 2002); e quando lesionado, está associado ao surgimento de sintomas depressivos e ansiosos (Mega e Cummings, 1994). Em pacientes com TDM, comparados a controles saudáveis, alterações do CPF DL têm sido consistentemente encontradas em estudos volumétricos (Hastings *et al.*, 2004), neuroquímicos (Murata *et al.*, 2001; Kumar *et al.*, 2002; Binesh *et al.*, 2004) e funcionais (Drevets *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999; Beauregard *et al.*, 2001; Levesque *et al.*, 2003).

O CPF DL é uma das últimas regiões a amadurecer no SNC humano, possivelmente pelo seu papel de integração das funções cognitivas (Giedd *et al.*, 1999; Sowell *et al.*, 1999). Em estudo de neuroimagem (RMF) utilizando testes de memória e de atenção, a ativação cortical foi maior e mais difusa em crianças saudáveis do que em adultos saudáveis, inferindo-se que ocorre um refinamento nesta região com a idade (Casey *et al.*, 2000).

### 1.3.2. O hipocampo

Dentre as estruturas do lobo temporal, o hipocampo (que possui receptores de glicocorticóides e mineralocorticóides) destaca-se pela sua participação na teoria neuroendócrina da depressão. De acordo com esta teoria, na presença de um evento estressor, o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) responderia, entre outros fatores, com uma elevação adaptativa dos glicocorticóides. Contudo, se o estresse for crônico, haveria uma *downregulation* com diminuição dos receptores de glicocorticóides. No TDM, haveria uma hipercortisolemia crônica que acarretaria numa diminuição dos receptores de glicocorticóides no hipocampo, que resultaria por sua vez, em uma diminuição do processo contínuo de neurogênese dessa estrutura (Hoschl e Hajek, 2001; Mizoguchi *et al.*, 2003).

O lobo temporal também sofre mudanças devido ao processo de maturação do SNC. As estruturas do lobo temporal medial, amígdala e hipocampo, estão envolvidas em funções de linguagem, memória e emoções, que sofrem marcantes mudanças ao longo da infância e adolescência (Giedd *et al.*, 1996b; Yurgelun-Todd *et al.*, 2003). Giedd *et al.*, (1996b) realizaram RM em 99 crianças e adolescentes saudáveis de 4 a 18 anos de idades e relataram que com a idade, o volume do lobo temporal permanece estável, enquanto o volume da amígdala aumenta apenas no sexo masculino, e do hipocampo aumenta apenas no sexo feminino. Este padrão é consistente com a distribuição dos receptores de hormônios sexuais: com a amígdala tendo um predomínio de receptores andrógenos e o hipocampo, de receptores estrógenos. O hipocampo e a amígdala também são ricos em receptores para esteróides adrenais, hormônios tireoidianos, e fator de crescimento neural. Especula-se que o estrógeno poderia



influenciar no desenvolvimento do hipocampo através do bloqueio dos efeitos neurodegenerativos do glicocorticóides. O processo de mielinização do hipocampo se estende até a idade adulta, sendo que a área se duplica entre a 1ª. e 2ª. décadas de vida.

Das estruturas envolvidas na fisiopatologia da depressão em adultos (córtex pré-frontal, complexo amígdala-hipocampo, tálamo, giro do cíngulo anterior e os corpo estriado), apenas o CPFDL foi avaliado tanto em termos volumétricos (Nolan *et al.*, 2002) quanto bioquímicos (Farchione *et al.*, 2002); e a amígdala e o hipocampo, avaliados volumetricamente (MacMillan *et al.*, 2003; MacMaster e Kusumakar, 2004; Rosso *et al.*, 2005). Possivelmente, a ausência de estudos neuroquímicos do lobo temporal medial se deva a dificuldade técnica em posicionar voxel nesta região (Castillo *et al.*, 1996).

O presente estudo é o primeiro a avaliar os volumes do núcleo caudado, putâmen, tálamo, giro do cíngulo anterior e do CPFDL em crianças e adolescentes com TDM. Esse estudo também avaliou os volumes da amígdala e do hipocampo e a neuroquímica do CPFDL esquerdo nessas crianças.

## 2 . O B J E T I V O S

---

### 2.1 Geral:

Avaliar em crianças e adolescentes com TDM possíveis alterações do córtex pré-frontal dorso-lateral tanto em termos volumétricos quanto bioquímicos.

### 2.2 Específicos:

2.2.1 Avaliar volumetricamente as estruturas que compõem o modelo neuroanatômico da depressão: córtex pré-frontal dorsolateral, hipocampo, amígdala, giro do cíngulo anterior, tálamo e corpo estriado.

2.2.2 Mensurar, no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo, os níveis de GPC+PC, mio-inositol e NAA obtidos através da espectroscopia por ressonância magnética de próton (ERM-<sup>1</sup>H),

2.2.3 Relacionar os níveis de GPC+PC, mio-inositol e NAA em CPFDL esquerdo com medidas volumétricas da mesma área cerebral obtidas através de imagens anatômicas de alta-resolução de RM.

2.2.4 Investigar as associações entre as variáveis clínicas e sócio-demográficas com as medidas anatômicas e neuroquímicas (GPC+PC, mio-inositol e NAA) obtidas nesses pacientes.

2.2.5. Investigar os achados que melhor discriminam pacientes com TDM de controles saudáveis.

## 2.1. HIPÓTESES

---

Pacientes jovens com TDM quando comparados a controles saudáveis pareados por idade, sexo e grau de puberdade, apresentam:

1. Menor volume do córtex pré-frontal dorso-lateral (CPF DL) esquerdo.
2. Menores níveis de GPC+PC e do NAA e maiores níveis de mio-inositol no CPF DL esquerdo.
3. Correlação positiva entre os níveis de GPC+PC e do NAA e volume de substância cinzenta no CPF DL esquerdo.
4. Menor volume do hipocampo bilateralmente.
5. Menores níveis de GPC+PC e do NAA e maiores níveis de mio-inositol no CPF DL esquerdo, que discriminam melhor pacientes com TDM dos controles saudáveis, do que as medidas volumétricas.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODO

---

Este projeto foi desenvolvido na Divisão de Transtornos do Humor e Ansiedade do Departamento de Psiquiatria do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas em San Antonio, Texas, EUA coordenado pelos Drs. Jair C. Soares e Steven Pliszka, de janeiro de 2003 a abril de 2005. Foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas em San Antonio, Texas, EUA e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq). Todos os pacientes e seus pais ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento após terem sido amplamente informados sobre o estudo.

A autora desta Tese conduziu todas as entrevistas psiquiátricas e aplicação das escalas. Auxiliou os técnicos na obtenção da RM e da ERM-<sup>1</sup>H, inclusive na localização e colocação do voxel. Também pré-processou as RM no software Brains2, realizou o traçado de todas as estruturas medidas, exceto giro do cíngulo anterior. Auxiliou no uso do software LCModel para obtenção das concentrações dos químicos da ERM-<sup>1</sup>H, organizou o banco de dados e processou a análise estatística.

### **3.1. Casuística**

Este estudo foi divulgado em jornais, rádios e TV locais e em cartazes distribuídos na comunidade local para selecionar pacientes e controles. Os controles procuraram a equipe após conhecimento do estudo pelos meios de divulgação na comunidade, também houve procura de filhos de funcionários da Universidade do Texas em San Antonio que souberam do estudo por colegas ou por divulgação de cartazes e emails no campus. Os pacientes além da procura espontânea após divulgação (principalmente em escolas da comunidade), foram também encaminhados por psicólogos e psiquiatras da Universidade do Texas de San Antonio e de seus hospitais filiados e clínicas comunitárias. Por um ano, a autora desta Tese participou, uma vez por semana, do ambulatório de Psiquiatria Infantil geral do Hospital Santa Rosa, filiado à Universidade do Texas em San Antonio e por 6 meses das reuniões de admissão de pacientes novos na enfermaria de Psiquiatria Infantil do Hospital *Southwestern* de Saúde Mental em San Antonio, quando fiz divulgação do estudo.

### **3.1.2. Pacientes com TDM**

#### **Critérios de Inclusão**

- a) Idade entre 8 e 17 anos
- b) Diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, episódio único ou recorrente, segundo critérios do DSM-IV

#### **Critérios de Exclusão**

- a) Diagnóstico (DSM-IV) de Transtornos Psicóticos, Transtorno Bipolar, Transtornos do Desenvolvimento, Transtornos de abuso ou dependência de substâncias psicoativas, Transtornos Alimentares, Doença de Tourette ou Retardo Mental.
- b) Doença clínica com repercussão em Sistema Nervoso Central (SNC) e doenças neurológicas (e.g., trauma crânio-encefálico, meningite e doenças congênitas) relatadas ou evidenciadas aos exames físico e laboratorial (que incluía glicemia de jejum e hemograma completo, avaliação das funções tiroídiana, hepática e renal e rastreamento de drogas ilícitas)
- c) Gravidez (teste de beta HCG na urina no dia dos exames físico e laboratorial e no dia da realização da RM)
- d) Presença de objetos metálicos no corpo e de marcapasso.

### **3.1.3. Controles Saudáveis**

#### **Critérios de Inclusão**

- a) Idade entre 8 e 17 anos;
- b) Ausência de qualquer diagnóstico pelo DSM-IV de transtornos psiquiátricos;
- c) Ausência de história psiquiátrica que sugerisse qualquer diagnóstico pelo DSM-IV de transtornos psiquiátricos em parentes em 1<sup>o</sup>. grau.

#### **Critérios de Exclusão**

- a) Doença clínica com repercussão em Sistema Nervoso Central (SNC) e doenças neurológicas (e.g., trauma crânio-encefálico, meningite e doenças congênitas) relatadas ou evidenciadas aos exames físico e laboratorial (que incluía glicemia de jejum e hemograma completo, avaliação das funções tiroídiana, hepática e renal e rastreamento de drogas ilícitas);
- b) Gravidez (teste de beta HCG na urina no dia dos exames físico e laboratorial e no dia da realização da RM);
- c) Presença de objetos metálicos no corpo e de marcapasso.

### **3.1.3. Desenho experimental do Estudo Volumétrico**

Foram selecionados 51 pacientes com suspeita de TDM, mas 26 foram excluídos após a entrevista psiquiátrica, por não preencherem os critérios diagnósticos do DSM-IV para TDM (n=12) ou por apresentarem critérios de exclusão [Transtorno Bipolar (n= 2), Transtornos do Desenvolvimento (n= 1), Transtornos de abuso ou dependência de substâncias psicoativas (n= 6), Transtornos Alimentares (n= 1), Doença de Tourette (n= 2), Retardo Mental (n= 1), ou meningite (n= 1)]; e 6 pacientes portadores de TDM não completaram o estudo por não tolerarem permanecer na RM. Foram selecionados 55 sujeitos para participar como controles saudáveis, sendo que 27 foram excluídos após a entrevista psiquiátrica e 4 por não tolerarem permanecer na RM.

A amostra do estudo volumétrico foi constituída de 19 pacientes com TDM e 24 controles saudáveis.

### **3.1.4. Desenho experimental do Estudo Neuroquímico**

Foram excluídas as curvas espectroscópicas que não apresentaram boa qualidade - definida como coeficiente de sinal/ruído menor que 16 e “full-width at half-maximum” (FWHM) maior que 10.

Da amostra, 5 espectroscopias de pacientes com TDM e 1 de controle saudável não apresentaram boa qualidade. Portanto, a amostra do estudo neuroquímico foi constituída de 14 pacientes com TDM e de 23 controles saudáveis.



## **3.2. Avaliação Clínica**

### **3.2.1. Entrevista Psiquiátrica**

O diagnóstico de transtorno depressivo maior e de outros transtornos psiquiátricos do eixo I foram estabelecidos pela entrevista semi-estruturada “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version (K-SADS-PL) interview” (Kaufman *et al.*, 1996). A pesquisadora só iniciou as entrevistas após a ter obtido, com um psiquiatra infantil previamente treinado, uma concordância diagnóstica de 100% em 5 casos consecutivos nos quais se estabeleceu a presença ou a ausência de diagnósticos atuais ou passados de TDM, Transtorno Distímico, Transtorno Afetivo Bipolar tipo 1, tipo 2 e não especificado, Transtorno Esquizoafetivo, Transtornos Psicóticos, Transtornos do Desenvolvimento, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno de Oposição e Transtorno de Conduta. Para estabelecer a confiabilidade na entrevista, o psiquiatra infantil previamente treinado realizou 2 entrevistas que foram filmadas enquanto a pesquisadora realizou 3 entrevistas. Os entrevistadores avaliaram as entrevistas um do outro. Todas as entrevistas desta pesquisa foram revisadas por um psiquiatra infantil (Dr. Rene Olvera) e um psiquiatra (Dr. Jair C. Soares) com licença para praticar medicina nos EUA.

A K-SADS-PL foi desenvolvida especificamente para avaliação de transtornos psiquiátricos (episódios atuais e passados) na infância e adolescência (de 8 a 17 anos de idade) de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV. É realizada com a criança ou o adolescente e depois, separadamente, com um familiar ou responsável legal que melhor conheça o sujeito.

### **3.2.2. Escalas de Avaliação Clínica**

#### **3.2.2.1. Escala de funcionamento global (GAF)**

Esta escala tem pontuação de 0 a 100 (excelente funcionamento) e é específica para crianças e adolescentes, está incluída no K-SADS e o seu resultado é relatado como o eixo V do DSM.

#### **3.2.2.2. Escala de gravidade de depressão - Children's Depression Rating Scale**

“Children's Depression Rating Scale, revised (CDRS-R)” foi desenvolvida para avaliar a gravidade da depressão em crianças e adolescentes. Seus escores totais variam de 17 a 113 (Poznanski *et al.*, 1979). É composta de 17 itens que avaliam: desempenho na escola, prazer nas atividades, sociabilização, sono, apetite, nível de energia, sintomas físicos, irritabilidade, culpa, auto-estima, humor, ideação mórbida e suicida, choro, expressão facial, velocidade da fala e psicomotricidade. Os itens recebem escores de 1 (sem alteração) a 7, exceto sono, apetite e velocidade da fala que variam de 1 a 5. Os escores são somados e do escore total é feita correlação com escores T. O ponto de corte é 39.

#### **3.2.2.3. Escala de Impressão Global**

A Escala de Impressão Global (Clinical Global Impression scale - CGI) (Guy, 1976) também foi usada para avaliar a gravidade da depressão. Esta escala varia de 1 (normal) a 7 (entre os sujeitos mais graves).

#### **3.2.2.4. Escala de grau de puberdade de Pertersen**

Escala de auto-avaliação para crianças e adolescentes que consiste de questões sobre alteração de voz, pêlos faciais e pubianos para os meninos e questões sobre menarca, desenvolvimento dos seios e pêlos pubianos para as meninas. Esta escala produz uma classificação em 5 categorias: pré-puberdade, início da puberdade, meio da puberdade, puberdade avançada e pós-puberdade; sendo que as 3 primeiras categorias são pertencentes ao período pré-púbere e as 2 últimas ao período pós-púbere (Pertersen *et al.*, 1988).

#### **3.2.2.5. Escala de status sócio-econômico de Hollingshead**

Escala avalia o status sócio-econômico (ESC) dos pais ou responsáveis legais baseado na escolaridade e vínculo empregatício do familiar ou responsável legal que sustenta a família (Hollingshead, 1965). O escore mínimo é 3 e o máximo é 66.

#### **3.2.2.6. Escala de Lateralidade de Oldfield**

Esta escala é composta de 10 questões sobre a preferência em usar a mão esquerda e/ou direita para realizar atividades motoras diárias (e.g., escrever, desenhar, usar escova de dente) para avaliar se o sujeito é canhoto, destro ou ambidestro (Oldfield, 1971).

### **3.3. Exames de Neuroimagem**

As imagens de RM e as medidas dos níveis dos neuroquímicos pela ERM-<sup>1</sup>H foram realizadas em um magneto supercondutor de 1,5 Tesla (Philips Intera 8.1.1.) no “*Veteran Affairs Hospital*“, Divisão Audie Murphy, em San Antonio, Texas, EUA. A cabeça foi posicionada confortavelmente na bobina de quadratura projetada para exame do crânio de Rádio Freqüência (RF) com almofada macia de isopor para evitar movimentos. Foram fornecidos tampões para os ouvidos para reduzir o barulho.

