

RENATA ÁVILA

**Correlação entre memória e volume de estruturas cerebrais
em idosos deprimidos: um estudo de morfometria baseada no voxel**

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado de Campos
Bottino

SÃO PAULO

2008

RENATA ÁVILA

**Correlação entre memória e volume de estruturas cerebrais
em idosos deprimidos: um estudo de morfometria baseada no voxel**

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Cássio Machado de Campos
Bottino

SÃO PAULO

2008

Ao Duncan, pelo constante

bom humor

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cássio Machado de Campos Bottino, que sempre me orientou com serenidade, buscando respostas para muitas de minhas questões, e cujas contribuições foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto, pelas valiosas sugestões.

A Duncan Thomas, por seu amor e incentivo.

Aos meus pais Laura e Edson Ávila, por tudo que me ensinaram.

Aos meus queridos irmãos Ana Paula, Fernanda e Edson Jr. e ao meu cunhado Rogério Viotti, pelo carinho em todas as horas.

Aos psiquiatras colaboradores Salma Ribeiz, Marco Antônio Moscoso, Jefferson Folquito e Carlos Molina, pelo dedicado trabalho.

A Fábio Duran e Luciana Cristina Santos, pelas incansáveis horas de trabalho para que este estudo pudesse ser realizado.

A Jony Arrais, pelas indispensáveis análises estatísticas.

À colaboradora e, principalmente, amiga Cristine Lacet, pelo seu empenho para que este trabalho fosse realizado.

Ao neuropsicólogo Pedro Zuccolo, que colaborou para que este trabalho fosse concluído.

A Diana Bezerra, por sua ajuda no decorrer deste estudo.

A Luciana Almeida e Alessandra R. Moraes, que me ajudaram a concretizar este projeto.

A Eliza Fukushima, pelo constante auxílio.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio financeiro.

E, por fim, aos pacientes e seus familiares, pela participação voluntária neste estudo.

SUMÁRIO

Lista de siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1	INTRODUÇÃO 1
2	REVISÃO DA LITERATURA..... 5
2.1	Depressão 6
2.1.1	Substratos neuroanatômicos e fisiopatologia da depressão..... 9
2.1.2	Idade de início do transtorno depressivo..... 11
2.2	Alterações cognitivas em idosos deprimidos 14
2.2.1	Alterações de memória em idosos deprimidos..... 23
2.2.2	Estudos de correlação entre estruturas cerebrais e desempenho em testes cognitivos 28
2.3	Estudos de imagem estrutural em idosos deprimidos 33
2.3.1	Estudos de volumetria do hipocampo em idosos deprimidos 34
2.4	Por que os pacientes deprimidos apresentam alterações cognitivas?..... 42
2.4.1	Depressão é um fator de risco e/ou pródromo para a doença de Alzheimer? 44
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO 47
4	OBJETIVOS..... 49
5	MÉTODOS..... 52
5.1	Casuística 53
5.2	Crítérios de exclusão 53
5.3	Seleção da amostra 54
5.4	Instrumentos e métodos de avaliação..... 55
5.4.1	Avaliação clínica, cognitiva e funcional 55
5.4.2	Avaliação neuropsicológica 57
5.5	Aquisição dos exames de ressonância magnética 62
5.6	Método de análise de ressonância magnética estrutural voxel-a-voxel 63
5.6.1	Processamento das imagens 63
5.6.2	Análise estatística..... 66
5.7	Procedimentos 68
5.8	Análise estatística dos dados clínicos e neuropsicológicos..... 68
5.9	Considerações éticas 69
6	RESULTADOS 70
6.1	Análise amostral..... 71
6.1.1	Caracterização da amostra estudada..... 71

6.1.2	Desempenho nos testes neuropsicológicos	76
6.1.3	Comparação dos volumes totais e de regiões de interesse	79
6.1.4	Correlação entre testes de memória, testes cognitivos e escalas para avaliar sintomas depressivos e atividades da vida diária, com regiões de interesse.....	80
7	DISCUSSÃO.....	88
8	CONCLUSÕES.....	101
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

LISTA DE SIGLAS

ANCOVA	análise de co-variância
B-ADL	“Bayer Activities of Daily Living Scale”
CA	comissura anterior
CAMCOG	“Cambridge Cognitive Examination”
CAMDEX	“The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly”
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise e Pesquisa
CCL	comprometimento cognitivo leve
CIRS	“Cumulative Illness Rating Scale”
DA	doença de Alzheimer
DIP	depressão de início precoce
DIT	depressão de início tardio
DRS	“Dementia Rating Scale”
DSM-IV	“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder – 4 th edition”
DV	demência vascular
EDM	episódio depressivo maior
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOME	“Fuld Object Memory Evaluation”
FSC	fluxo sanguíneo cerebral
GDS	“Geriatric Depression Scale”
HAM-D	Escala Hamilton de Depressão
HC	Hospital das Clínicas
HSB	hiperintensidade de substância branca
HSC	hiperintensidade de substância cinzenta
InCor	Instituto do Coração
LTM	lobo temporal medial

MADRS	Escala Montgomery-Asberg de Depressão
MATTIS	“Mattis Dementia Rating Scale”
MEEM	Mini-exame do Estado Mental
MNI	“Montreal Neurological Institute”
PET	“Positron Emission Tomography”
PROTER	Projeto Terceira Idade
QI	quociente intelectual
QdV	qualidade de vida
RM	ressonância magnética
ROI	região de interesse
SPECT	“Single Photon Emission Computed Tomography”
SPM	“Statistical Parametric Mapping”
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences”
TC	tomografia computadorizada
TDM	transtorno depressivo maior
TMTA	“Trail Making Test” – parte A
TMTB	“Trail Making Test” – parte B
VBM	Morfometria Baseada no Voxel (“Voxel-Based Morphometry”)
WAIS-R	“Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised”
WASI	“Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence”
WCST	“Wisconsin Card Sorting Test”
WMS-R	“Wechsler Memory Scale-Revised”

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de memória verbal imediata (Memória Lógica I) e volume de substância cinzenta em idosos com transtornos depressivos 82
- Figura 2 Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de memória visual imediata (Reprodução Visual I) e volume de substância cinzenta em idosos com transtornos depressivos ... 83
- Figura 3 Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de aprendizagem visuo-verbal (FOME–evocação tardia) e volume de substância cinzenta em idosos com transtornos depressivos ... 84
- Figura 4 Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste MEEM e volume de substância cinzenta em idosos sem transtornos depressivos 86
- Figura 5 Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de aprendizagem visuo-verbal (FOME) e volume de substância cinzenta em idosos sem transtornos depressivos..... 87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Alterações cognitivas em idosos deprimidos	20
Tabela 2 Estudos de volumetria em pacientes deprimidos	39
Tabela 3 Características sociodemográficas da população estudada	73
Tabela 4 Características clínicas da população estudada.....	75
Tabela 5 Itens da escala de co-morbididades CIRS	76
Tabela 6 Desempenho da amostra estudada em testes que avaliam memória	77
Tabela 7 Desempenho da amostra estudada em testes que avaliam funções Executivas	78
Tabela 8 Desempenho da amostra estudada em testes que avaliam velocidade de processamento	79
Tabela 9 Correlação entre volume do hipocampo e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos com transtornos depressivos.....	81
Tabela 10 Correlação entre volume do giro para-hipocampal e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos com transtornos depressivos.....	81
Tabela 11 Correlação entre volume do hipocampo e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos sem transtornos depressivos	85
Tabela 12 Correlação entre volume do giro para-hipocampal e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos sem transtornos depressivos.....	85

RESUMO

Ávila R. *Correlação entre memória e volume de estruturas cerebrais em idosos deprimidos: um estudo de morfometria baseada no voxel* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 127 p.

Déficits cognitivos e alterações cerebrais estruturais são comumente encontrados em idosos deprimidos. Este estudo teve como objetivos comparar o volume de regiões de interesse, hipocampo e giro para-hipocampal, de idosos com transtornos depressivos e sem transtornos depressivos utilizando a técnica de morfometria baseada no voxel, investigando se há correlação entre o volume dessas regiões e os escores dos testes cognitivos. Neste estudo, as diferenças clínicas, demográficas e de volume de substância cerebral total foram avaliadas por meio de exames de ressonância magnética estrutural em 48 idosos com transtornos depressivos e 31 controles. Os dados contínuos dos grupos de indivíduos foram comparados pelo teste *t* de Student ou pelo teste de Mann-Whitney, e a análise das frequências de categorias foi feita utilizando-se o teste exato de Fisher ou o teste do qui quadrado com correção de continuidade. A comparação dos escores nos testes cognitivos dos dois grupos foi feita por meio da análise de covariância, pois os grupos eram diferentes quanto à escolaridade. A correlação entre o volume de cada estrutura e os escores nos testes cognitivos, para cada grupo estudado, foi feita utilizando-se o programa “Statistical Parametric Mapping” e o coeficiente de correlação de Pearson. Pacientes e controles eram similares quanto ao volume cerebral total e quanto às regiões de interesse, mas os pacientes apresentaram desempenho inferior em testes de avaliação da memória, das funções executivas e da velocidade de processamento. No grupo de idosos com transtornos depressivos, foi verificada correlação entre teste de memória episódica verbal e volume do hipocampo esquerdo ($p = 0,023$) e giro para-hipocampal direito ($p = 0,044$) e esquerdo ($p = 0,007$). Nesse grupo, também foi verificada correlação entre giro para-hipocampal esquerdo, teste de memória episódica visual ($p = 0,039$) e evocação tardia em teste de aprendizagem visuo-verbal ($p = 0,040$). No grupo de idosos sem transtornos depressivos, foi observada correlação entre desempenho no teste Mini-exame do Estado Mental e hipocampo direito ($p = 0,010$), e total de evocação em teste de aprendizagem visuo-verbal e giro para-hipocampal direito ($p = 0,10$) e esquerdo ($p = 0,015$). Este estudo contou com algumas limitações, como: grupos heterogêneos quanto à escolaridade; pacientes deprimidos, em sua maioria, com sintomas leves e moderados; falta de dados referentes ao tempo total de doença dos pacientes com história de episódios depressivos prévios ou quadros de depressão crônica; e o fato de a maioria dos idosos do grupo controle já ter participado de grupos para a terceira idade. Os resultados corroboraram que idosos deprimidos apresentam alterações de memória, e que essas alterações se correlacionam com alterações estruturais, dado que pode auxiliar a compreensão da fisiopatologia da depressão em idosos.

Descritores: depressão, memória, hipocampo, giro para-hipocampal, imagem por ressonância magnética, idoso.

SUMMARY

Ávila R. Correlation between memory and volume of brain structures in depressed elderly: a study using voxel-based morphometry [thesis]. São Paulo: “Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 127 p.