#### **3.3.2. Realização da RM**

Em primeiro lugar, foi obtida uma série de imagens sagitais para verificar a posição do sujeito, qualidade da imagem, e identificar claramente toda extensão do aqueduto de Sylvius para então se localizar uma imagem sagital mediana. As imagens sagitais ponderadas em T1 (tempo de repetição -TR de 400ms, tempo de eco mínimo, campo de visão de 24cm, espessura do corte de 5mm, tamanho da matriz 256x192) foram obtidas por prescrição gráfica das imagens coronais e axiais. Imagem em eco gradiente 3D ponderadas em T1 (Spoiled Gradient Recalled Acquisition, SPGR) foi realizada no plano coronal com tempo de repetição (mseg)/tempo de eco (mseg)/número de excitações (TR/TE/NEX) de 25mseg/5mseg/2, ângulo de 40°, campo de visão (“field of view”, FOV) de 240 mm x 220 mm, espessura do corte de 1,0 mm, e tamanho da matriz de 256x192. Também foi utilizada uma seqüência duplo eco – *spin eco* ponderadas em T2 e em densidade de prótons para obtenção de imagens no plano axial com o intuito de detectar anormalidades neuroradiológicas que excluiriam o exame.

### 3.3.2. Medidas Volumétricas

As análises das RM foram feitas no software BRAINS2, desenvolvido na Universidade de Iowa, EUA (Andreasen *et al.*, 1992). Inicialmente, foi feito o pré-processamento das imagens ponderadas em T1 que consiste no alinhamento vertical usando o sulco sagital como parâmetro e no alinhamento horizontal usando uma reta entre a comissura anterior e posterior. Posteriormente, foram determinados os limites superior, inferior, lateral esquerdo e direito, anterior e posterior do cérebro para encaixarem os parâmetros de Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1988). Em seguida, foram realizados esses mesmos passos nas imagens ponderadas em T2 e feito o processamento automático para que as imagens em T1 e T2 se justapassem (“fit”), depois foi feita a segmentação automática distinguindo-se assim substância cinzenta, de substância branca bem como do líquido céfalo-raquidiano (LCR), do sangue e vasos.

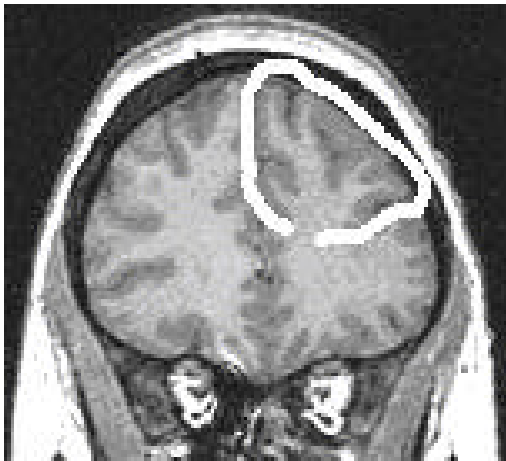
As estruturas cerebrais foram delineadas em imagens ponderadas em T1 no plano coronal, sendo que os planos sagitais e axiais puderam ser visualizados concomitantemente. Todas as estruturas foram delineadas de forma cega - sem o conhecimento da identidade do sujeito ou grupo diagnóstico.

A confiabilidade para o delineamento das estruturas foi obtido com o delineamento de 10 imagens e o coeficiente de correlação intra-classe foi de:  $r > 0,93$  para todas as estruturas. Todas as estruturas, exceto cérebro total, foram delineadas em todos os cortes de sua extensão e separadamente esquerda e direita.

Os métodos de delineamento são descritos abaixo:

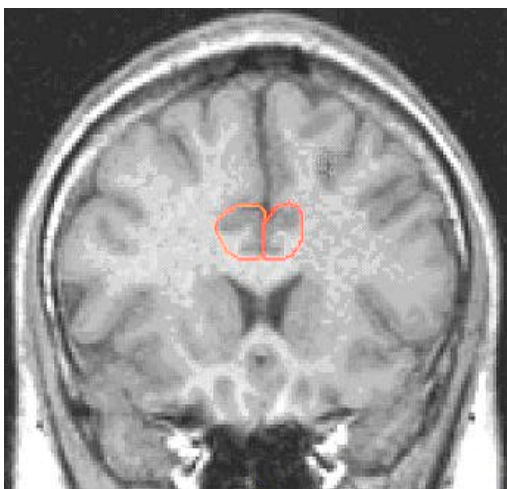
Cérebro: foi delineado todo o cérebro excluindo o cerebelo e a dura-máter (Keshavan *et al.*, 1994) a cada 7 cortes e automaticamente o BRAINS 2 criou uma máscara para toda a área cerebral.

### **Figura 3: Delineamento do Córtex pré-frontal dorso lateral (CPF DL)**



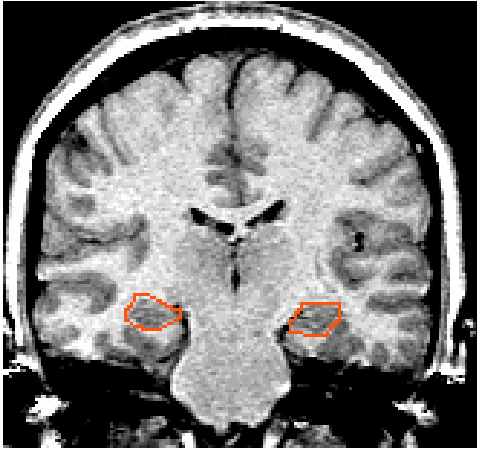
Córtex pré-frontal dorso lateral (CPF DL): delineamento começou no corte imediatamente anterior à porção rostral do corpo caloso, e prosseguiu anteriormente até que não fosse mais possível distinguir o giro frontal superior do giro frontal médio. O sulco do cíngulo foi adotado como o limite medial; o sulco frontal inferior como o limite inferior. Nos cortes mais rostrais, os limites adotados forma o sulco rostral superior e o sulco frontomarginal, respectivamente (Sanches *et al.*, 2004).

### **Figura 4: Delineamento do Giro do Cíngulo**



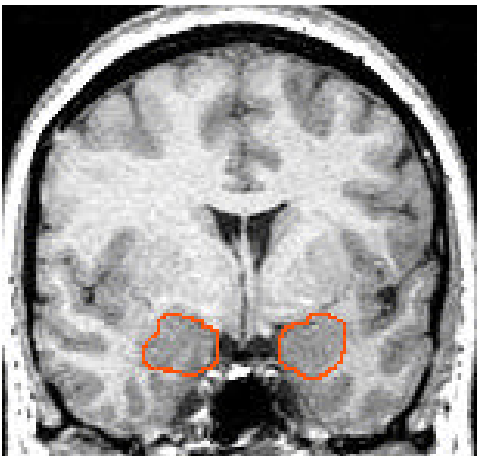
Giro do cíngulo: o traçado começou 2 cortes antes do corte em que não era mais possível visualizar o joelho do corpo caloso, e continuou posteriormente até o corte em que a comissura anterior aparece (Noga *et al.*, 1995).

**Figura 5: Delineamento do Hipocampo**



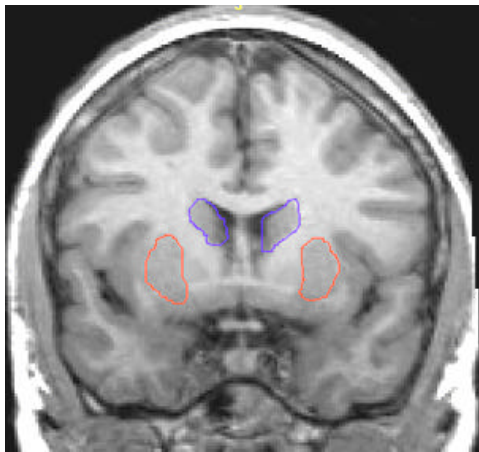
Hipocampo: o delineamento começou no 1º. corte em que o tálamo se conectou com os colículos superiores e prosseguiu anteriormente até um corte antes do surgimento dos corpos mamilares. Os limites superiores foram a corona radiata, e depois, a cisterna ambiente. O limite inferior foi definido pela substância branca e lateral pelo ventrículo lateral (Giedd *et al.*, 1996b)

**Figura 6: Delineamento da Amígdala**



Amígdala: delineamento começou no 1º. corte em que os corpos mamilares apareceram e continuou até onde não foi mais possível distinguir a amígdala do restante do lobo temporal. Os limites superiores e laterais foram a substância branca adjacente do lobo temporal; e o limite inferior, o giro parahipocampal (De Bellis *et al.*, 2000).

**Figura 7: Delineamento do Putâmen e do Núcleo Caudado**

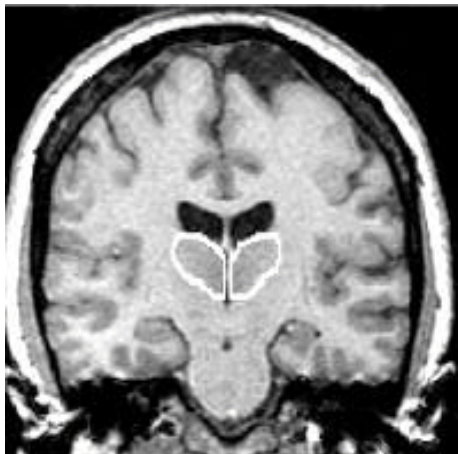


Putâmen: o delineamento foi iniciado no 1º corte em que o putâmen foi visualizado, lateral anterior foi melhor visualizada, foi desenhada uma linha horizontal logo abaixo dos ventrículos laterais para servir como o limite inferior. O limite medial foi a capsula interna, e o limite lateral, a capsula externa (Keshavan *et al.*, 1994).

Núcleo caudado: no corte em que a comissura anterior foi melhor visualizada, foi desenhada uma linha horizontal logo abaixo dos ventrículos laterais para servir como o limite inferior. O limite medial foi a capsula interna, e o limite lateral, a capsula externa (Keshavan *et al.*, 1994).

em que foi identificado o núcleo caudado, lateral ao ventrículo lateral; e se prosseguiu posteriormente até o 1º corte em que a ponte foi visualizada. O limite medial foi a cápsula interna (Keshavan *et al.*, 1994).

**Figura 8: Delineamento do Tálamo**



Tálamo: o delineamento começou no 1º corte em que a ponte foi visualizada e prosseguiu anteriormente até o corte onde o tálamo não pode ser mais distinguido das estruturas adjacentes, geralmente onde surge a cruz do fórnice. Os limites superiores foram os ventrículos laterais;

limite inferior a substância nigra; limite lateral a cápsula interna; e limite medial o 3º ventrículo (Portas *et al.*, 1998).

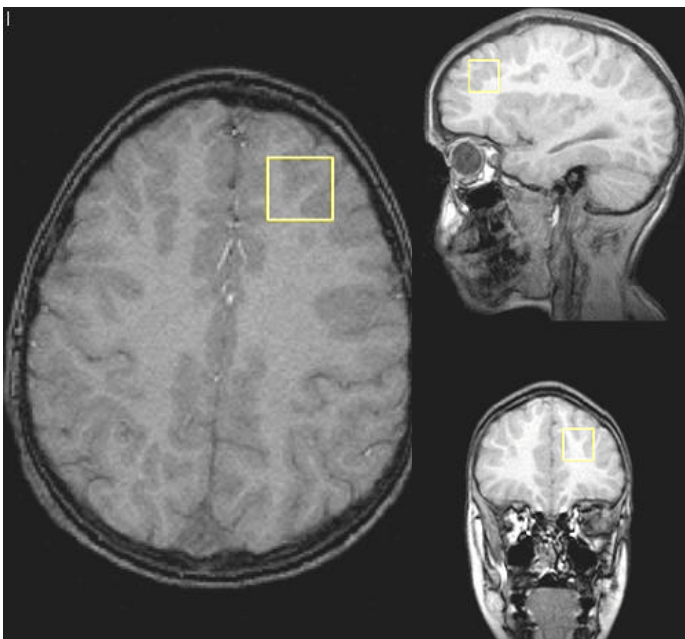


### 3.3.3. Aquisição da Espectroscopia

A espectroscopia foi iniciada usando-se uma seqüência PRESS “sequence point-resolved spectroscopy” em plano axial, com TE de 30mseg, TR de 6s, NEX de 2 e 64 aquisições. O espectro da Ressonância Magnética foi obtido com ganho máximo do receptor 4kHz, e resolução espectral de 4096 pontos. Também foi coletado espectro de água não suprimida para quantificação absoluta.

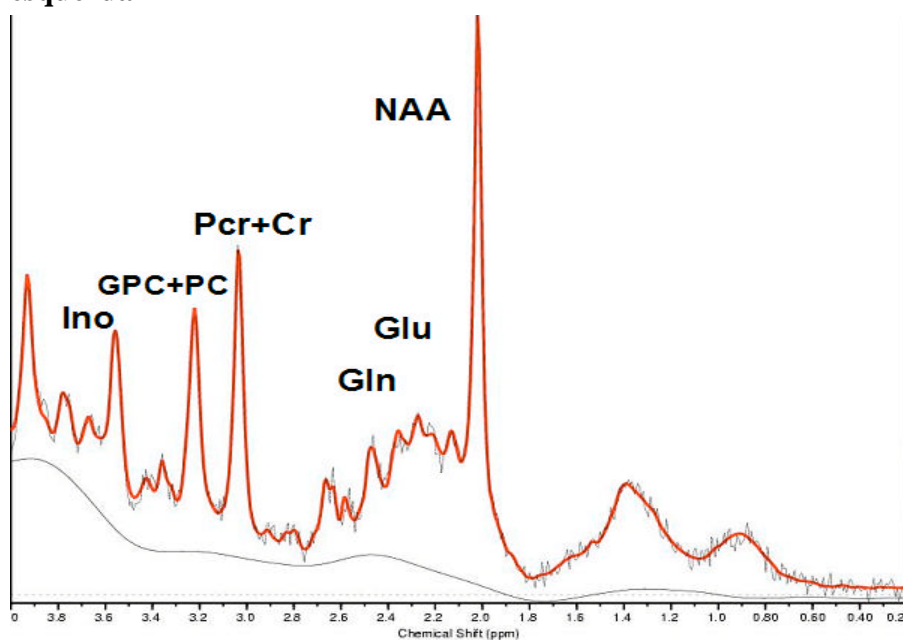
Um voxel de  $8\text{cm}^3$  ( $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}$ ) foi colocado no CPFDL esquerdo (áreas 9 e 10 de Brodmann, na superfície lateral do lobo frontal anterior) para a aquisição da espectroscopia. A posição do voxel foi determinada usando o sulco frontal, a fissura lateral, e o joelho do corpo caloso como referências anatômicas e um atlas anatômico padrão como guia (Jackson e Duncan, 1996), nas imagens sagitais e coronais obtidas no começo do procedimento (**Figura 9**).

**Figura 9: Localização do voxel de  $8\text{cm}^3$  no CPFDL esquerdo.**



O espectro foi processado e analisado utilizando-se o programa Linear Combination (LC) Model software (Provencher, 1993), que é um programa independente de operador para a rotina de integração das áreas sob cada espícula do espectro (“fitting”), rodado em uma *SUN Ultra Workstation*. Os metabólitos quantificados foram: NAA, Gln, Glu, Ino, GPC+PC, PCr+Cr, taurina, alanina, aspartato, ácido gama-amino-butírico (GABA), glicose, *scyllo-inositol* e NAAG assim como lipídios e macromoléculas. No entanto, apenas resultados dos metabólitos mais confiáveis (NAA, PCr+Cr, GPC+PC, Ino, Gln e Glu) foram usados na análise (**Figura 10**). As medidas não foram corrigidas para o conteúdo de substância cinzenta no voxel.

**Figura 10 - Espectro típico obtido *in vivo* da região pré-frontal dorso-lateral esquerda**



Os picos espectrais representam as substâncias: míio-inositol (Ino), compostos contendo colina (GPC+PC), fosfocreatina + creatina (PCr + Cr), glutamina (Gln), glutamato (Glu), e N-acetil-aspartato (NAA).

### 3.4. Análise dos dados

A análise estatística foi processada pelo SPSS, versão 12 (SPSS Inc., Chicago, IL). Inicialmente foi verificado o tipo de distribuição das variáveis através do teste de Shapiro-Wilk. Para os dados volumétricos com distribuição normal, foi conduzida análise de co-variância (ANCOVA), com os grupos de sujeitos (TDM ou controles saudáveis) como variáveis independentes; idade, gênero e volume cerebral total como co-variáveis; e as medidas volumétricas da substância cinzenta das estruturas traçadas como variáveis dependentes.