Cognitive deficits and structural brain alterations are usually found in depressed elderly. The objective of this study was to compare the volume of the regions of interest, hippocampus and parahippocampal gyrus, of elderly with and without depressive disorders using the voxel-based morphometry technique, investigating whether there is a correlation between the volume of these regions and the scores on these cognitive tests. In this study, the clinical and demographic differences, as well as the difference in the volume of the total brain matter were assessed using structural magnetic resonance imaging in 48 elderly people with depressive disorders and 31 controls. The continuous data of the groups of subjects were compared using the Student's t test or the Mann-Whitney test; and the analysis of category frequency was performed using the Fisher's Exact Test or the Chi-square test with Continuity Correction. The comparison of the scores on the cognitive tests of both groups was carried out using the Analysis of Covariance, since the groups were different in terms of level of education. The correlation between the volume of each structure and the scores on the cognitive tests for each group studied was made using the Statistical Parametric Mapping program and Pearson's Correlation Coefficient. Patients and controls were similar regarding the total brain volume and also with respect to the regions of interest; however, the patients presented lower performance on the tests that assessed memory, executive functions and processing speed. In the group of elderly subjects with depressive disorder, there was a correlation between the verbal episodic memory test and the volume of the left hippocampus ($p = 0.023$); right ($p = 0.044$) and left ($p = 0.007$) parahippocampal gyrus. In this group, there was also a correlation between the left parahippocampal gyrus, the visual episodic memory ($p = 0.039$) and the delayed naming in the visual-verbal learning test ($p = 0.040$). In the group of elderly without depressive disorders, there was a correlation between the performance on the Mini Mental State Examination and the right hippocampus ($p = 0.010$), and the total naming on the visual-verbal learning test and the right ($p = 0.10$) and left ($p = 0.015$) parahippocampal gyrus. This study had some limitations such as groups with different levels of education, most depressed patients had mild to moderate symptoms, lack of data regarding the total length of the disease in patients with previous history of depressive episodes or chronic depression, and most elderly of the control group had participated in elderly support groups. The results demonstrate that the elderly with depressive disorders have memory deficits and that these deficits are correlated to structural brain alterations. Such finding might help to understand the pathophysiology of depression in the elderly.

Descriptors: depression, memory, hippocampus, parahippocampal gyrus, magnetic resonance imaging, aged.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Paralelamente ao crescimento do contingente de idosos na população brasileira ocorre o aumento da incidência e da prevalência de doenças associadas ao envelhecimento, dentre as quais os transtornos mentais. Dessa forma, os transtornos depressivos tendem a aumentar significativamente em todo o mundo ao longo das próximas décadas. Isso gera, nos sistemas de saúde e nos serviços sociais, maior demanda de profissionais com qualificação para o atendimento dessa parcela da população, resultando no aumento do número de pesquisas aplicadas ao campo da neuropsiquiatria geriátrica em todo o mundo.

Os transtornos depressivos, que constituem a doença psiquiátrica mais comum em idosos, com prevalência entre 3% e 15%, muitas vezes não são adequadamente diagnosticados e tratados, o que acarreta queda da qualidade de vida (QdV) e aumento da sobrecarga econômica com os cuidados diretos e indiretos aos pacientes. Parte da dificuldade se deve ao fato de a depressão em idosos ser uma síndrome heterogênea quanto à etiologia e também quanto à resposta ao tratamento.

Além do sofrimento emocional, a depressão causa déficits cognitivos e aumenta tanto o risco de doenças neurodegenerativas como a demanda de

atendimento médico. Por essa razão, os transtornos depressivos constituem um dos principais problemas de saúde pública na terceira idade.

Déficits cognitivos associados a depressão geriátrica leve ou grave são uma questão relevante, pois têm impacto direto nas habilidades funcionais dos pacientes (Kiosses et al., 2000) e na resposta ao tratamento (Kalayam e Alexopoulos, 1999), com indícios de que constituam risco aumentado para doença de Alzheimer (DA) (Jean et al., 2005). Déficits de funções executivas (Elderkin-Thompson et al., 2004, 2006; Baudic et al., 2004), memória episódica (Airaksinen et al., 2004; Baudic et al., 2004; Elderkin-Thompson et al., 2006) e velocidade de processamento (Christensen et al., 1997; Sheline et al., 2006) são as alterações cognitivas mais frequentes. No entanto, a memória é sempre a queixa mais frequente dos pacientes, e é considerada a principal responsável por piora do desempenho de atividades diárias. Além disso, as dificuldades de memória muitas vezes permanecem após a remissão da depressão e após a melhora do desempenho em testes que avaliam velocidade de processamento e funções executivas (Butters et al., 2000).

As evidências de que pacientes deprimidos apresentam alterações estruturais têm crescido significativamente. Vários estudos indicam atrofia cerebral generalizada e localizada, como atrofia do córtex pré-frontal, giro do cíngulo, núcleo caudado, cerebelo e hipocampo (Schweitzer et al., 2001; Taki et al., 2005). Em geral essa atrofia está relacionada a déficits cognitivos, resposta pobre ao tratamento, e aumento da recorrência da doença.

O hipocampo é uma das áreas do cérebro de pacientes deprimidos que mais têm sido investigadas em estudos com métodos tanto de neuroimagem como de neuropsicologia. Desde 1993, o hipocampo tem sido estudado em exames de

ressonância magnética (RM). Alguns estudos de volumetria encontraram atrofia significativa dessa região (Lloyd et al., 2004; O'Brien et al., 2004; Janssen et al., 2007), enquanto outros não (Posener et al., 2003; Sheline, 2003; Taki et al., 2005). Esse interesse decorre, em parte, da relação do hipocampo com memória e aprendizagem (Fanselow, 2000; King et al., 2004; Hartley et al., 2007), alterações comumente observadas em pacientes deprimidos.

Para melhor compreensão das síndromes depressivas em idosos, pesquisas têm se voltado não só para a verificação de alterações estruturais no cérebro desses pacientes e de alterações cognitivas observadas em testes neuropsicológicos, como também para a correlação de ambas em pacientes deprimidos (Kramer-Ginsberg et al., 1999; Almeida et al., 2003). A investigação da correlação entre memória e volume de regiões hipocampais pode auxiliar no diagnóstico diferencial, na compreensão da fisiopatologia da síndrome depressiva em idosos, e na identificação de fatores associados ao curso e ao prognóstico da doença. Esses dados são relevantes também para o desenvolvimento de tratamentos mais adequados, que, no futuro, poderão incluir intervenções farmacológicas e não-farmacológicas, como treinos cognitivos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Depressão

O transtorno depressivo maior (TDM) é caracterizado pela presença de um único episódio depressivo maior (EDM) ou por episódios recorrentes de depressão maior. Este segundo tipo é o mais comum. Segundo o “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder – 4th edition” (DSM-IV) (1994), o paciente precisa apresentar pelo menos duas semanas de humor depressivo ou perda de interesse, acompanhado de pelo menos quatro sintomas adicionais de depressão, incluindo: alteração de apetite ou peso, sono e atividade psicomotora; falta de energia; sentimento de desvalia ou culpa; dificuldade para pensar, concentrar-se ou tomar decisões; e pensamentos recorrentes sobre morte ou ideação suicida, planos ou tentativas de suicídio. A presença dos sintomas deve ser recente ou então haver piora evidente em comparação ao estado pré-episódio depressivo.

O TDM é o segundo transtorno psiquiátrico mais prevalente, ocorrendo em cerca de 15% da população geral ao longo da vida. Episódios individuais e depressão persistente são condições duas vezes mais comuns em mulheres que em homens (Lafer et al., 2006).

O TDM é distinto do transtorno distímico pela sua gravidade, cronicidade e persistência. Esse transtorno se caracteriza por sintomas depressivos crônicos e menos graves, que não satisfazem os critérios para um EDM, mas devem estar presentes na maior parte dos dias por um período mínimo de dois anos.

Com relação aos modelos etiológicos para os transtornos do humor, é levada em conta a possível influência tanto de suscetibilidade hereditária como de fatores de risco ambientais, que englobam fatores recentes e remotos (Lafer et al., 2006).

Os fatores de risco psicossociais não devem ser esquecidos quando se trabalha com idosos, sendo um deles a necessidade de constantes ajustes adaptativos a situações como dor, fadiga, dietas, novos relacionamentos, limitações e incapacidades (Blay, 2000). Assim, essa população também está mais propensa a depressão decorrente de redução de perspectivas sociais, declínio da saúde, perdas freqüentes, alterações biológicas, vasculares, estruturais e funcionais, além de disfunção neuroendócrina e neuroquímica que ocorrem no cérebro durante o envelhecimento (Forlenza, 2000). O desenvolvimento da depressão nos idosos, portanto, tem caráter fundamentalmente multifatorial (Bottino, 2003).

A depressão é talvez a causa mais freqüente de sofrimento emocional e de piora da QdV nos idosos (Blazer et al., 1991). Assim, a QdV deve ser um dos objetivos fundamentais quando se trabalha com pacientes deprimidos, que sofrem por dor psíquica, desconforto somático, queda da capacidade de executar determinadas tarefas diárias, perda do autocontrole, percepção de falta de incentivo para viver, frustração de gratificações, e exposição a estresse de forma continuada.

Em artigo de revisão sobre a prevalência de depressão em idosos, a taxa de TDM variou de 0,9% a 9,4% entre os indivíduos vivendo na comunidade, de 14% a

42% em idosos institucionalizados, e de 1% a 16% em idosos em ambas as condições. A prevalência de sintomas depressivos clinicamente relevantes variou de 7,2% a 49 % nesses mesmos ambientes (Djernes, 2006).

Estudo de prevalência realizado somente em casas de repouso observou taxa de 8,1% para TDM, de 14,1% para depressão menor, e de 24% para pacientes com sintomas depressivos subclínicos. Esses dados mais uma vez apontam para a alta prevalência de depressão em idosos, principalmente aqueles que vivem em alguma instituição, e também sugerem que, nessa população, os quadros de depressão menor e as síndromes depressivas são especialmente relevantes, em oposição à menor frequência de depressões graves observadas em outras faixas etárias (Jongenelis et al., 2004).

Dentre os fatores de risco observados em estudos com idosos deprimidos, estão: sexo feminino (Lobo et al., 1995; Beekman et al., 1999; Djernes, 2006), nível socioeconômico mais baixo (Beekman et al., 1999), piora da condição socioeconômica (Lorant et al., 2007), doença somática, déficits cognitivos e funcionais (Jongenelis et al., 2004; Djernes, 2006), falta ou perda de contatos sociais (Jongenelis et al., 2004; Djernes, 2006), cuidado inadequado percebido, eventos negativos na vida (Jongenelis et al., 2004), e história de depressão (Djernes, 2006).

Em projeto epidemiológico realizado pelo Projeto Terceira Idade (PROTER), com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), foram avaliados em seus domicílios 1.563 sujeitos idosos residentes na cidade de São Paulo, e a taxa de prevalência de transtornos depressivos foi de 4,2% (Bottino et al., 2007).