Para os dados neuroquímicos com distribuição normal, foram conduzidas ANCOVA com os grupos de sujeitos (TDM ou controles saudáveis) como variáveis independentes; idade e gênero como co-variáveis; e os níveis absolutos dos metabólitos da ERM-<sup>1</sup>H (GPC+PC, NAA, Glu, Gln) como variáveis dependentes. Para as medidas que não seguiam uma distribuição normal (Ino e PCr+Cr), foi realizado o teste não-paramétrico de mediana para amostras independentes.

Para analisar possíveis associações entre medidas volumétricas (volumes de substância cinzenta do hipocampo, da amígdala, do núcleo caudado, do putâmen, do tálamo, do giro do cíngulo anterior, do CPFDL e do cérebro, e volumes de substância branca do CPFDL e do cérebro) e idade, usamos os coeficientes de correlação de Pearson; e para variáveis clínicas (duração e idade de início do TDM, CDRS, CGI), que não apresentaram uma distribuição normal, os coeficientes de correlação de Spearman. O nível de significância adotado neste trabalho foi de 5% ( $p=0,05$ ).

Em caráter exploratório, realizamos uma análise discriminante pelo método *stepwise* com todas as medidas volumétricas e neuroquímicas. Para selecionar os preditores, nós utilizamos o método de lambda de Wilk (o qual seleciona o preditor que minimiza a lambda de Wilk). A estatística F foi usada para o limite das variáveis que entrariam/sairiam, assim apenas as variáveis que acrescentaram um poder significativo discriminatório ortogonal seriam selecionadas num modelo de função discriminante. O critério adotado para entrada de uma probabilidade de função F foi de 0,05.

## 4. RESULTADOS

---

### 4.1. Estudo Volumétrico

#### 4.1.1. Dados demográficos e clínicos

A **tabela 6** apresenta os dados sócio-demográficos dos participantes do estudo volumétrico. Os pacientes com TDM e controles saudáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto à idade ( $t= 1,10$ ,  $gl= 41$ ,  $p= 0,28$ ), grau de puberdade ( $U= 207,000$ ,  $Z= -0,54$ ,  $p= 0,59$ ), sexo (teste exato de Fisher,  $p= 0,37$ ), escolaridade ( $U= 180,500$ ,  $Z= -1,18$ ,  $p= 0,24$ ) e status sócio-econômico ( $U= 98,000$ ,  $Z= -0,31$ ,  $p= 0,76$ ).

**Tabela 6 – Estudo volumétrico: características sócio-demográficas dos pacientes e controles.**

	<b>Pacientes com TDM (N= 19)</b>	<b>Controles saudáveis (N= 24)</b>
<b>Idade (em anos)*</b>	13,0 (± 2.4)	13,9 (± 2,9)
<b>Faixa etária</b>	9,5 – 17,2	8,5 – 17,8
<b>Grau de puberdade (%)</b>		
<b>Pré-puberdade</b>	2 (10,5%)	2 (8,3%)
<b>Início da puberdade</b>	5 (26,3%)	7 (29,2%)
<b>Meio da puberdade</b>	5 (26,3%)	3 (12,5%)
<b>Puberdade avançada</b>	6 (31,6%)	10 (41,7%)
<b>Pós-puberdade</b>	1 (5,3%)	2 (8,3%)
<b>Sexo (%)</b>		
<b>Masculino</b>	13 (68.4%)	13 (54,2%)
<b>Feminino</b>	6 (31.6%)	11 (45,8%)
<b>Etnia (%)</b>		
<b>Branca</b>	17 (89,4%)	20 (83,3%)
<b>Negra</b>	1 (5,3%)	0
<b>Amarela</b>	1 (5,3%)	4 (16,7%)
<b>Escolaridade (em anos)*</b>	7,0 (± 2,5)	8,0 (± 3,0)
<b>Status sócio-econômico*</b>	45,6 (± 12,4)	43,6 (± 13,1)
<b>Lateralidade</b>		
<b>Destro</b>	18	22
<b>Canhoto</b>	1	2

\*média (± desvio padrão)

A **tabela 7** apresenta as características clínicas dos pacientes com TDM que participaram do estudo volumétrico, estes apesar de apresentarem depressão moderada (média dos escores da CDRS foi de 44,0), metade da amostra não estava em tratamento com medicação psicoativa.

**Tabela 7 – Estudo volumétrico: características clínicas dos pacientes com TDM**

<b>N= 19</b>	
<b>Média da idade (<math>\pm</math>DP)</b>	10,3 ( $\pm$ 2,3)
<b>de início da TDM (anos)</b>	
<b>Tempo de doença (<math>\pm</math> DP) em meses</b>	27,4 ( $\pm$ 12,2)
<b>Número de episódios totais (<math>\pm</math> DP)</b>	1,5 ( $\pm$ 1,4)
<b>História familiar N (%)</b>	
<b>Sim</b>	17 ( $\pm$ 89,5)
<b>Não</b>	2 ( $\pm$ 10,5)
<b>Escore da CDRS (<math>\pm</math> DP)</b>	44 ( $\pm$ 15,8)
<b>Escore da CGI (<math>\pm</math> DP)</b>	2,9 ( $\pm$ 1,3)
<b>Em tratamento N (%)</b>	
<b>Sim</b>	9 (47,4%)
<b>Não</b>	10 (52,6%)
<b>Comorbidades N (%)</b>	
<b>Sim</b>	16 (84,3%)
<b>Não</b>	3 (15,7%)

Dos 9 pacientes que não estavam em tratamento à época da avaliação, 6 nunca tinham tomado medicação psicoativa e 3 tomaram antidepressivos há pelo menos 6 meses. Os pacientes em tratamento estão descritos na **tabela 8**.

**Tabela 8 – Estudo volumétrico: pacientes em tratamento medicamentoso e duração**

<b>Medicação</b> <b>(N=10)</b>	<b>Tempo em tratamento</b> <b>(em meses)</b>
<b>Sertralina</b>	30
<b>Sertralina</b>	2
<b>Escitalopram</b>	9
<b>Escitalopram</b>	3
<b>Paroxetina e atomoxetina</b>	22
<b>Bupropiona e metilfenidato</b>	3
<b>Metilfenidato</b>	60
<b>Metilfenidato</b>	3
<b>Atomoxetina</b>	12
<b>D-anfetamina</b>	6



Três pacientes não apresentaram comorbidade com outros transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV. Quatorze pacientes apresentaram comorbidades com: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (N= 7), Transtorno de Ansiedade Generalizada (N= 7), Transtorno de Ansiedade de Separação (N= 6), Fobia Social (N= 2), Transtorno do Pânico (N= 1), Transtorno de Oposição (N= 2) e Distímia (N= 1).

Nenhum paciente apresentava sintomas psicóticos.

Os pacientes com TDM apresentaram prejuízo muito significativo do funcionamento global (GAF), quando comparados aos controles saudáveis 54,5 ( $\pm$  9,6) *versus* 88,2 ( $\pm$ 10,3) ( $t= 10,98$ ,  $gl= 41$ ,  $p= 0,001$ ).

#### 4.1.2. Avaliação Volumétrica

Os pacientes com TDM apresentaram menores volumes de substância cinzenta no hipocampo esquerdo do que controles saudáveis ( $p= 0,032$ ). Não houve diferenças significativas entre pacientes com TDM e controles saudáveis em nenhuma outra estrutura ( $p>0,05$ ), nem em volume cerebral total  $1282,00 (\pm 125,87)$  *versus*  $1248,51 (\pm 124,82)$  ( $F=0.03$ ,  $gl=1/39$ ,  $p=0.86$ ; ANOVA - idade e sexo como covariantes). A **tabela 9** apresenta a média dos volumes de substância cinzenta em cada estrutura cerebral e o desvio padrão; e o resultado da análise estatística.

Os pacientes com TDM apresentaram menores volumes cerebrais de substância branca comparados a controles saudáveis ( $p= 0,016$ ). Em nenhuma outra estrutura, houve diferença significativa com controles saudáveis (ANCOVA, idade, sexo e volume cerebral total como covariantes,  $p>0,05$ ). A **tabela 10** apresenta as médias dos volumes de substância branca do CPFDL, cerebral total e o desvio padrão; e o resultado da análise estatística.

**Tabela 9 – Estudo volumétrico: média ( $\pm$ DP) dos volumes de substância cinzenta do hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putâmen, tálamo, porção anterior do giro do cíngulo, CPFDL e cerebral total e análise estatística (ANCOVA, com idade, sexo e volume cerebral total).**

Volumes da substância cinzenta	Pacientes com TDM	Controles saudáveis	Análise (F, gl= 1/38, p)	
			F	p
<b>Hipocampo esquerdo</b>	1,89 ( $\pm$ 0,16)	1,99 ( $\pm$ 0,18)	4,98	<b>0,032</b>
<b>Hipocampo direito</b>	1,97 ( $\pm$ 0,19)	2,04 ( $\pm$ 0,26)	2,05	0,16
<b>Amígdala esquerda</b>	1,46 ( $\pm$ 0,22)	1,50 ( $\pm$ 0,25)	0,43	0,52
<b>Amígdala direita</b>	1,56 ( $\pm$ 0,23)	1,66 ( $\pm$ 0,28)	1,29	0,26
<b>Núcleo caudado esquerdo</b>	2,11 ( $\pm$ 0,29)	1,99 ( $\pm$ 0,22)	1,24	0,27
<b>Núcleo caudado direito</b>	2,18 ( $\pm$ 0,30)	2,04 ( $\pm$ 0,32)	1,27	0,27
<b>Putâmen esquerdo</b>	2,78 ( $\pm$ 0,50)	2,56 ( $\pm$ 0,34)	1,57	0,22
<b>Putâmen direito</b>	2,79 ( $\pm$ 0,52)	2,56 ( $\pm$ 0,35)	1,56	0,22
<b>Tálamo esquerdo</b>	2,47 ( $\pm$ 0,35)	2,53 ( $\pm$ 0,36)	0,40	0,53
<b>Tálamo direito</b>	2,29 ( $\pm$ 0,30)	2,34 ( $\pm$ 0,38)	0,48	0,49
<b>Giro do cíngulo anterior esquerdo</b>	3,65 ( $\pm$ 0,86)	3,44 ( $\pm$ 0,62)	0,49	0,49
<b>Giro do cíngulo anterior direito</b>	3,15 ( $\pm$ 1,14)	3,24 ( $\pm$ 1,01)	0,87	0,36
<b>CPFDL esquerdo</b>	9,95 ( $\pm$ 2,46)	10,27 ( $\pm$ 2,96)	1,65	0,21
<b>CPFDL direito</b>	9,20 ( $\pm$ 1,69)	9,74 ( $\pm$ 2,61)	1,29	0,26
<b>Cerebral total</b>	716,71 ( $\pm$ 82,09)	697,13 ( $\pm$ 72,94)	0,99	0,33

**Tabela 10 – Estudo volumétrico: média ( $\pm$ DP) dos volumes de substância branca do CPFDL e cerebral total.**

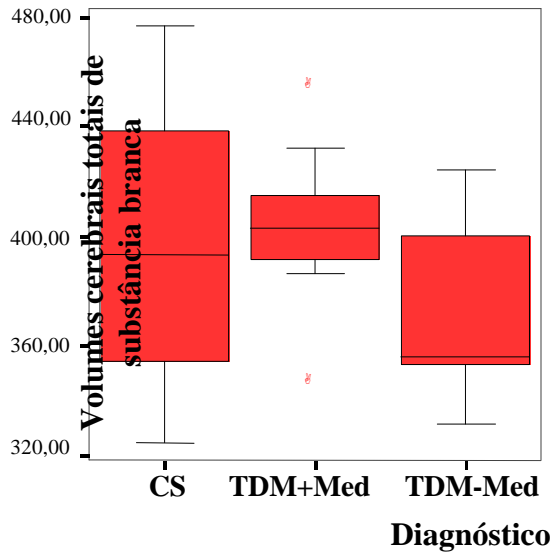
Volumes da substância branca	Pacientes com TDM	Controles saudáveis	Análise (F, gl= 1/38, p)	
			F	p
<b>CPFDL esquerdo</b>	3,10 ( $\pm$ 0,81)	3,41 ( $\pm$ 1,14)	2,45	0,13
<b>CPFDL direito</b>	2,92 ( $\pm$ 0,60)	3,38 ( $\pm$ 1,22)	2,63	0,11
<b>Cerebral total</b>	389,95 ( $\pm$ 33,59)	395,92 ( $\pm$ 47,03)	6,32	<b>0,016</b>

#### 4.1.2.1. Hipótese testada *Ad-hoc*

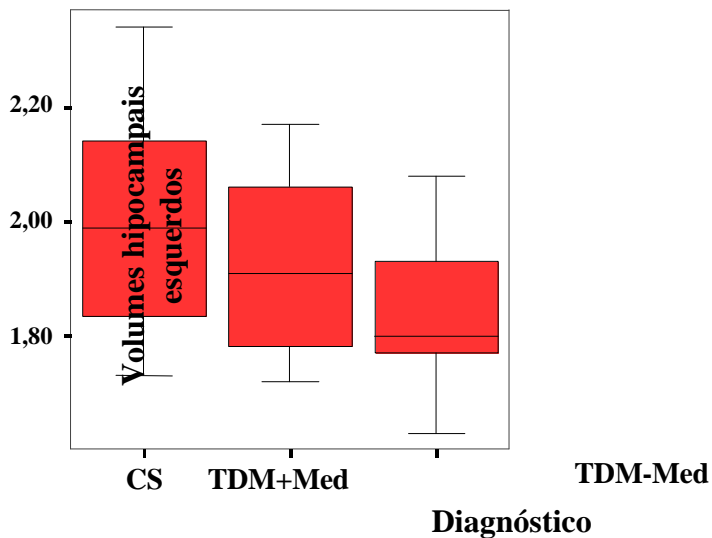
Para avaliar o possível efeito da medicação sobre o volume das estruturas cerebrais, fizemos uma análise de 3 grupos (controles saudáveis, pacientes com TDM medicados e sem medicação) (**Anexo A**). Houve uma diferença significativa nos volumes cerebrais totais de substância branca: controles saudáveis 395,92 ( $\pm$ 47,03), pacientes medicados 403,60 ( $\pm$ 28,36) e sem medicação 377,51 ( $\pm$ 35,07) (F= 3,55, gl= 2/36, p= 0,039), e uma diferença não significativa da substância cinzenta do hipocampo esquerdo: controles saudáveis 1,99 ( $\pm$ 0,18), pacientes medicados 1,93 ( $\pm$  0,16) e sem medicação 1,84 ( $\pm$  0,16) (F= 2,59, gl= 2/36, p= 0,089) (**Figura 11**).

**Figura 11: Diferença entre controles saudáveis, pacientes com TDM medicados e sem medicação: (a) Volumes cerebrais totais de substância branca, (b) Volumes de substância cinzenta de hipocampo esquerdo.**

**(a) Volumes cerebrais totais de substância branca**



**(b) Volumes de substância cinzenta de hipocampo esquerdo**



**Legenda: CS= controle saudável**

**TDM+Med= pacientes com TDM medicados**

**TDM-Med= pacientes com TDM sem medicação**

#### 4.1.2.2. Associações dos achados volumétricos com as variáveis clínicas e sócio-demográficas

Uma correlação negativa entre idade e volumes de substância cinzenta no CPFDL esquerdo foi encontrada em controles saudáveis ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,032$ ) e quase significativa em pacientes com TDM ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,055$ ). Em pacientes com TDM, também foram encontradas correlações negativas entre idade e giro do cíngulo anterior direito ( $r = -0,51$ ,  $p = 0,030$ ), putâmen esquerdo ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,047$ ), volume cerebral total ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,003$ ) e volume cerebral total de substância cinzenta ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,004$ ). Todas as correlações entre idade e demais estruturas cerebrais não foram estatisticamente significativas e são mostradas no **Anexo B**.

Em pacientes com TDM, detectamos uma correlação negativa entre os volumes do giro do cíngulo anterior esquerdo e os: (i) escores da CDRS ( $\rho = -0,49$ ,  $p = 0,039$ ), e (ii) escores da CGI ( $\rho = -0,66$ ,  $p = 0,005$ ). No giro do cíngulo anterior direito, uma correlação negativa com idade de início do TDM ( $\rho = -0,61$ ,  $p = 0,007$ ).

Os volumes de substância cinzenta no CPFDL esquerdo estavam negativamente correlacionados aos: (i) escores da CDRS ( $\rho = -0,47$ ,  $p = 0,041$ ), (ii) escores da CGI ( $\rho = -0,63$ ,  $p = 0,007$ ) e, (iii) idade de início do TDM ( $\rho = -0,48$ ,  $p = 0,039$ ).

Em pacientes com TDM, encontramos correlação negativa entre volume cerebral total e os: (i) escores da CDRS ( $\rho = -0,59$ ,  $p = 0,008$ ), (ii) escores da CGI ( $\rho = -0,63$ ,  $p = 0,006$ ), e (iii) idade de início do TDM ( $\rho = -0,47$ ,  $p = 0,044$ ). Correlações similares foram encontradas entre volume cerebral total de substância cinzenta e os: (i) escores da CDRS ( $\rho = -0,51$ ,  $p = 0,027$ ), (ii) escores da CGI ( $\rho = -0,57$ ,  $p = 0,018$ ), e (iii) idade de início do TDM ( $\rho = -0,57$ ,  $p = 0,011$ ).

## **4.2. Estudo Neuroquímico**

### **4.2.1. Dados demográficos e clínicos**

A exclusão de 5 pacientes com TDM e 1 controle saudável não levou a uma diferença estatisticamente significativa na amostra do estudo neuroquímico em relação ao estudo volumétrico. Os pacientes e controles saudáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto à idade ( $t= 0,79$ ,  $gl= 34$ ,  $p= 0,28$ ), ao grau de puberdade ( $U= 139,000$ ,  $Z= -0,51$ ,  $p= 0,64$ ), ao sexo (teste exato de Fisher,  $p= 0,50$ ), escolaridade ( $U= 139,500$ ,  $Z= -0,48$ ,  $p= 0,64$ ) e ao status sócio-econômico ( $U= 75,000$ ,  $Z= -0,11$ ,  $p= 0,94$ ).

Dos 8 pacientes que não estavam em tratamento quando avaliados, 6 nunca tinham tomado medicação psicoativa e 2 tomaram antidepressivos há mais de 1 ano. Os pacientes em tratamento faziam uso exclusivo de antidepressivo [ $N=4$ ; sertralina ( $N= 2$ ) e escitalopram ( $N= 2$ )] ou em combinação com estimulante ( $N= 1$ ; paroxetina e atomoxetina) ou uso exclusivo de estimulantes ( $N= 1$ ; metilfenidato).

Três pacientes não apresentaram comorbidade com outros transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV. Onze pacientes apresentaram comorbidades com: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade ( $N= 4$ ), Transtorno de Ansiedade Generalizada ( $N= 5$ ), Transtorno de Ansiedade de Separação ( $N= 3$ ), Fobia Social ( $N= 2$ ), e Transtorno do Pânico ( $N= 1$ ).

Os pacientes apresentaram prejuízo importante do funcionamento global (GAF) quando comparados aos controles saudáveis  $52,6 (\pm 6,9)$  versus  $87,9 (\pm 10,6)$ ;  $t= 11,0$ ,  $gl= 34$ ,  $p= 0,001$ .

#### **4.2.2. Avaliação Neuroquímica**

Os pacientes com TDM, comparados a controles saudáveis, apresentaram menores níveis de colina e seus componentes ( $p=0,002$ ) e maiores níveis de mio-inositol ( $p= 0,001$ ). Em nenhum outro metabólito houve qualquer diferença significativa entre os dois grupos ( $p>0,05$ ).

A **tabela 11** mostra os níveis absolutos dos metabólitos e o resultado da análise estatística dos metabólitos que apresentavam uma distribuição normal (GPC + PC, NAA, Gln, Glu, e Glu + Gln) e daqueles cujas distribuições não foram normais (PCr+Cr e Ino).



**Tabela 11 - Estudo neuroquímico: média e desvio padrão dos níveis absolutos dos metabólitos dos pacientes com TDM e controles saudáveis e a análise estatística**

Níveis absolutos dos metabólitos (mM)	Pacientes com TDM (n= 14)	Controles saudáveis (n= 22)	Análise (Estatística, p)	
			Estatística	p
<b>GPC + PC*</b>	1,14 ± 0,14	1,35 ± 0,20	11,72	0,002
<b>Ino**</b>	3,71 ± 0,25	3,43 ± 0,54	10,11	0,001
<b>NAA*</b>	6,91 ± 0,44	7,16 ± 0,58	1,99	0,17
<b>PCr-Cr**</b>	5,10 ± 0,36	5,07 ± 0,53	0,47	0,73
<b>Gln*</b>	2,27 ± 0,76	2,55 ± 0,97	0,83	0,37
<b>Glu*</b>	5,75 ± 0,54	5,76 ± 0,87	0,01	0,96

\* Metabólitos que seguiam distribuição normal (ANCOVA, com idade e gênero como co-variáveis; F, gl= 1/34)

\*\* Metabólitos que não seguiam distribuição normal (teste não-paramétrico de mediana para amostras independentes;  $\chi^2$ ).

Repetimos esta análise, incluindo apenas os pacientes portadores de TDM que estavam sem medicação e confirmamos menores níveis de colina e seus componentes nesta amostra quando comparados a controles saudáveis (F= 6.62, gl= 1/26, p= 0.016).

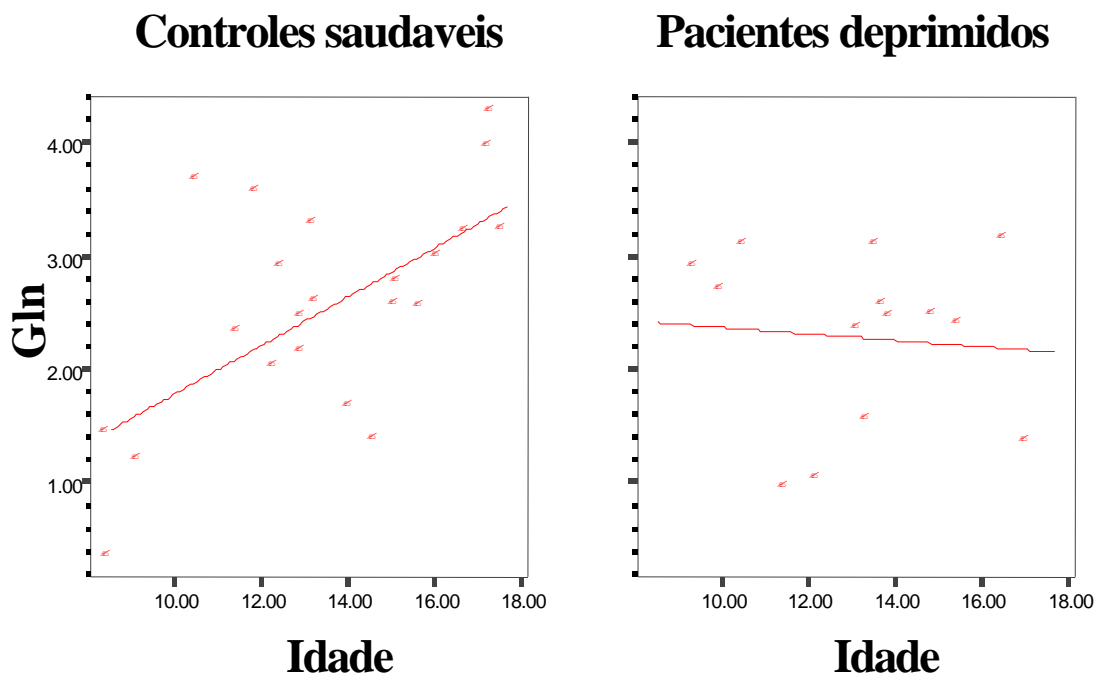
#### 4.2.2.1. Associações dos achados neuroquímicos com as variáveis clínicas e sócio-demográficas

Em controles saudáveis, encontramos uma correlação positiva significativa entre idade e níveis de Gln ( $p= 0,002$ ), e uma tendência entre idade e níveis de NAA ( $r= 0,41$ ,  $p= 0,056$ ). Em pacientes com TDM, não houve nenhuma correlação significativa entre idade e quaisquer metabólitos (**Figura 12**).

**Figura 12 - Correlação entre idade e níveis de Gln: (a) controles saudáveis e (b) pacientes com TDM**

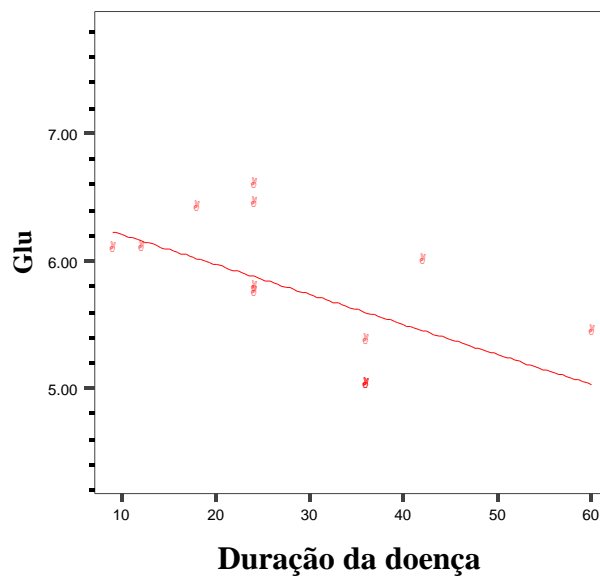
a)  $r= 0.62$ ,  $p= 0.002$

b)  $r= - 0.09$ ,  $p= 0.77$



Em pacientes com TDM houve uma correlação significativa inversa entre níveis de Glu e duração da doença ( $p=0,022$ ), para os demais metabólitos e variáveis clínicas não houve significância (**Figura 13**).

**Figura 13 - Correlação entre duração da doença e níveis de Gln em pacientes com TDM ( $\rho = - 0.63$ ,  $p = 0.022$ )**



#### 4.3. Relação entre Estudo Volumétrico e Neuroquímico

Não houve correlação entre os níveis dos neuroquímicos e os volumes de substâncias cinzenta e branca do CPFDL esquerdo (tabela 12).

**Tabela 12 - Correlação entre os níveis dos neuroquímicos e os volumes de substância cinzenta e branca do CPFDL esquerdo em pacientes com TDM**

Níveis absolutos dos metabólitos (mM)	CPFDL esquerdo Substância cinzenta		CPFDL esquerdo Substância branca	
	Estatística		Estatística	
	rho	p	rho	p
GPC + PC	- 0,16	0,35	- 0,26	0,14
Ino	0,02	0,91	0,17	0,34
NAA	- 0,02	0,93	0,10	0,57
PCr-Cr	- 0,06	0,75	- 0,08	0,66
Gln	- 0,19	0,29	- 0,15	0,41
Glu	- 0,11	0,54	- 0,06	0,72

Dentre todas as medidas do estudo volumétrico e neuroquímico, apenas o nível de GPC+PC diferenciou em 67% os pacientes com TDM dos controles saudáveis, usando o método *stepwise* (F mínimo para entrar= 3,84, F máximo para remover= 2,71; GPC+PC: F para entrar= 11,26, F para remover= 0,94, p= 0,002).

## 5. DISCUSSÃO

---

### 5.1. Características sócio-demográficas e clínicas

As amostras de pacientes com TDM e controles saudáveis apresentaram características sócio-demográficas bem semelhantes. Os pacientes obtiveram escores de GAF significativamente menores comparados aos controles, o que reflete o prejuízo funcional decorrente do TDM.

Em nosso estudo, pacientes com TDM apresentaram alta prevalência de comorbidades (84%) o que é também referido em outros estudos em crianças e adolescentes com transtornos do humor. Esta alta comorbidade é característica do quadro clínico do TDM nessas faixas etárias (Rohde *et al.*, 1991; Kovacs, 1996; Simonoff *et al.*, 1997) principalmente com transtornos ansiosos (33-65%), transtorno de conduta (20-37%) e distímia (25-50%) (Kolvin *et al.*, 1989).

## 5.2. Avaliação Volumétrica

A perda de 24% da amostra de TDM por não completar a RM ou por apresentar má qualidade de imagem foi inferior à perda relatada por Wilke *et al.* (2004) de 33% em uma amostra de crianças com TAB. Este é o único estudo de neuroimagem em crianças e adolescentes com transtornos do humor a relatar perdas na amostra.

O menor volume do hipocampo esquerdo em crianças e adolescentes com TDM encontrado no presente estudo está em acordo com investigações realizadas tanto em adultos (Sheline *et al.*, 1996b; Shah *et al.*, 1998; Sheline *et al.*, 1999; Bremner *et al.*, 2000; Steffens *et al.*, 2000; Mervaala *et al.*, 2000; Vakili *et al.*, 2000; Frodl *et al.*, 2002a; MacQueen *et al.*, 2003), quanto em crianças e adolescentes com TDM (MacMaster e Kusumakar, 2004). Destaca-se que uma meta-análise dos estudos realizados em adultos com TDM corrobora os achados de menores volumes hipocampais esquerdos numa magnitude de 8% a 19% (Campbell *et al.*, 2004). Em estudos *post-mortem*, foram relatados diminuição de células da glia (Bowley et al 2002) e aumento das densidades celular neuronal e glial, sugerindo diminuição do neuropil hipocampal em TDM (Stockmeier *et al.*, 2004). No entanto, Rosso *et al.* (2005) não encontraram essas alterações em crianças e adolescentes com TDM, comparados a controles saudáveis; e MacMilan *et al.* (2003) relataram menores volumes hipocampais apenas quando não controlaram para volume cerebral total.

Os mecanismos responsáveis pela atrofia hipocampal no TDM ainda não foram completamente elucidados. O hipocampo assim como a amígdala e o CPFDL são importantes sítios de mineralocorticóides, e ricos em receptores de glicocorticóides, que

integram o eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA). A atividade do HPA é mediada pela secreção do fator de liberação de hormônio adrenocorticotrófico e vasopressina no hipotálamo; o primeiro, por sua vez, ativa a secreção do hormônio adrenocorticotrófico da pituitária, que então estimulará a secreção de glicocorticóides do córtex da adrenal. O hipocampo possui plasticidade estrutural decorrente de aminoácidos e facilitada pelos glicocorticóides. A atividade do HPA pode ser regulada por inervações catecolaminérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas dos neurônios no hipotálamo. Na presença de hipercortisolemia, ocorre uma *downregulation* desses receptores no hipocampo (Jurueña *et al.*, 2004).

Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes adultos em episódio de TDM apresentam maiores níveis plasmáticos de cortisol. Ressalta-se que, mesmo com o nível de cortisol dentro dos limites considerados normais, o teste combinado de estimulação e de supressão da dexametasona/ liberação de hormônio corticotropina pode estar alterado, mostrando uma desregulação do eixo HPA (Watson *et al.*, 2002; Brown *et al.*, 2004). Em adolescentes com TDM, os achados de hipercortisolemia são bem menos robustos. Dahl *et al.* (1989) não encontraram diferença em cortisol total, enquanto outros estudos mostraram aumento de cortisol em crianças (Luby *et al.*, 2003) e adolescentes com TDM após início do sono (Dahl *et al.*, 1991; Kutcher *et al.*, 1991). Em crianças com TDM que sofreram maus tratos, mas não em crianças com maus tratos sem TDM, o teste de liberação de corticotropina estava alterado (Luby *et al.*, 2003).

A hipercortisolemia poderia causar neurotoxicidade, levando à atrofia hipocampal. A atrofia ocorreria apenas em pacientes em episódio de TDM e seria

reversível com a remissão do mesmo (McEwen, 2003). Em modelos animais, durante a fase aguda de estresse, ocorre uma atrofia dos dendritos hipocampais CA3, mas também há recuperação após a eliminação do estresse (Hoschl e Hajek, 2001; McEwen, 2003; Brown *et al.*, 2004). Na doença de Cushing, após correção da hipercortisolemia, a atrofia hipocampal é revertida (Hoschl e Hajek, 2001).