Os sintomas depressivos em idosos podem, muitas vezes, ser minimizados por causa de outros problemas de saúde e/ou por não ser identificado pelo próprio paciente ou por seu familiar ou ainda porque idosos talvez narrem seus sintomas depressivos de forma distinta dos mais jovens (Snowdon, 2001). Dessa forma, a depressão se torna crônica e seu tratamento fica cada vez mais difícil, já que o sucesso do tratamento está ligado ao diagnóstico adequado e a fatores subjacentes que podem estar associados à doença.

2.1.1 Substratos neuroanatômicos e fisiopatologia da depressão

Nos últimos anos, vem ocorrendo avanço considerável no que se refere ao conhecimento das bases neurais do comportamento afetivo, em grande parte decorrente de estudos de neuroimagem funcional realizados com sujeitos saudáveis. Atualmente, as formulações teóricas sobre as possíveis estruturas envolvidas na fisiopatologia da depressão classificam os elementos da seguinte maneira: identificação de emoções específicas, expressão do estado afetivo e modulação da resposta afetiva para que esta seja adequada (Strakowski et al., 2005; Lafer et al., 2006).

Mais especificamente, as seguintes áreas cerebrais estão envolvidas com as emoções: o córtex pré-frontal, responsável tanto pela direção do comportamento como pela geração de estratégia de conduta (Fossati et al., 2002); o hipocampo, associado à memória episódica e à conversão da memória de curto prazo em longo prazo; e a amígdala, responsável pela memória ligada às emoções positivas e negativas (Fortin et al., 2002; McClure et al., 2003). O giro do cíngulo anterior é responsável por integração das emoções, controle motor e motivação, e sua porção

mais ventral é ligada à emergência de sentimentos de tristeza e irritabilidade (Noga et al., 1995). O tálamo integra os estímulos sensoriais e motores, transmitindo informações para o córtex cerebral dos centros subcorticais e fazendo o caminho inverso, além de projeções para o estriado e amígdalas.

Esses dados permitiram a construção de novos modelos neuroanatômicos para o processamento emocional, levando em conta os sistemas neurais ventral e dorsal. O sistema ventral é formado por circuitos que envolvem amígdala, ínsula, corpo estriado ventral, regiões ventrais do cíngulo anterior e córtex órbito-frontal, estruturas envolvidas com as etapas de identificação do significado emocional dos estímulos e da produção de respostas afetivas. O sistema dorsal, formado por hipocampo, regiões dorsais do cíngulo anterior e córtex pré-frontal, está envolvido na modulação das respostas afetivas e comportamentais. Esses dois sistemas precisam estar funcionando de maneira equilibrada para permitir a modulação mútua, que vai gerar comportamentos e emoções complexas. Os estímulos de áreas sensoriais primárias e de associação são recebidos pelo sistema ventral, enquanto o sistema dorsal está mais ligado a mecanismos cognitivos. Como extensos circuitos ligam essas áreas entre si, os transtornos do humor poderiam se originar da disfunção de diferentes partes desse circuito (Phillips et al., 2003; Kapczinski et al., 2004; Lafer et al., 2006).

Modelos iniciais relacionam a fisiopatologia da depressão a alterações do sistema monoaminérgico e déficits de noradrenalina e de serotonina. Posteriormente surgiram hipóteses segundo as quais uma disfunção primária na transmissão serotoninérgica teria papel fundamental nos transtornos do humor, elevando o nível

de catecolaminas (noradrenalina e dopamina) na mania e diminuindo esse nível na depressão. Mas ainda há dúvidas sobre essas hipóteses (Lafer et al., 2006).

Sobre os neurotransmissores não-monoaminérgicos, há propostas de que os sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos possam também ter participação na fisiopatologia dos transtornos de humor. Dados clínicos indicam decréscimo da função GABAérgica, e que agonistas do neurotransmissor GABA possuem propriedades antidepressivas e antimaníacas. Já a participação do sistema glutamatérgico tem sido constatada por meio da ação dos estabilizadores de humor sobre a neurotransmissão (Lafer et al., 2006).

2.1.2. Idade de início do transtorno depressivo

É importante caracterizar a idade de início da depressão, porque há evidências de que existem diferenças clínicas e biológicas entre a depressão de início precoce (DIP) e a depressão de início tardio (DIT), assim como de que existe relação importante entre depressão de início tardio, déficits cognitivos mais intensos e demência (Alexopoulos et al., 1993b; Schweitzer et al., 2002). A DIT está associada a anormalidades estruturais e funcionais do cérebro, e esses pacientes também apresentam mais comumente lesões vasculares, preenchendo com maior frequência os critérios para depressão vascular (Blazer, 2003).

Segundo Alexopoulos et al. (1997a), a depressão é considerada de início tardio quando os sintomas aparecem pela primeira vez após os 60 anos de idade. No entanto, há que se ter em mente as limitações e dificuldades em definir a depressão pela idade do surgimento dos primeiros sintomas, pois não é tarefa fácil e muitas

vezes os dados relatados pelo paciente e familiar podem não ser totalmente confiáveis.

Assim como na DIP, não há uma teoria única que possa explicar a etiologia da DIT. Algumas evidências são a existência de alterações estruturais, vasculares, neuroendócrinas e bioquímicas, sendo esta menos influenciada pela predisposição genética (Hopkinson, 1964; Baldwin, 1990).