A associação inversa entre duração do TDM e volumes hipocampais esquerdos tem sido consistentemente encontrada por diversos grupos de pesquisa (Sheline, 1996; Bell-McGinty *et al.*, 2002; Posener *et al.*, 2003; MacQueen *et al.*, 2003; Sheline *et al.*, 2003b), com exceção de um estudo em pacientes em 1o. episódio de TDM (Frodl *et al.*, 2002). Destaca-se o estudo de Sheline *et al.* (2003b) no qual o volume hipocampal estava associado inversamente ao número de dias sem tratamento, mas não aos dias em tratamento. Provavelmente não encontramos essa correlação em nosso estudo devido à curta duração do TDM. Em um estudo com um ano de seguimento, Frodl *et al.* (2004b) relataram que pacientes com TDM que não apresentaram remissão com 1 ano de seguimento apresentavam atrofia hipocampal bilateral no início e após 1 ano comparados a pacientes com remissão. Em indivíduos saudáveis, Lupien *et al.* (1998) demonstraram uma correlação entre aumento dos níveis de cortisol (medidos longitudinalmente) e uma perda de volume hipocampal com a idade. Com todas essas evidências, poderíamos concluir que o TDM, *per se*, poderia levar à atrofia hipocampal, e, assim que o episódio remitisse, essa atrofia seria revertida. Contudo, em 3 estudos conduzidos em pacientes com remissão do TDM (Sheline *et al.*, 1998; Bremner *et al.*, 2000; Sheline *et al.*, 2003b), foram achados menores volumes hipocampais esquerdos.



Embora a atrofia hipocampal pareça ser reversível após a normalização dos níveis de cortisol, o grau de reversão da atrofia e o tempo necessário para esse processo ainda não são conhecidos (Hoschl e Hajek, 2001).

Em um subgrupo de pacientes com TDM com altos índices de recaídas, como ocorre no TDM de início na infância e adolescência, talvez a plasticidade hipocampal possa não ser eficaz em reverter toda a atrofia. Krieg *et al.* (2001) demonstraram que pelo menos 30% de sujeitos saudáveis com um parente em 1º-grau com TDM podem ter desregulação do eixo HPA. Esses autores sugerem que pacientes com TDM e história familiar positiva podem ter a função do receptor de corticosteróide alterada. Crianças saudáveis cujas mães apresentavam TDM mostraram maior elevação do cortisol plasmático em resposta a um estressor psicossocial. A genética também pode determinar o tamanho do hipocampo (Kim *et al.*, 2002; Frodl *et al.*, 2004a) e em até 60%, a variação individual do nível de cortisol durante o dia (Bartels *et al.*, 2003). Nós pensamos que pacientes com início precoce de TDM, que geralmente apresentam história familiar para TDM e, portanto carga genética importante, podem ter uma atrofia hipocampal por um processo do neurodesenvolvimento e com o surgimento de um episódio depressivo, eles seriam os que apresentariam as alterações mais pronunciadas e possivelmente mais fáceis de serem detectadas pela RM.

Segundo Woods *et al.* (1998), os transtornos mentais seriam processos neurodegenerativos quando as alterações se manifestam após surgimento dos sintomas e com piora progressiva com a duração da doença; enquanto os processos do neurodesenvolvimento ocorreriam ao longo do desenvolvimento do SNC e estariam

intimamente ligados à idade. Todavia, um processo do neurodesenvolvimento poderia ser agravado ou ter sua evolução acelerada logo após o início dos sintomas. Este último seria o modelo adotado para a Esquizofrenia, que apesar de acometer o SNC progressivamente dos lobos parietais aos temporais e ao CPFDL durante toda infância e adolescência (Thompson *et al.*, 2001), teria suas primeiras manifestações clínicas logo após a poda neuronal no final da adolescência e com isto uma piora progressiva do quadro.

Para o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), Blumberg *et al.* (2004) sugerem um processo do neurodesenvolvimento em que os sintomas apareceriam conforme a maturação do SNC. Desta maneira, áreas subcorticais, como a amígdala e o hipocampo, que se desenvolvem primeiro, apresentariam as primeiras alterações e seus sintomas decorrentes; e no CPFDL, que tem sua maturação completa apenas na idade adulta, só seriam evidenciadas alterações no final da adolescência. Blumberg *et al.* (2004) também sugerem que o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, por acometer apenas estruturas subcorticais, apresentaria uma melhora clínica na adolescência devido ao amadurecimento do CPFDL que então passa a exercer um *feedback* negativo nessas áreas. No TDM, ainda não foram formuladas hipóteses sobre seu processo durante o desenvolvimento do SNC. Especificamente em relação ao hipocampo, vários autores sugerem um processo neurodegenerativo devido à correlação inversa entre atrofia hipocampal e duração do TDM em adultos. Contudo, pensamos que um modelo parecido ao proposto para a Esquizofrenia poderia explicar melhor as alterações no

subgrupo de TDM com início na infância e adolescência, episódios recorrentes e história familiar positiva.

Os estudos volumétricos não incluem medidas de cortisol e, de qualquer forma, não teriam como determinar episódios passados de hipercortisolemia. Outros mecanismos que também poderiam explicar a atrofia hipocampal seriam as reduções induzidas por estresse, de fatores neurotróficos, da neurogênese e perda de glia levando a um aumento na vulnerabilidade a neurotoxicidade pelo glutamato (Sheline, 2003a).

Os antidepressivos provavelmente atuam diretamente nos receptores de glicocorticóides, aumentando sua expressão, melhorando sua função e promovendo sua translocação nuclear; o que por sua vez está associado com a melhora do *feedback* negativo mediado pelos receptores de glicocorticóides e assim estimulando a atividade do HPA (Juruena *et al.*, 2004). Estudos pré-clínicos também mostraram os efeitos neuroprotetores dos antidepressivos com o aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (Nibuya *et al.*, 1995; 1996), com a prevenção da diminuição induzida por estresse na neurogênese com a tianeptina (Czeh *et al.*, 2001) e aumento da árvore dendrítica com inibidores da recaptção de serotonina (Duman *et al.*, 1997). Isso pode explicar nossos achados de tendência a maior volume hipocampal esquerdo de pacientes em uso de antidepressivos do que pacientes com TDM sem medicação.

Preservação do volume da amígdala em TDM, como nós encontramos, está de acordo com estudos realizados em adultos (Sheline *et al.*, 1998; Mervaala *et al.*, 2000; Bremner *et al.*, 2002; Caetano *et al.*, 2004a) e em crianças e adolescentes com TDM (MacMillan *et al.* 2003), com exceção do estudo de Rosso *et al.* (2005) que relataram

diminuição do volume da amígdala. O estudo volumétrico da amígdala em TDM tem produzido os achados mais controversos: diminuição de volume de amígdala esquerda em adultos com TDM (von Gunten *et al.*, 2000), aumento do volume em adultos em 1º episódio de TDM (Frodl *et al.*, 2002b) e preservação do volume total da amígdala em adultos com TDM (Bremner *et al.*, 2000; Mervaala *et al.*, 2000); e ainda aumento do volume dos núcleos centrais da amígdala em uma amostra de mulheres adultas com TDM em que o volume total da amígdala estava preservado (Sheline *et al.* 1998).

Os achados de diminuição do volume da amígdala em crianças e adolescents com TDM (Rosso *et al.*, 2005) e aumento de volume em 1o. episódio em adultos (Frodl *et al.*, 2002b) podem ser limitados pelo fato de que de 1 a 49% dos pacientes com TDM apresentarão episódios de mania ou hipomania (DelBello *et al.*, 2003). Estudos volumétricos da amígdala em TAB têm consistentemente demonstrado diminuição em crianças (Blumberg *et al.*, 2003b; DelBello *et al.*, 2004; Chang *et al.*, 2005), e aumento em adultos (Altshuler *et al.*, 1998; Strakowski *et al.*, 1999; Altshuler *et al.*, 2000; Brambilla *et al.*, 2003). Contudo, devemos considerar que por a amígdala apresentar conexões excitatórias com o hipocampo, o dano causado no hipocampo pode produzir alterações na amígdala.

Como o método de delineamento do CPFDL é bem recente, nenhum outro estudo avaliou essa região em crianças e adolescentes com TDM. Apesar de termos encontrado preservação dessa área, também observamos que os volumes de substância cinzenta no CPFDL esquerdo estavam inversamente associados aos escores da CDRS e da CGI e com idade de início do TDM, o que pode denotar que na evolução de TDM grave pode

ocorrer atrofia do CPFDL esquerdo. Usando a técnica de VBM, que apresenta excelentes resultados na avaliação de regiões corticais, Dickenstein *et al.* (2005) relataram diminuição dessa área em adolescentes com TAB comparados a controles; mas este achado não foi anteriormente encontrado por Wilke *et al.* (2004).

Nosso estudo foi o primeiro a investigar o núcleo caudado e o putâmen em crianças e adolescentes com TDM e mostrou preservação dos mesmos. Em adultos com TDM, um grupo de pesquisa relatou diminuição do putâmen (Husain *et al.*, 1991; Parashos *et al.*, 1998) e do núcleo caudado (Krishnan *et al.*, 1992; Parashos *et al.*, 1998), enquanto outros grupos não reproduziram estes achados (Dupont *et al.*, 1995b; Greenwald *et al.*, 1997; Pillay *et al.*, 1998; Lenze *et al.*, 1999; Lacerda *et al.*, 2003).

Não encontramos menores volumes de giro do cíngulo anterior bilateral como relatados por diversos grupos de pesquisa em adultos com TDM (Ballmaier *et al.*, 2004; Botteron *et al.*, 2002; Drevets *et al.*, 1997). No entanto, nessas amostras de adultos com TDM, os sintomas depressivos eram mais graves do que os da nossa amostra. Em adultos em remissão do TDM ou com sintomas mais leves, não foram demonstradas alterações de volumes do giro do cíngulo anterior (Bremner *et al.*, 2002). Isto está em concordância com nossos achados de associação inversa entre os volumes do giro do cíngulo anterior esquerdo e os: (i) escores da CDRS, e (ii) escores da CGI. Ressalta-se que em estudos de ERM-<sup>1</sup>H em giro do cíngulo anterior, foram encontrados menores níveis de glutamato em adultos (Auer *et al.*, 2000; Pfliegerer *et al.*, 2003) e adolescentes com TDM (Mirza *et al.*, 2004; Rosenberg *et al.*, 2004 e 2005). Vários estudos funcionais demonstraram redução no metabolismo da glicose e do fluxo sanguíneo cerebral

regional nessa região (Mayberg *et al.*, 1994; Ebert e Ebmeier, 1996; Ito *et al.*, 1996; Drevets *et al.*, 1997; Mayberg, 1997; Drevets *et al.*, 1998; de Asis *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2003). Provavelmente as alterações anatômicas ocorrem apenas em pacientes com sintomatologia grave.

O presente estudo é o primeiro a avaliar o volume do tálamo em crianças e adolescentes com TDM, demonstrando preservação desse volume, o que está em acordo com a maioria dos estudos conduzidos em adultos com TDM (Dupont *et al.*, 1995a; Parashos *et al.*, 1998; Caetano *et al.*, 2001) e adolescentes com TAB (Del Bello *et al.*, 2004; Dickenstein *et al.*, 2005). No entanto, um estudo funcional (PET) mostrou uma associação positiva entre gravidade de depressão (escores da Escala de Hamilton) e metabolismo da glicose no tálamo (Milak *et al.*, 2005) e outro estudo evidenciou uma redução do metabolismo da glicose no tálamo bilateralmente com a remissão do TDM (Holthoff *et al.*, 2004). Na Esquizofrenia, a diminuição dos volumes talâmicos tem sido relatada pela maioria dos pesquisadores (Jakary *et al.*, 2005), mas mesmo na ausência de alteração volumétrica total, Byne *et al.* (2001; 2002) demonstraram diminuição dos núcleos mediodorsal e anterior no tálamo, os quais estão conectados ao CPFDL e intimamente ligados ao sistema límbico.

Nossos pacientes com TDM apresentaram menor volume cerebral total de substância branca comparados a controles saudáveis, o que está em acordo com um estudo prévio de Steingard *et al.* (2002). No entanto, o volume cerebral total e volume cerebral total de substância cinzenta estavam preservados, o que é similar aos achados em adultos com TDM (Husain *et al.*, 1991; Coffey *et al.*, 1993; Pillay *et al.*, 1997;

Kumar *et al.*, 2000). Contudo, encontramos uma associação indireta entre volumes cerebral total e de substância cinzenta e os escores da CDRS, da CGI, e com idade de início do TDM. Lampe *et al.* (2003) relataram uma associação direta entre duração do TDM e volume cerebral total de substância cinzenta, o que não foi verificado em nossa amostra, possivelmente pela curta duração do TDM. Podemos inferir que em pacientes com sintomatologia mais grave pode haver um comprometimento do volume cerebral total, principalmente de substância cinzenta, com a progressão do TDM.

## 5.2. Avaliação Neuroquímica

Nossos achados neuroquímicos mostraram redução dos níveis de GPC+PC em CPFDL esquerdo em pacientes pediátricos com TDM comparados a controles saudáveis. Estes achados não estão em acordo com o único estudo realizado em pacientes pediátricos com TDM, o qual mostrou maiores níveis de GPC+PC numa amostra com sintomatologia mais grave e início da doença mais precoce (Farchione *et al.*, 2002). Contudo, em adolescentes bipolares em estado misto ou maníaco, menores níveis de GPC+PC, comparados a controles saudáveis, foram relatados (Cecil *et al.*, 2002).

Estudos *post-mortem* em indivíduos com TDM mostraram uma redução do CPFDL tanto em número quanto em densidade da glia (Rajkowska *et al.*, 1999; Miguel-Hidalgo *et al.*, 2000; Cotter *et al.*, 2002; Uranova *et al.*, 2004). A perda de glia é mais evidente em pacientes jovens (Miguel-Hidalgo *et al.*, 2000; Si *et al.*, 2004), possivelmente porque pacientes idosos com TDM estão mais susceptíveis a insultos vasculares que levam a uma gliose reativa (Thomas *et al.*, 2002). Também foram relatadas diminuições em número e densidade de neurônios (Rajkowska, 2002). Estudos funcionais têm evidenciado reduções do fluxo sanguíneo cerebral e do metabolismo da glicose em CPFDL em pacientes adultos com TDM em comparação a controles saudáveis (Drevets *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999; Beauregard *et al.*, 2001; Levesque *et al.*, 2003). Estes estudos *post-mortem* e funcionais corroboram com menores níveis de GPC+PC em adultos com TDM, visto que GPC+PC é associado com a renovação de membrana celular.



Nós repetimos nossa análise, incluindo apenas pacientes não medicados, e confirmamos redução dos níveis de GPC+PC, o que torna improvável atribuir nossos resultados ao efeito de medicação.

Nossos achados de maiores níveis de mio-inositol em CPFDL esquerdo reproduzem estudos prévios realizados em adultos não medicados com TDM (Kumar *et al.*, 2002; Wyckoff *et al.*, 2003) e adolescentes com TAB (Cecil *et al.*, 2003). Em indivíduos saudáveis, foi encontrada uma associação direta entre aumento do mio-inositol no CPFDL esquerdo e aumento das funções cognitivas; mas esta associação não estava presente em idosos com TDM (Elderkin-Thompson *et al.*, 2004).

Em contraste, não foram relatadas diferenças no nível de mio-inositol no lobo frontal de pacientes adultos não medicados comparados a controles saudáveis (Gruber *et al.*, 2003; Binesh *et al.*, 2004). Coupland *et al.* (2005), usando um voxel grande que abrangia do giro do cíngulo anterior ao córtex pré-frontal medial, encontraram menores razões de Ino/PCr+Cr em 13 pacientes adultos não medicados com TDM. Estes últimos estudos, com resultados diferentes dos nossos, não avaliaram especificamente o CPFDL e usaram razões ao invés de concentrações absolutas.

A interpretação dos nossos achados de maiores níveis de mio-inositol no CPFDL esquerdo é de que há uma disfunção da glia nessa região. A glia desempenha um papel fundamental na neurotransmissão, através da recaptação e do ciclo metabólico do glutamato (Auld e Robitaille, 2003), e é também um importante sinalizador neurotrófico e da neuroplasticidade (Rajkowska, 2000). Contudo, o mio-inositol também é

considerado um marcador do número de células gliais que está reduzido em estudos *post-mortem* (Rajkowska *et al.*, 1999; Uranova *et al.*, 2004).