Alguns estudos têm avaliado as diferenças estruturais ou cognitivas entre esses dois grupos de pacientes, para saber quais são as principais características de cada um. Em estudo realizado por Rapp et al. (2005), foram avaliados 40 pacientes com depressão maior (19 DIT e 21 DIP), e 76 pacientes sem depressão (37 com história de depressão maior e 39 sem). Os idosos com DIT apresentaram déficits de atenção e função executiva, além de anedonia e co-morbidades cardiovasculares e provável disfunção de lobo frontal. Por outro lado, os pacientes com DIP apresentaram déficits de memória episódica e provável disfunção de lobo temporal. Revisão realizada por Blazer (2003) também confirmou mais alterações de funções executivas na DIT, além de queda da velocidade de processamento. Essas alterações parecem ter associação com alterações mais significativas de substância branca observadas nesse grupo (Lesser et al., 1996).

Parece haver um consenso sobre as alterações de funções executivas mais importantes em DIT, apesar de variação em outras funções, pois Salloway et al. (1996), além de confirmar essas alterações, também observaram alterações de memória mais significativas nesse grupo. No entanto, alguns testes que avaliaram atenção e resolução de problemas não apresentaram diferenças, assim como o escore do Miniexame do Estado Mental (MEEM), provavelmente porque as dificuldades

observadas não são graves a ponto de ter impacto em instrumentos usados para rastreio. O grupo de DIP apresentou mais sintomas depressivos, apesar de menos alterações cognitivas.

Alexopoulos et al. (2002) verificaram aumento do tamanho dos ventrículos nos pacientes com DIT quando comparados aos pacientes com DIP. Essa alteração era semelhante à observada em pacientes com DA. Rabins et al. (1991), avaliando idosos com DIT, já haviam concluído que esse tipo de depressão talvez seja a primeira manifestação de degeneração cortical.

Jenkins et al. (1998) encontraram, em idosos com DIT, associação entre hiperintensidades subcorticais graves e queda do desempenho em testes de memória verbal. Foi observada redução do uso de estratégia de codificação semântica, redução da aprendizagem e aumento da discrepância entre evocação livre e reconhecimento. Essa queda do desempenho em testes de memória foi menor em pacientes com depressão e hiperintensidades subcorticais moderadas. Dessa forma, esses pacientes representam um subgrupo com maior envolvimento subcortical, que apresentam maior declínio cognitivo e funcional associado. Foi observado que esses pacientes também apresentam pior desempenho em atividades básicas e instrumentais da vida diária (Cahn et al., 1996).

Entretanto, é importante investigar a causa dessas alterações subcorticais em deprimidos. Em outro estudo que avaliou DIT e alterações subcorticais em pacientes sem risco cardiovascular, verificou-se que essa população não apresenta mais hipersinais que idosos normais. Esses dados sugerem que a depressão por si só não explicaria a presença de hipersinais subcorticais em pacientes com DIT (Novaretti et al., 2001).

Parece não haver ainda um consenso na literatura sobre a influência da idade de início da depressão e a cognição, porque enquanto alguns estudos relatam déficits cognitivos mais graves em idosos com DIT, principalmente de funções executivas e memória (Steingart e Hermann, 1991; Salloway et al., 1996; van Reekum et al., 1999; Blazer, 2003), outros não observaram diferenças (Greenwald e Kramer-Ginsberg, 1988; Brodaty et al., 2001).

2.2 Alterações cognitivas em idosos deprimidos

Com o envelhecimento, freqüentemente ocorrem algumas alterações em diferentes áreas da cognição. Pessoas com mais de 60 anos de idade geralmente se queixam de dificuldades com a memória e com outras habilidades cognitivas, especialmente quando comparam seu desempenho atual com o do passado. Considerando que os quadros depressivos e as doenças cerebrais degenerativas afetam a cognição, essas queixas merecem atenção.

A depressão está claramente associada a déficits cognitivos e funcionais (Blazer et al., 1991), mesmo quando os sintomas são moderados (Gallo et al., 1999), os quais geralmente estão presentes durante o episódio depressivo e após sua remissão (Alexopoulos et al., 1993a; Butters et al., 2000). Esse dado é de extrema importância não só pelo possível comprometimento da independência desses pacientes, mas também porque essas alterações podem limitar a resposta positiva ao tratamento farmacológico (Kalayam e Alexopoulos, 1999).

Pacientes com TDM apresentam várias habilidades cognitivas comprometidas, que não se restringem a memória, memória episódica verbal e não-verbal (Bäckman e Forsell, 1994; Elderkin-Thompson et al., 2003; Butters et al.,

2004), e memória de trabalho (Nebes et al., 2000). Esses pacientes também apresentam comprometimento de amplitude atencional e velocidade de processamento de informações (Christensen et al., 1997), funções executivas em tarefas envolvendo planejamento, atenção dividida, controle inibitório e fluência verbal (Emery e Breslau, 1989; Alexopoulos et al., 1997a; Swainson et al., 2001; Elderkin-Thompson et al., 2003; Butters et al., 2004), função visuo-espacial (Butters et al., 2004), psicomotricidade, aprendizagem, e compreensão de leitura (Emery e Breslau, 1989; Elderkin-Thompson et al., 2003).

Outra característica do funcionamento cognitivo dos idosos deprimidos é que os pacientes parecem apresentar mais dificuldade em tarefas complexas que demandam envolvimento do córtex pré-frontal, como planejamento, uso de estratégia, atenção e intenção, enquanto os processos mais automáticos parecem estar preservados (Emery e Breslau, 1989; Elderkin-Thompson et al., 2003).