O ciclo do fosfoinositol, do qual o mio-inositol faz parte, possivelmente está envolvido na fisiopatologia do TDM, pois plaquetas de pacientes adultos com TDM apresentam um aumento dos sítios de ligação da IP3 e um aumento das concentrações de IP1 e IP3. O tratamento com antidepressivo normaliza as concentrações aumentadas de IP3 apenas nos respondedores (Kim *et al.*, 2005). O lítio, que é o tratamento de potencialização mais eficaz em TDM, inibe o catabolismo da PIP2 e leva a uma diminuição do mio-inositol (Davanzo *et al.*, 2001; Moore *et al.*, 1999). Estudos terapêuticos do uso do inositol têm mostrado resultados conflitantes. Em um estudo controlado duplo-cego em 28 adultos com TDM, a administração de inositol (12 g/dia) por 4 semanas resultou em uma melhora do humor (Levine *et al.*, 1995); contudo, a adição do inositol ao tratamento já em andamento não levou a um aumento da eficácia (Levine *et al.*, 1999; Nemets *et al.*, 1999).

Não observamos em nossos pacientes alterações dos níveis de NAA no CPFDL esquerdo, o que concorda com o único relato apresentado (Farchione *et al.*, 2002). Em um estudo avaliando indivíduos idosos, a razão de NAA/PCr+Cr foi menor em pacientes com TDM com início tardio (acima de 50 anos de idade) mas não em pacientes com início precoce, comparados a controles saudáveis. A razão de NAA/PCr+Cr foi associada a lesões de substâncias brancas (Murata *et al.*, 2001), no entanto o NAA é considerado um marcador da função neuronal e está quase exclusivamente concentrado no córtex. Contudo, estes autores argumentaram que o NAA teria um papel na

manutenção da mielina. Outra linha de pesquisa associa menores níveis de NAA à ocorrência de estressores graves como no Transtorno do Estresse Pós-Traumático. Estresse durante o desenvolvimento em primatas não-humanos pode levar a uma redução do NAA no giro do cíngulo anterior na idade adulta (Mathew *et al.*, 2003).

Em crianças com Transtorno do Estresse Pós-Traumático, foram relatados menores níveis de NAA no giro do cíngulo anterior (De Bellis *et al.*, 2000) e essa diminuição também ocorreria em pacientes com TDM que sofreram experiências traumáticas na infância. Nossa amostra não apresentou comorbidade com Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

Nós encontramos uma tendência de correlação direta entre idade e NAA em controles saudáveis, mas não em pacientes. Isso pode ser interpretado como uma evidência da maturação neuronal visto que o NAA está predominantemente presente em oligodendrócitos maduros. Em crianças infectadas por HIV, Keller *et al* (2004) também relataram ausência da associação entre NAA e idade, sugerindo que o desenvolvimento do SNC poderia ter sido afetado pela infecção.

Apesar de não termos encontrado menores níveis do neurotransmissor Glu e de seu precursor Gln em pacientes com TDM, nós observamos uma correlação direta entre idade e níveis de Gln em crianças e adolescentes saudáveis e uma correlação inversa entre duração da doença e níveis de Glu, nos pacientes. O conjunto dos nossos resultados permite supor que pacientes mais velhos com TDM e com maior duração da doença teriam menores níveis de Glu+Gln comparados a controles saudáveis, o que implicaria numa alteração da atividade glutamatérgica (Rosenberg *et al.*, 2005). A

redução da função glutamatérgica foi associada a um prejuízo da regulação dopaminérgica, levando à neurotoxicidade (Keshavan, 1999).

Em adolescentes com TDM, foi relatada uma correlação direta entre níveis de Glu+Gln no giro do cíngulo e gravidade do prejuízo funcional (Mirza *et al.*, 2004), o que não encontramos no CPFDL quando fizemos correlação com GAF. Menores níveis de Glu+Gln foram observados no giro do cíngulo anterior de adultos (Auer *et al.*, 2000) e adolescentes com TDM (Mirza *et al.*, 2004; Rosenberg *et al.*, 2004; 2005), mas não em CPFDL esquerdo de adolescentes (Farchione *et al.*, 2002) e adultos com TDM (Murata *et al.*, 2001; Kumar *et al.*, 2002).

### **5.3. Relação entre achados volumétricos e neuroquímicos**

Não encontramos associação entre os níveis dos neuroquímicos medidos e os volumes de substância cinzenta e branca do CPFDL esquerdo. Acreditamos que as medidas neuroquímicas são mais sensíveis do que as medidas volumétricas na detecção de alterações fisiopatológicas do TDM, visto que o nível de GPC+PC foi a única variável a discriminar as 2 amostras.

### **5.4. Limitações e Vantagens**

Uma limitação importante nos estudos em crianças e adolescentes com TDM é o uso dos critérios diagnósticos do DSM-IV que não foram completamente validados em crianças (Luby *et al.*, 2003).

A alta prevalência de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, principalmente transtornos ansiosos, também nos faz questionar os critérios diagnósticos. É possível que o quadro clínico de TDM na infância e adolescência apresente sintomas ansiosos em quantidade e gravidade suficientes para também se diagnosticar um transtorno ansioso específico ou que os sintomas ansiosos sejam prodrômicos da TDM. Weissman *et al.* (2005) relataram altas taxas de transtornos ansiosos em netos de 2 gerações com TDM. Entre familiares com avôs com TDM, um risco aumentado de transtorno de ansiedade (risco relativo= 5, 2) e de outros transtornos psiquiátricos (risco relativo= 5,5) foi observado em crianças (média de idade de 12 anos) com pai ou mãe com TDM, quando comparadas a crianças de pais sem TDM. Estes autores sugerem que os transtornos ansiosos são os primeiros sinais de psicopatologia em crianças que desenvolverão TDM. Portanto, os critérios diagnósticos adotados para transtornos ansiosos e TDM na infância e adolescência podem estar presentes no mesmo quadro psicopatológico.

O tamanho da nossa amostra, que é similar aos principais estudos da literatura, não permite uma investigação mais extensa de possíveis associações com variáveis demográficas e clínicas. Não foi possível analisar os sexos separadamente, pois tínhamos apenas 5 meninas com TDM; e também não pudemos fazer inferências sobre estado e traço, pois apenas 2 pacientes estavam em remissão. Destacamos ainda que as associações significativas encontradas no estudo devem ser interpretadas com precaução pois fizemos múltiplas correlações entre variáveis sócio-demográficas e clínicas, e medidas volumétricas e neuroquímicos e não se pode excluir possível erro tipo 1.

O treinamento especializado em pesquisa em psiquiatria infantil e neuroimagem e o alto custo dos exames de RM e ERM e seus processamentos foram fatores limitantes para esses estudos.

De maneira geral, os estudos volumétricos podem apresentar inconsistência entre si por questões clínicas e metodológicas. As questões clínicas mais evidentes são variações amostrais devido a diferentes critérios de inclusão e exclusão, idade média, gênero, idade de início, duração e gravidade e número de episódios. Quanto à RM, diferenças incluem alinhamento da RM, segmentação, resolução, espessura do corte e técnicas de delineamento da região de interesse (Sheline, 2003a). Nosso estudo contempla questões clínicas importantes como a faixa etária pouco estudada da infância e adolescência e o uso de medicação. Ele também tem a vantagem de ter alinhado e colocado no espaço padrão de Talairach todas as RM, boa resolução da RM que permitia precisar os limites das estruturas de interesse, ter delineado todos os cortes onde as estruturas apareciam e usar técnicas de delineamento bem consolidadas na literatura e sobre as quais nosso grupo de pesquisa apresentava domínio. Por exemplo, a amígdala é uma estrutura bem difícil de delinear pelo seu formato irregular e pela difícil distinção com as áreas circunvizinhas. Contudo, o método alternativo ao delineamento de região de interesse, o VBM, não evidencia alterações em estruturas subcorticais pequenas. Destaca-se ainda que a técnica de delineamento do CPFDL desenvolvida por Sanches *et al.* (2004) teve a consultoria da Dra. Rajkowska que é uma das maiores pesquisadoras em neuroanatomia e estudos *post-mortem*.

Uma vantagem do nosso estudo de ERM-<sup>1</sup>H é a realização da técnica de quantificação absoluta dos níveis de metabólitos (mmol/kg) ao invés da quantificação relativa, o que é expressa como razão dos níveis dos metabólitos pelos níveis de PCr+Cr. Inicialmente, assumia-se que o nível total de PCr+Cr era constante e, portanto a normalização dos níveis de outros metabólitos por PCr+Cr facilitaria a aquisição das razões NAA/PCr+Cr e GPC+PC/PCr+Cr. Contudo, na presença de alterações dessas razões não é possível distinguir se os metabólitos alterados são do numerador ou denominador. Especificamente alterações nos níveis de PCr+Cr foram observadas em lobo temporal de pacientes com epilepsia (Connelly A, 1994). Gruber *et al.* (2003), em um estudo de ERM-<sup>1</sup>H, relataram que não houve diferença estatística entre pacientes adultos com TDM e controles saudáveis nos níveis de NAA e GPC+PC, quando foi feita a quantificação absoluta, mas as razões de NAA/PCr+Cr e GPC+PC/PCr+Cr eram significativamente maiores em pacientes; demonstrando que resultados diferentes podem ser obtidos dependendo da escolha entre quantificação absoluta ou relativa. Quantificação absoluta foi recentemente sugerida como o método de escolha para produção de resultados mais precisos e reproduzíveis (Stanley *et al.*, 2000; Kuzniecky, 2004).

Uma limitação do nosso estudo neuroquímico foi a não realização da segmentação do conteúdo do voxel para distinguir os volumes de substância cinzenta e substância branca presentes. Com isto, a interpretação dos nossos achados no que tange ao comprometimento da substância era cinzenta ou branca fica limitado.

Para estudos futuros, sugerimos que o primeiro passo seja o seguimento de indivíduos de alto risco para TDM, e.g. filhos ou irmãos de pacientes com TDM, pois com o surgimento do 1º. episódio poderemos confirmar que a atrofia hipocampal se intensifica com o aparecimento dos sintomas clínicos. O seguimento a longo prazo também permitiria avaliar os pacientes após remissão do TDM, quando ocorre possivelmente uma melhora da atrofia hipocampal e dos níveis de GPC+PC e mio-inositol. Nessas pesquisas, confirmaríamos também as alterações nos volumes do giro do cíngulo anterior esquerdo e do CPFDL ocorrem apenas na presença de sintomas graves, e alterações nos níveis de Glu surgem quando o quadro se torna crônico. Enfim, estudos futuros devem responder como o TDM afeta o desenvolvimento do SNC - quais alterações acontecem com o surgimento e remissão do TDM, qual a seqüência desses eventos (correlações com as variáveis clínicas) e em quanto tempo para cada faixa etária; assim como distinguir entre achados anteriores ao episódio e os decorrentes do mesmo (traço e estado).

Em estudos clínicos, é evidente que o TDM na infância e na adolescência tem uma prevalência importante e que acarreta não apenas em sofrimento durante o quadro com altas taxas de suicídio, mas também em conseqüências a longo prazo como prejuízos importantes nos relacionamentos e na carreira profissional. Nosso estudo evidencia que o TDM tem alterações marcantes no SNC. A elucidação de todas as alterações no SNC nos mostrará a fisiopatologia deste transtorno e possibilitará intervenções mais precisas.



## 6. CONCLUSÕES

---

- Não confirmamos nossa hipótese de menor volume do CPFDL esquerdo em crianças e adolescentes com TDM quando comparados a controles saudáveis.
- Detectamos menores níveis dos compostos de colina (GPC+PC) que podem refletir uma diminuição da renovação de membranas celulares em crianças e adolescentes com TDM quando comparados a controles saudáveis.
- Houve um aumento dos níveis de mio-inositol que pode representar uma alteração no sistema de segundo mensageiro intracelular no grupo com TDM quando comparado ao grupo saudável.
- Das estruturas que compõem o modelo neuroanatômico proposto para a fisiopatologia da depressão, apenas o hipocampo esquerdo apresentava menor volume em crianças e adolescentes com TDM.
- Não encontramos associação entre os níveis dos neuroquímicos mensurados e as medidas volumétricas de substância cinzenta e branca do CPFDL esquerdo.

- Observamos uma correlação negativa entre os escores da CDRS e da CGI e os volumes do giro do cíngulo anterior esquerdo, de substância cinzenta no CPFDL, de volume cerebral total e volume cerebral total de substância cinzenta.
- Encontramos uma correlação negativa entre níveis de Glu e duração da doença.
- O nível dos compostos de colina (GPC+PC) é a medida que melhor discrimina crianças e adolescentes com TDM dos controles saudáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Alpert JE, Fava M, Uebelacker LA, Nierenberg AA, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Rosenbaum JF. Patterns of axis I comorbidity in early-onset versus late-onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(2):202-11.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(2):147-62.
- Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(8):1139-44.
- Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezai K, Swayze VW, 2nd. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992; 4(2):125-33.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000; 11(6 Pt 1): 805–21.
- Auer DP, Putz B, Kraft, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(4):305-13.
- Auld DS, Robitaille R. Glial cells and neurotransmission: an inclusive view of synaptic function. *Neuron*. 2003; 40(2):389-400.
- Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(1):99-108.
- Barker PB, Breiter SN, Soher BJ, Chatham JC, Forder JR, Samphilipo MA, Magee CA, Anderson JH. Quantitative proton spectroscopy of canine brain: in vivo and in vitro correlations. *Magn Reson Med*. 1994; 32(2): 157-63.

Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999; 354(1390):1675-86.

Bartels M, de Geus EJ, Kirschbaum C, Sluyter F, Boomsma DI. Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behav Genet.* 2003; 33(4):421-33.

Baslow MH, Resnik TR. Canavan disease. Analysis of the nature of the metabolic lesions responsible for development of the observed clinical symptoms. *J Mol Neurosci.* 1997; 9(2):109-25.

Baxter LR Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46:243-50.

Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P. Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *J Neurosci.* 2001; 21(18):RC165.

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. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(8):1424-7.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions *Psychol Med.* 1993; 23(3):579-90.

Berndt ER, Koran LM, Finkelstein SN, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Miller IM, Thase ME, Trapp GA, Keller MB. Lost human capital from early-onset chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000 Jun;157(6):940-7.

Binesh N, Kumar A, Hwang S, Mintz J, Thomas MA. Neurochemistry of late-life major depression: a pilot two-dimensional MR spectroscopic study. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20(6):1039-45.

Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; 35(11):1427-39.

Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002; 11(3):619-37.

Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, Epstein J, Isenberg N, McBride PA, Kemperman I, Emmerich S, Dhawan V, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig D A. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(12):1986-1988.

Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie C, Fulbright RK, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry*. 2003a; 160(7):1345-7.

Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003b; 60(12):1201-8.

Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1021:376-83.

Botteron KN, Figiel GS, Wetzel MW, Hudziak J, VanEerdewegh M. MRI abnormalities in adolescent bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 31(2):258-61.

Botteron KN, Vannier MW, Geller B, Todd RD, Lee BC. Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8- to 16-year-olds with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(6):742-9.

Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(4): 342-4.

Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2003; 37(4):287-95.

Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Differential effects of age on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology* 2001; 43(4):242-7.

Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1):115-8.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(4):273-9.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Vaccarino V, Charney DS. Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(4):637-45.

Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*. 2004; 55(1):1-9.

Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, Holcomb H, Kessler R, Johnson J, King AC, Hazlett E, Langston K, Post RM. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affective Disord*. 1986; 10:137-52.

Byars AW, Holland SK, Strawsburg RH, Bommer W, Dunn RS, Schmithorst VJ, Plante E. Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children. *J Child Neurol*. 2002; 17(12):885-90.

Byne W, Tobet S, Mattiace LA, Lasco MS, Kemether E, Edgar MA, Morgello S, Buchsbaum MS, Jones LB. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Horm Behav*. 2001; 40(2):86-92.

Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, Hazlett EA, Kemether E, Elhakem SL, Purohit DP, Haroutunian V, Jones L. Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(1):59-65.

Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(4):598-607.

Caetano SC, Olvera RL, Glahn D, Fonseca M, Pliszka S, Soares JC. Fronto-Limbic Brain Abnormalities in Juvenile Onset Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005.

- Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res.* 2004a; 132(2):141-7.
- Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Nicoletti MA, Dalwani M, Ortiz O, Hatch JP, Bazan C, Bowden CL, Pliszka SR, Soares JC. Abnormal Amygdala Volumes in Pediatric Bipolar Disorder. *59th Society of Biological Psychiatry meeting April 29-May 1, 2004b New York, NY.*
- Caetano SC, Sassi R, Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psychiatry Res.* 2001; 108(3):161-8.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol.* 2000; 54(1-3):241-57.
- Castillo M., Kwock L, Mukherji, S.K. Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy *AJNR.*, 1996; 17:1–15.
- Castillo M, Kwock L, Courvoisie H, Hooper SR: Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *AJNR* . 2000; 21:832-8.
- Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord.* 2002; 4(6):357-65.
- Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003; 13(4):545-55.
- Chang K, Barnea-Goraly N, Karchemskiy A, Simeonova DI, Barnes P, Ketter T., Reiss A. Cortical Magnetic Resonance Imaging Findings in Familial Pediatric Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2005b;58:197–203.
- Chang K, Adleman N, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatr.* 2004; 61:781-92.

- Chang K, Adleman N, Dienes K, Barnea-Goraly N, Reiss A, Ketter T. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 53(11):1059-65.
- Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005a; 44(6):565-73.
- Chang K, Barnea-Goraly N, Karchemskiy A, Simeonova DI, Barnes P, Ketter T, Reiss AL. Cortical magnetic resonance imaging findings in familial pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005b; 58(3):197-203.
- Chen BK, Sassi RB, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, Brambilla P, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(6):399-405.
- Chen HH, Nicoletti M, Sanches M, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Keshavan MS, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. Normal pituitary volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Depress Anxiety*. 2004; 20(4):182-6.
- Cheng LL, Ma MJ, Becerra L, Ptak T, Tracey I, Lackner A, Gonzalez RG. Quantitative neuropathology by high resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy. *PNAS*. 1997; 94:6408-6413.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang, WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatr*. 1993; 50:7-16.
- Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1994; 44(8):1411-7.
- Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, Everall I. The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002;51(5):377-86.



Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, Seres P, Hanstock CC, Allen PS. Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(12):1526-34.

Cummings JL. The neuroanatomy of depression. [Review]. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993; 54 Suppl:14-20.

Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(22):12796-801.

Dahl R, Puig-Antich J, Ryan ND, Nelson B, Novacenko H, Twomey J, Williamson D, Goetz R, Ambrosini PJ. Cortisol secretion in adolescents with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 80: 18-26.

Dahl R, Ryan ND, Puig-Antich J, Nguyen NA, al-Shabbout M, Meyer VA, Perel J. 24-hour cortisol measure in adolescents with major depression: a controlled study. *Biol Psychiatry*. 1991;30: 25-36.

Dasari M, Friedman L, Jesberger J, Stuve TA, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Res*. 1999; 91(3):155-62.

Davanzo P, Yue K, Thomas MA, Belin T, Mintz J, Venkatraman TN, Santoro E, Barnett S, McCracken J. Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1442-52.

Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2001; 24(6):359-69.

de Asis JM, Stern E, Alexopoulos GS, Pan H, Van Gorp W, Blumberg H, Kalayam B, Eidelberg D, Kiosses D, Silbersweig DA. Hippocampal and anterior cingulate activation deficits in patients with geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(8):1321-3.

De Bellis MD, Keshavan MS, Spencer S, Hall J. N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(7):1175-7.

Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:873-882.

Deicken RF, Eliasz Y, Feiwell R, Schuff N. Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res*. 2001;106(1):35-45.

DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(1):63-8.

DelBello MP, Carlson GA, Tohen M, Bromet EJ, Schwiers M, Strakowski SM. Rates and predictors of developing a manic or hypomanic episode 1 to 2 years following a first hospitalization for major depression with psychotic features. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003; 13(2):173-85.

DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004; 6(1):43-52.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV). 1994. Washington, D.C. American Psychiatric Association

Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(7):734-41.

Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, Marci C, Loh R, Shin LM, Alpert NM, Fischman AJ, Fava M. Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(8):795-804.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997; 386(6627):824-7.

- Drevets WC, Ongur D, Price JL. Reduced glucose metabolism in the subgenual prefrontal cortex in unipolar depression. *Mol Psychiatry*. 1998; 3(3):190-1.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(7): 597-606.
- Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004; 5(1):11-25.
- Dupont RM, Butters N, Schafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biol Psychiatry*. 1995; 38(7):482-6.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Archives of General Psychiatry*. 1995; 52:747-755.
- Ebert D, Ebmeier KP. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry*. 1996; 39(12):1044-50.
- Elderkin-Thompson V, Thomas MA, Binesh N, Mintz J, Haroon E, Dunkin JJ, Kumar A. Brain metabolites and cognitive function among older depressed and healthy individuals using 2D MR spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(12):2251-7.
- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(9):735-46.
- Falconer JC, Liu SJ, Abbe RA, Narayana PA. Time dependence of N-acetyl-aspartate, lactate, and pyruvate concentrations following spinal cord injury. *J Neurochem*. 1996; 66(2):717-22.
- Farchione TR, Moore GJ, Rosenberg DR. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric major depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(2):86-92.
- Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*. 2002; 28(2):97-107.
- Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR,

- Bent EK, Koneru VK, Dieterich ME, Hodge SM, Rauch SL, Grant PE, Cohen BM, Seidman LJ, Caviness VS, Biederman J. Structural Brain Magnetic Resonance Imaging of Limbic and Thalamic Volumes in Pediatric Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1256–1265.
- Frazier JA, Chiu S, Kennedy D *et al*. Anatomic brain magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 51:37S.
- Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA, Lewin JS, Schulz SC. An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(1):78-88.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Moller HJ. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*. 2002a; 159(7):1112-8.
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Hahn K, Moller HJ. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry*. 2002b; 51(9):708-14.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, Bottlender R, Schule C, Zwanzger P, Engel RR, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Moller HJ. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004a; 61(2):177-83.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2004b; 65(4):492-9.
- Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*. 2002; 31(3-5):373-85.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999; 2(10):861-3.

Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex*. 1996; 6(4):551-60.

Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Rapoport JL. Quantitative MRI of the Temporal Lobe, Amygdala, and Hippocampus in Normal Human Development: Ages 4-18 Years. *J Comp Neurology*. 1996b; 366, 223-30.

Goldman-Rakic PS, Brown RM. Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Brain Res*. 1982; 256(3):339-49.

Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Gallager DW. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neuroscience*. 1990; 10:2125-2138.

Gonul AS, Kula M, Bilgin AG, Tutus A, Oguz A. The regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder with and without psychotic features. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28(6):1015-21.

Goodyer IM, Herbert J, Secher SM, Pearson J. Short-term outcome of major depression: I. Comorbidity and severity at presentation as predictors of persistent disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(2):179-87.

Gorenstein C, Andrade L, Zanolo E, Artes R. Expression of Depressive Symptoms in a Nonclinical Brazilian Adolescent Sample. *Can J Psychiatry*. 2005; 50: 129-137.

Gould MS, King R, Greenwald S, Fisher P, Schwab-Stone M, Kramer R, Flisher AJ, Goodman S, Canino G, Shaffer D. Psychopathology associated with suicidal ideation and attempts among children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 37(9):915-23.

Grachev ID, Apkarian AV. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem*. 2001; 76:582-93.

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, Ashtari M, Aupperle P, Wu H, Allen L, Zeman D, Patel M. Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric

depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med.* 1997; 27(2):421-31.

Gruber S, Frey R, Mlynarik V, Stadlbauer A, Heiden A, Kasper S, Kemp GJ, Moser E. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by <sup>1</sup>H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol.* 2003; 38(7):403-8.

Guy W. In NCDEU Assessment Manual for Psychopharmacology NIMH, 1976. Rockville, M.D.

Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 1999; 29(3):639-44.

Harrington R, Fudge H, Rutter M, Pickles A, Hill J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(5):465-73.

Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(5):952-9.

Hauser P, Altshuler LL, Berrettini W, Dauphinais ID, Gelernter J, Post RM. Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 1989; 1:128-134.

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156(7):1091-3.

Henry ME, Schmidt ME, Matochik JA, Stoddard EP, Potter WZ. The effects of ECT on brain glucose: a pilot FDG PET study *J Ect,* 17, 33-40, 2001.

Hollingshead A. Two-Factor Index of Social Position New Haven, CT: Yale University Department of Sociology, 1965.

Hoschl C, Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids--a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251 Suppl 2, II81-8.

Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiecki P, Koch R, Fuchtner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 110(3):184-94.

Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Na C, Escalona PR, Boyko OB, Nemeroff CB, Krishnan KR. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res.* 1991; 40:95-99.

Hyman SE. Mood disorders in children and adolescents: an NIMH perspective. *Biol Psychiatry.* 2001; 49, 962-9.

Ito H, Goto R, Koyama M, Kawashima R, Ono S, Sato K, Fukuda H. A simple method for the quantification of benzodiazepine receptors using iodine-123 iomazenil and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1996; 23(7):782-91.

Jackson GD, Duncan JS. MRI anatomy: a new angle on the brain. New York, N.Y.: Churchill Livingstone. 1996

Jakary A, Vinogradov S, Feiwell R, Deicken RF. N-acetylaspartate reductions in the mediodorsal and anterior thalamus in men with schizophrenia verified by tissue volume corrected proton MRSI. *Schizophr Res.* 2005; 76(2-3):173-85.

Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26(3):189-201.

Kapczinski F, Frey BN, Zannatto V. [Physiopathology of bipolar disorders: what have changed in the last 10 years?]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26 Suppl 3:17-21.

Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Ryan N. Diagnostic Interview - Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). 1996

Kaur S, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Monkul ES Hatch JP, Keshavan MS, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005 Sep;162(9):1637-43.

Keller MA, Venkatraman TN, Thomas A, Deveikis A, LoPresti C, Hayes J, Berman N, Walot I, Padilla S, Johnston-Jones J, Ernst T, Chang L. Altered neurometabolite

development in HIV-infected children: correlation with neuropsychological tests. *Neurology*. 2004; 62(10):1810-7.

Keshavan MS, Kapur S, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in psychiatry: potential, pitfalls, and promise [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1992 Mar;149(3):431]. [Review]. *American Journal of Psychiatry*. 1991; 148(8):976-85.

Keshavan MS, Beckwith C, Bagwell W, Pettegrew JW, Krishnan KR. An objective method for edge detection in MRI morphometry. *European Psychiatry*. 1994; 9:205-207.

Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res*. 1999; 33(6):513-21.

Kessler RC, Avenevoli, S. and Ries Merikangas, K. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective *Biol Psychiatry*, 49, 1002-14, 2001.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003; 289(23):3095-105.

Kim DH, Payne ME, Levy RM, MacFall JR, Steffens DC. APOE genotype and hippocampal volume change in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51:426-429.

Kim H, McGrath BM, Silverstone PH. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders—focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2005; 20: 309–326.

Kolvin I, Barrett ML, Bhate SR, Berney TP, Famuyiwa OO, Fundudis T, Tyrer S. The Newcastle Child Depression Project. Diagnosis and classification of depression. *Br J Psychiatry*. 1997;7(11): 9-21.

Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(6):705-15.

Kovacs M, Gatsonis C, Paulauskas SL, Richards C. Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(9):776-82.



Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH, Nemeroff CB. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49:553-557.

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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(13):7654-8.

Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(3):264-74.

Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Yue K, Huda A, Curran J, Venkatraman T, Estanol L, Mintz J, Mega M, Toga A. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(4):630-6.

Kumari V, Mitterschiffthaler MT, Teasdale JD, Malhi GS, Brown RG, Giampietro V, Brammer MJ, Poon L, Simmons A, Williams SC, Checkley SA, Sharma T. Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(8):777-91.

Kusumakar V, MacMaster FP, Gates L, Sparkes SJ, Khan SC. Left medial temporal cytosolic choline in early onset depression *Can J Psychiatry*, 46, 959-64, 2001.

Kutcher S, Malkin D, Silverbeg J, Marton P, Williamson P, Malkin A, Szalai J, Katic M. Nocturnal cortisol, thyroid stimulating hormone, and growth hormone secretory profiles in depressed adolescents. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 25-36.

Kuzniecky R. Clinical applications of MR spectroscopy in epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004; 14(3):507-16.

Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(4):353-8.

- Lacerda AL, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2003; 124(3):129-40.
- Lafer B, Renshaw PF, Sachs GS, Yurgelun-Todd DA, Stoll AL, Rosenbaum JF, Cohen BM. Proton MRS of the basal ganglia choline in bipolar disorder.. *Biol Psychiatry.* 1994; 35: 685.
- Lafer B, Amaral J A. A Utilização da espectroscopia de lítio por ressonância magnética (7Li-MRS) no tratamento bipolar. *Rev Psiquiatr Clín,* 23:55–57, 2001.
- Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2000; 48(10):971-5.
- Lampe IK, Hulshoff Pol HE, Janssen J, Schnack HG, Kahn RS, Heeren TJ. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(11):2052-4.
- Lampl Y, Barak Y, Achiron A, Sarova-Pinchas I. Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Research.* 1995; 58:177-180.
- Lauterbur PC. Image formatio by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature.* 1973; 242: 190-1.
- Lenze EJ, Sheline YI. Absence of striatal volume differences between depressed subjects with no comorbid medical illness and matched comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 1999; 156(12):1989-91.
- Levesque J, Eugene F, Joannette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry.* 2003; 53(6):502-10.
- Levine J, Barak Y, Gonzalves M, Szor H, Elizur A, Kofman O, Belmaker RH. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *American Journal of Psychiatry.* 1995; 152(5):792-4.

- Levine J, Mishori A, Susnosky M, Martin M, Belmaker RH. Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(3):270-3.
- Lewinsohn PM, Clarke GN, Seeley JR, Rohde P. Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994; 33(6):809-18.
- Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(2):93-100.
- Luby JL, Heffelfinger A, Mrakotsky C, Brown K, Hessler M, Spitznagel E. Alterations in stress cortisol reactivity in depressed preschoolers relative to psychiatric and no-disorder comparison groups. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(12):1248-55.
- Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Compr Psychiatry*. 2002; 43:361-368.
- MacMaster FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. 2004 *BMC Med*, 2, 2.
- MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, Banerjee SP, Rosenberg DR. Increased amygdala:hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003; 13(1):65-73.
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(3):1387-92.
- Malhi GS, Valenzuela M, Wen W, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002; 36(1):31-43.
- Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis. *J Pediatr*. 1995; 127(4):511-7.
- Mathew SJ, Shungu DC, Mao X, Smith EL, Perera GM, Kegeles LS, Perera T, Lisanby SH, Rosenblum LA, Gorman JM, Coplan JD. A magnetic resonance spectroscopic

imaging study of adult nonhuman primates exposed to early-life stressors. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(7):727-35.

Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN, Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine*. 1994; 35:929-934.

Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *The Journal of Neuropsychopharmacology and Clinical Neurosciences*. 1997; 9:471-481.

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(5):675-82.

Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(8):830-43.

McClure EB, Pope K, Hoberman AJ, Pine DS, Leibenluft E. Facial expression recognition in adolescents with mood and anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1172-1174.

Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and Neuropsychopharmacology disorders J. *Neuropsychopharmacology. Clin. Neurosci.*, 6, 358-70, 1994.

Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiuhonen J, Viinamaki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*. 2000; 30(1):117-25.

McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(3):200-7.

Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G. Morphological brain changes in depression: can antidepressants reverse them? *CNS Drugs*. 2002; 16(6):361-72.

Milak MS, Parsey RV, Keilp J, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(4):397-408.

Mirza Y, Tang J, Russell A, Banerjee SP, Bhandari R, Ivey J, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43(3):341-8.

Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus *Neurosci*, 119, 887-97, 2003.

Monkul ES, Malhi GS, Soares JC. Mood disorders - review of structural MRI studies. *Acta Neuropsychiatrica*. 2003; 15:368-380.

Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manji HK. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(12):1902-8.

Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick BB, Villafuerte RA, Stoll AL, Hennen J, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM, Renshaw PF. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord*. 2000; 2(3 Pt 2):207-16.

Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, Itoh H, Wada Y. MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(12):1129-35.

Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9064):1498-504.

Navarro V, Gasto C, Lomena F, Mateos JJ, Portella MJ, Massana G, Bernardo M, Marcos T. Frontal cerebral perfusion after antidepressant drug treatment versus ECT in elderly patients with major depression: a 12-month follow-up control study. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(5): 656-61.