Estudo interessante publicado por Sheline et al. (2006) investigou o desempenho de 155 idosos deprimidos em uma bateria neuropsicológica englobando os seguintes domínios: memória episódica, linguagem, memória de trabalho, função executiva e velocidade de processamento. Os resultados indicaram haver contribuição significativa e independente de idade, gravidade da depressão, escolaridade, raça e risco vascular em um ou mais domínios cognitivos, e todas essas variáveis influenciaram as tarefas que envolviam velocidade de processamento. Além disso, alteração da velocidade de processamento influenciou o desempenho de todas as outras funções cognitivas, seguida por alterações de funções executivas. Os autores concluíram que a queda da velocidade de processamento seria a alteração primária em quadros de depressão em idosos.

O correlato biológico da queda da velocidade de processamento é importante para a compreensão da fisiopatologia da depressão em idosos. Tanto as funções executivas como a velocidade de processamento talvez estejam relacionadas à desconexão do circuito fronto-estriatal vista em deprimidos. No entanto, falta compreender melhor a relação entre déficits cognitivos e mudanças estruturais no cérebro de idosos deprimidos.

Butters et al. (2004), comparando o desempenho de idosos deprimidos com idosos sem depressão em vários domínios cognitivos, encontraram diferenças significativas entre os dois grupos em testes que avaliam funções executivas, memória episódica, linguagem e função visuo-espacial. Os autores observaram que esses domínios eram mediados pela velocidade de processamento, corroborando outros estudos realizados anteriormente, como o de Sheline et al. (2006), descrito acima. Além disso, Butters et al. (2004) sugeriram que as funções executivas operam no “input” de outras tarefas cognitivas como memória, linguagem, percepção ou processamento de material heteromodal, questão já apontada por outros autores (Degl’Innocenti et al., 1998; Nebes et al., 2000; Salthouse, 2000; Elderkin-Thompson et al., 2004, 2006). Beats et al. (1996) também verificaram déficits cognitivos mais acentuados em idosos gravemente deprimidos, principalmente em provas de atenção dividida, velocidade psicomotora, memória episódica e planejamento.

Outra característica do funcionamento cognitivo de pacientes deprimidos é que o grau de comprometimento parece acompanhar a gravidade dos sintomas. Baudic et al. (2004) observaram pior desempenho executivo em pacientes com sintomas depressivos mais graves, e também encontraram correlação positiva entre o

teste de memória lógica e os testes que avaliam funções executivas, sugerindo influência da queda de função executiva no funcionamento da memória.

Estudo de coorte foi feito com 4.392 idosos residentes em Chicago, Estados Unidos, que completaram duas ou três entrevistas estruturadas com intervalo de três anos, sendo acompanhados, em média, por 5,3 anos. Para cada sintoma depressivo, o grau de declínio cognitivo aumentava em média 5%. Não foi verificada associação com idade, sexo ou escolaridade. Os autores destacaram que a associação entre essas duas condições ainda não está bem esclarecida (Wilson et al., 2005).

Vinkers et al. (2004) examinaram, em estudo prospectivo, a relação temporal entre depressão e déficits cognitivos, avaliando 500 idosos durante um período de quatro anos. Observou-se associação entre aumento anual dos sintomas depressivos e déficits de atenção, memória imediata e memória tardia na avaliação basal. Em contraste, sintomas depressivos na avaliação basal não estavam relacionados ao declínio cognitivo nas futuras avaliações. Dessa forma, a presença de sintomas depressivos em idosos não significaria que existe risco aumentado de declínio cognitivo, e sim que o agravamento da depressão causa piora cognitiva.

Em estudo retrospectivo com 821 sujeitos (padres e freiras), foram feitas avaliações anuais, durante um período de sete anos, que incluíam avaliação cognitiva global e específica e critérios para o diagnóstico de DA. Os resultados indicaram que o número de sintomas depressivos tinha relação tanto com risco para DA (em sete anos, 108 pacientes desenvolveram DA) como para declínio cognitivo. Para cada sintoma depressivo o risco para DA aumentava 19%, e o declínio anual na cognição global foi de 24%. Os autores concluíram que os sintomas depressivos em idosos podem estar associados a maior incidência de DA (Wilson et al., 2002).

Considerando que a depressão menor estaria em um contínuo com a depressão maior, é possível que os déficits cognitivos também tenham o mesmo comportamento. Isso foi verificado em estudo no qual se comparou o desempenho de idosos com diagnóstico de depressão maior ($n = 26$) e idosos com sintomas depressivos ($n = 38$), concluindo que o desempenho cognitivo diminui quando a gravidade da depressão aumenta (Elderkin-Thompson et al., 2003). As funções cognitivas que apresentaram maiores déficits e permitiram separar os dois grupos de pacientes foram memória episódica verbal e atenção. Esse resultado é compatível com alterações observadas em estudos neuroanatômicos, nos quais se verificou que o volume do lobo pré-frontal de pacientes com depressão menor seria intermediário entre controles e pacientes com depressão maior. O lobo temporal também apresentou diferença entre os grupos, mas esta não foi significativa, sugerindo que nos quadros depressivos o lobo frontal apresenta maior comprometimento (Kumar et al., 1993).

Além do grau de comprometimento cognitivo, os tipos de déficits também parecem ser distintos de acordo com a gravidade dos sintomas depressivos, segundo o que foi observado por Airksinen et al. (2004). Ao comparar o desempenho de pacientes com TDM, depressão associada à ansiedade, distímia e depressão menor, os dois primeiros grupos apresentaram significativos déficits de memória, os distímicos apresentaram déficits de flexibilidade mental, enquanto os com depressão menor não apresentaram alteração significativa. Nenhum grupo apresentou alteração de fluência verbal. O estudo concluiu que déficits de memória e flexibilidade mental estão associados à depressão, variando de acordo com a gravidade dos sintomas. A

apatia também pode ter influência no desempenho cognitivo, principalmente em testes de funções executivas (Feil et al., 2003).