Nemets B, Mishory A, Levine J, Belmaker RH. Inositol addition does not improve depression in SSRI treatment failures. *J Neural Transm*. 1999; 106(7-8): 795-8.

Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995; 15(11): 7539-47.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*. 1996; 16(7): 2365-72.

Noga JT, Aylward E, Barta PE, Pearlson GD. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Res*. 1995; 61: 201–208.

Nolan CL, Moore GJ, Madden R, Farchione T, Bartoi M, Lorch E, Stewart CM, Rosenberg DR. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(2): 173-9.

Ohara K, Isoda H, Suzuki Y, Takehara Y, Ochiai M, Takeda H, Igarashi Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of the lenticular nuclei in bipolar I affective disorder. *Psychiatry Res*. 1998; 84(2-3): 55-60.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1): 97-113.

Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(22): 13290-5.

Pantel J, Schroder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, Schad LR, Eysenbach K, Backenstrass M, Friedlinger M. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affect Disord*. 1997; 42(1): 69-83.

Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 1998; 84(1): 7-15.

Parry-Jones J. In: The depressed child and adolescent. Chapter- Historical aspects of mood and its disorders in Young people. 1976. 2nd. Edition- Cambridge university

Paus T, Tomaiuolo F, Otaky N, MacDonald D, Petrides M, Atlas J, Morris R, Evans AC. Human cingulate and paracingulate sulci: pattern, variability, asymmetry, and probabilistic map. *Cereb Cortex*. 1996; 6(2):207-14.

Pertersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. A self-report measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolescence*, 1988; 17, 117-33.

Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future 1. *Radiology*, 2003; 226: 315–36.

Pfleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, Fiebich M, Arolt V, Heindel W. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 2003; 122(3):185-92.

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

Pillay S, Renshaw P, Bonello C, Lafer B, Fava M, Yurgelun-Todd D. A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res: Neuroimaging.* 1998; 84: 61-74, 1998.

Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, Trinidad S, Jesberger JA, Lewin JS, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2002; 114(1):51-6.

Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, Kikinis R, Donnino R, Jolesz FA, McCarley RW. Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 1998; 43(9):649-59.

Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, Babb CM, Csernansky JG. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(1):83-9.

Poznanski E O, Cook S C e Carroll B J. A depression rating scale for children Pediatrics, 64, 442-50, 1979.

Provencher, S. W. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra Magn Reson Med, 30, 672-9, 1993.

Puig-Antich J, Lukens E, Davies M, Goetz D, Brennan-Quattrock J, Todak G. Psychosocial functioning in prepubertal major depressive disorders. II. Interpersonal relationships after sustained recovery from affective episode. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42(5):511-7.

- Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:741-752.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(8):766-77.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(9):1085-98.
- Rao U, Ryan ND, Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Kaufman J, Rao R, Nelson B. Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34(5):566-78.
- Renshaw PF, Lafer B, Babb SM, Fava M, Stoll AL, Christensen JD, Moore CM, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Pillay SS, Rothschild AJ, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Cohen BM. Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 1997; 41(8):837-43.
- Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: a review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002; **43**: 65–79.
- Rohde P, Lewinsohn PM, Seeley JR. Comorbidity of unipolar depression: II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. *J Abnorm Psychol*. 1991;100(2):214-22.
- Rosenberg DR, Lewis DA. Postnatal maturation of the dopaminergic innervation of monkey prefrontal and motor cortices: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol*. 1995; 358(3):383-400.
- Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, Bhandari R, Rose M, Ivey J, Boyd C, Moore GJ. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43(9):1146-53.
- Rosenberg DR, Macmaster FP, Mirza Y, Smith JM, Easter PC, Banerjee SP, Bhandari R, Boyd C, Lynch M, Rose M, Ivey J, Villafuerte RA, Moore GJ, Renshaw P. Reduced



- Anterior Cingulate Glutamate in Pediatric Major Depression: A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry*. 2005.
- Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(1):21-6.
- Ryan ND. Child and adolescent depression: short-term treatment effectiveness and long-term opportunities. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003; 12: 44-53.
- Ryan ND. Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet*. 2005; 366: 933-40.
- Sanches M, Nicoletti M, Monkul ES, Chen HH, Hatch JP, Rajkowska G, Soares JC. AN MRI-based approach for the measurement of the dorsolateral prefrontal cortex in humans. *59th Society of Biological Psychiatry meeting April 29-May 1, 2004 New York, NY*.
- Sanches M, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch JP, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2005a; 138(1):43-49.
- Sanches M, Roberts RL, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch JP, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disord*. 2005b; 7(2):153-8.
- Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neuroscience Letters*. 2002; 329:243-245.
- Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE, Jr., Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(1):139-41.
- Seagull EA. Childhood depression. *Cur Problems Pediatrics*. 1990; 20: 707-55.

- Shaffer D, Gould MS, Fisher P, Trautman P, Moreau D, Kleinman M, Flory M. Psychiatric diagnosis in child and adolescent suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(4):339-48.
- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 1998; 172:527-32.
- Sharma V, Menon R, Carr TJ, Densmore M, Mazmanian D, Williamson PC. An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2003; 77:167-171.
- Sheline YI. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Molecular Psychiatry*. 1996a; 1:298-299.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *PNAS*. 1996b; 93:3908-3913.
- Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 1998; 9(9):2023-8.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*. 1999; 19(12):5034-43.
- Sheline, Y. I. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*, 2003a; 54, 338-52.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003b; 160(8):1516-8.
- Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Rajkowska G. Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(11):2088-96.
- Silverstone PH, McGrath BM, Kim H. Bipolar disorder and myoinositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disord*. 2005; 7: 1-10.
- Simonoff E, Pickles A, Meyer JM, Silberg JL, Maes HH, Loeber R, Rutter M, Hewitt JK, Eaves LJ. The Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development.

Influences of age, sex, and impairment on rates of disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(9):801-8.

Skaf CR, Yamada A, Garrido GE, Buchpiguel CA, Akamine S, Castro CC, Busatto GF. Psychotic symptoms in major depressive disorder are associated with reduced regional cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex: a voxel-based single photon emission computed tomography (SPECT) study. *J Affect Disord*. 2002; 68(2-3):295-305.

Smith EA, Russell A, Lorch E, Banerjee SP, Rose M, Ivey J, Bhandari R, Moore GJ, Rosenberg DR. Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(12):1399-405.

Soares JC. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2003; 6(2):171-80.

Soares JC, Spencer S, Boada F, Wells KF, Mallinger AG, Frank E, Gershon S, Keshavan MS, Kupfer DJ. In vivo 1.5T 1H MRS neurochemical brain abnormalities in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 1999; 1:51.

Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 46, 600-15.

Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *J Psychiatr Res*. 1997a; 41, 86-106.

Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatric Res*. 1997b; 31, 393-432.

Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*. 2003; 6: 309-315.

Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci*. 2001; 21: 8819-29.

Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci*. 1999; 2, 859-61.

- Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to Neuropsychopharmacology disorders. *Can J Psychiatry*. 2002; 47, 315-26.
- Stanley JA, Pettegrew JW. Postprocessing method to segregate and quantify the broad components underlying the phosphodiester spectral region of in vivo (31)P brain spectra. *Magn Reson Med*. 2001; 45, 390-6.
- Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part I. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(5):357-68.
- Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(10):705-12.
- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(4):301-9.
- Steingard RJ, Renshaw PF, Yurgelun-Todd D, Appelmans KE, Lyoo IK, Shorrock KL, Bucci JP, Cesena M, Abebe D, Zurakowski D, Poussaint TY, Barnes P. Structural abnormalities in brain magnetic resonance images of depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(3):307-11.
- Steingard RJ, Yurgelun-Todd DA, Hennen J, Moore JC, Moore CM, Vakili K, Young AD, Katic A, Beardslee WR, Renshaw PF. Increased orbitofrontal cortex levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(11):1053-61.
- Steingard RJ, Renshaw PF, Hennen J, Lenox M, Cintron CB, Young AD, Connor GL, Au TH, Yurgelun-Todd DA. Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(5):413-7.
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Uylings HBM, Friedman L, Rajkowska G. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*. 2004; 56, 640-50.

Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(3):254-60.

Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(11):1841-7.

Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(1):105-16.

Talairach J. e Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, Thieme, New York, NY., 1988.

Thomas KM, Drevets WC, Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, Eccard CH, Axelson D, Whalen PJ, Casey BJ. Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(11):1057-63.

Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, Perry RH. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(9):785-92.

Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*. 2000; 404(6774):190-3.

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(20):11650-5.

Tsai G, Coyle JT. N-Acetylaspartate in Neuropsychopharmacology disorders. *Prog Neurobiol*. 1995; 46:531-540.

Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res*. 2004; 67(2-3):269-75.

Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001; 56:592–598.

Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(12):1087-90.

Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis *Acta Psychiatr Scand*. 1997; 96, 157-68.

von Gunten A, Fox NC, Cicolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychopharmacology Clin Neurosci*. 2000; 12(4):493-8.

Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, Blitchington T, Kelly L, Krishnan KR. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(7):744-50.

Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med*. 2002; 32:1021-8.

Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(4):395-402.

Weissman MM, Wolk S, Wickramaratne P, Goldstein RB, Adams P, Greenwald S, Ryan ND, Dahl RE, Steinberg D. Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(9):794-801.

Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Verdelli H, Pilowsky DJ, Grillon C, Bruder G. Families at High and Low Risk for Depression A 3-Generation Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 29-36.

Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP, Mills NP, Holland SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res*. 2004; 131(1):57-69.

Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* . 2000; 47: 475-81.

Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998;155:1661-70.

Wyckoff N, Kumar A, Gupta RC, Alger J, Hwang S, Thomas MA. Magnetization transfer imaging and magnetic resonance spectroscopy of normal-appearing white matter in late-life major depression. *J Magn Reson Imaging*. 2003; 18(5):537-43.

Yurgelun-Todd DA, Killgore WD, Cintron CB. Cognitive correlates of medial temporal lobe development across adolescence: a magnetic resonance imaging study. *Percept Mot Skills*. 2003; 96(1):3-17.

## A N E X O S

**A. Estudo volumétrico:** análise de 3 grupos entre controles saudáveis, pacientes com TDM medicados e sem medicação.

	Grupos	Média	Desvio Padrão	Estatística (gl= 2;36)	
				F	p
<b>Giro do cíngulo Anterior Esquerdo</b>	Controles	3,44	0,62	0,32	0,73
	<b>TDM sem medicação</b>	3,64	0,99		
	TDM medicados	3,66	0,79		
<b>Giro do cíngulo Anterior Direito</b>	CONTROLES	3,24	1,01	0,81	0,45
	<b>TDM sem medicação</b>	3,10	1,09		
	TDM medicados	3,19	1,23		
<b>CPF DL esquerdo-Substância cinzenta</b>	CONTROLES	10,27	2,96	0,61	0,55
	<b>TDM sem medicação</b>	9,11	2,13		
	TDM medicados	10,94	2,39		
<b>CPF DL direito Substância cinzenta</b>	CONTROLES	9,74	2,61	0,67	0,52
	<b>TDM sem medicação</b>	8,87	1,86		
	TDM medicados	9,44	1,70		
<b>CPF DL esquerdo Substância branca</b>	CONTROLES	3,41	1,14	0,94	0,40
	<b>TDM sem medicação</b>	2,91	0,56		
	TDM medicados	3,38	0,91		
<b>CPF DL direito Substância branca</b>	CONTROLES	3,38	1,22	1,41	0,26
	<b>TDM sem medicação</b>	2,87	0,48		
	TDM medicados	2,92	0,72		
<b>Tálamo esquerdo</b>	CONTROLES	2,53	0,36	0,17	0,84
	<b>TDM sem medicação</b>	2,44	0,43		
	TDM medicados	2,53	0,30		
<b>Tálamo direito</b>	CONTROLES	2,34	0,38	0,27	0,76
	<b>TDM sem medicação</b>	2,23	0,30		
	TDM medicados	2,35	0,33		

continua



	Grupos	Média	Desvio Padrão	Estatística (gl= 2;36)	
				F	p
<b>Núcleo caudado esquerdo</b>	CONTROLES	1,99	0,22	0,37	0,69
	<b>TDM sem medicação</b>	2,08	0,28		
	TDM medicados	2,13	0,32		
<b>Núcleo caudado direito</b>	CONTROLES	2,04	0,32	0,32	0,73
	<b>TDM sem medicação</b>	2,10	0,35		
	TDM medicados	2,22	0,27		
<b>Putâmen esquerdo</b>	CONTROLES	2,56	0,34	1,32	0,28
	<b>TDM sem medicação</b>	2,62	0,49		
	TDM medicados	2,95	0,48		
<b>Putâmen direito</b>	CONTROLES	2,56	0,35	1,32	0,28
	<b>TDM sem medicação</b>	2,69	0,49		
	TDM medicados	2,94	0,49		
<b>Hipocampo esquerdo</b>	CONTROLES	1,99	0,18	2,59	<b>0,089</b>
	<b>TDM sem medicação</b>	1,84	0,16		
	TDM medicados	1,93	0,16		
<b>Hipocampo direito</b>	CONTROLES	2,04	0,26	1,34	0,28
	<b>TDM sem medicação</b>	1,98	0,21		
	TDM medicados	1,96	0,20		
<b>Amígdala esquerda</b>	CONTROLES	1,50	0,25	0,42	0,66
	<b>TDM sem medicação</b>	1,49	0,25		
	TDM medicados	1,43	0,21		
<b>Amígdala direita</b>	CONTROLES	1,66	0,28	0,65	0,53
	<b>TDM sem medicação</b>	1,57	0,22		
	TDM medicados	1,56	0,27		
<b>Cerebral total Substância cinzenta</b>	CONTROLES	697,13	72,94	2,06	0,14
	<b>TDM sem medicação</b>	678,69	67,61		
	TDM medicados	757,45	74,90		
<b>Cerebral total Substância branca</b>	CONTROLES	395,92	47,03	3,55	<b>0,039</b>
	<b>TDM sem medicação</b>	377,51	35,07		
	TDM medicados	403,60	28,36		

**B. Estudo volumétrico:** correlações entre idade e volumes de estruturas cerebrais em controles saudáveis (N= 24) e pacientes com TDM (n= 24)

	<b>Estatística</b>	<b>Pacientes com TDM</b>	<b>Controles saudáveis</b>
<b>Giro do cíngulo Anterior Esquerdo</b>	<b>r</b>	-0,303	0,294
	<b>p</b>	0,221	0,164
<b>Giro do cíngulo Anterior Direito</b>	<b>r</b>	-0,513	-0,299
	<b>p</b>	<b>0,030</b>	0,156
<b>CPF DL esquerdo Substância cinzenta</b>	<b>r</b>	-0,448	-0,439
	<b>p</b>	<b>0,055</b>	<b>0,032</b>
<b>CPF DL direito Substância cinzenta</b>	<b>r</b>	-0,137	-0,331
	<b>p</b>	0,577	0,115
<b>CPF DL esquerdo Substância branca</b>	<b>r</b>	-0,246	-0,236
	<b>p</b>	0,310	0,268
<b>CPF DL direito Substância branca</b>	<b>r</b>	0,193	-0,100
	<b>p</b>	0,429	0,642
<b>Tálamo esquerdo</b>	<b>r</b>	0,016	0,204
	<b>p</b>	0,948	0,339
<b>Tálamo direito</b>	<b>r</b>	0,044	-0,012
	<b>p</b>	0,858	0,955
<b>Núcleo caudado esquerdo</b>	<b>r</b>	-0,314	0,058
	<b>p</b>	0,191	0,786

continua

	Estatística	Pacientes com TDM	Controles saudáveis
Núcleo caudado direito	r	-0,360	-0,041
	p	0,130	0,851
Putâmen esquerdo	r	-0,462	-0,061
	p	<b>0,047</b>	0,777
Putâmen direito	r	-0,377	0,009
	p	0,111	0,966
Hipocampo esquerdo	r	-0,297	0,266
	p	0,217	0,210
Hipocampo direito	r	-0,109	0,156
	p	0,656	0,466
Amígdala esquerda	r	0,149	0,255
	p	0,542	0,230
Amígdala direita	r	0,041	0,215
	p	0,869	0,313
Cerebral total	r	-0,498	-0,082
	p	<b>0,030</b>	0,703
Cerebral total Substância cinzenta	r	-0,626	-0,199
	p	<b>0,004</b>	0,351
Cerebral total Substância branca	r	-0,361	0,061
	p	0,129	0,778

*Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in  
pediatric depressed patients*