Todos os estudos relatados corroboraram a hipótese de que quanto mais grave a depressão maior o comprometimento cognitivo, funcional e estrutural dos pacientes. O agravamento das dificuldades executivas, como iniciativa, planejamento, flexibilidade mental, talvez seja a grande responsável pela piora de outras funções, principalmente memória visual seguida da verbal. O único estudo que não observou correlação entre gravidade de sintomas depressivos e cognição foi o de Lampe et al. (2004), no qual também não foi observada influência de episódios recorrentes no agravamento dos déficits cognitivos. Entretanto, a amostra desse estudo era restrita a 23 deprimidos e 60 controles e não incluía deprimidos com TDM e transtorno depressivo menor.

A Tabela 1 apresenta, de forma resumida, os principais estudos revisados.

Tabela 1 - Alterações cognitivas em idosos deprimidos

Autor	Amostra	Objetivo/Método	Resultado/Conclusão
Elderkin-Thompson et al., 2007	63 idosos depressão maior 32 idosos depressão menor 71 idosos saudáveis	Avaliar função executiva, evocação verbal a curto e longo prazos	Deprimidos apresentaram ↓ memória verbal e função executiva. Déficits de memória verbal talvez sejam secundários a déficits de função executiva na fase de aprendizagem.
Sheline et al. 2006	115 idosos TDM	Analisar a influência da depressão na cognição e verificar se os déficits em diferentes domínios são independentes. Bateria neuropsicológica (memória episódica, linguagem, memória trabalho, funções executivas e velocidade de processamento).	Idade, gravidade da depressão, escolaridade, raça e risco vascular contribuíram significativamente em 1 ou + funções cognitivas. Todas as 5 contribuíram independentemente para velocidade de processamento. Idade de início da depressão não mostrou influência. Alteração na velocidade de processamento mostrou ser a alteração + significativa na depressão em idosos, a de mais influência, e prediz ↓ outras funções cognitivas.
Elderkin-Thompson et al., 2006	63 idosos TDM, 32 depressão menor, 71 controles	Verificar se as funções executivas mediam a aprendizagem e o resgate verbal em virtude de alteração do circuito fronto-estriatal. Bateria neuropsicológica (aprendizagem verbal, funções executivas verbais e não-verbais), escala de gravidade de depressão, morbidades e ansiedade.	Função executiva verbal e não-verbal é um mediador da aprendizagem verbal em idosos deprimidos. Concluíram: ↓ memória verbal em idosos deprimidos talvez seja resultado de ↓ primário de função executiva durante a fase de aprendizagem do teste de resgate verbal. O que confirma a hipótese de que a função executiva opera no “input” de todas as outras tarefas cognitivas ou no processamento de material heteromodal.
Wilson et al., 2005	4.392 idosos da comunidade de Chicago, que fizeram duas a três avaliações em 5,3 anos	Correlacionar 10 itens da escala de sintomas depressivos com bateria neuropsicológica composta por 4 testes (memória episódica imediata, tardia, velocidade psicomotora, MEEM). Derivar uma medida de cognição global para verificar a influência dos sintomas depressivos.	Para cada sintoma depressivo, o grau de ↓ cognitivo ↑ uma média de 5%. A associação não foi modificada quando controlada para idade, gênero, raça ou escolaridade. Resultados sugerem: sintomas depressivos predizem ↓ cognitivo em idosos.
Vinkers et al., 2004	500 idosos com 85 anos no início da pesquisa. 83% sem ↓ cognitivos graves no “baseline” (MEEM ≥ 19). Foram reavaliados anualmente por 5 anos	Relacionar a duração da depressão com sintomas cognitivos. Avaliar os sintomas depressivos com a GDS e a cognição com MEEM, testes de atenção, velocidade de processamento e evocação imediata e tardia de palavras.	Correlação: sintomas depressivos e ↓ cognitivos em idosos. Durante seguimento da pesquisa, ↑ anual gradual dos sintomas depressivos foi associado ↓ atenção, evocação imediata e tardia do “baseline”. Sintomas depressivos no “baseline” não demonstraram relação com ↓ cognitiva no “follow up”. Depressão sozinha não ↑ risco de declínio cognitivo. Depressão + ↓ cognitivos merece + atenção.

Autor	Amostra	Objetivo/Método	Resultado/Conclusão
Lampe et al., 2004	23 TDM recorrente 60 controles (idade 45-85 anos)	Correlacionar desempenho em bateria neuropsicológica, MADRS e idade.	Deprimidas: + apatia, anedonia, retardo psicomotor e ↓ executivos. Correlação positiva entre MADRS, anedonia e retardo motor. Sem correlação entre MADRS e cognição; somente idade e cognição. Episódios depressivos recorrentes não agravaram os ↓ cognitivos e apatia.
Elderkin-Thompson et al., 2004	31 idosos TDM 31 controles	Avaliar a função visuo-espacial, executiva e memória visual com a figura complexa de Rey.	Planejamento na cópia e evocação tardia diferencia pacientes de controles. Apresentaram ↓ de estratégia não verbal. ↓ planejamento (funções executivas) pode agravar ↓ memória visual. Esse dado vai de encontro à teoria de que idosos deprimidos apresentam disfunção do córtex pré-frontal, e que ↓ testes de memória é consequência de ↓ função executiva.
Baudic et al., 2004	21 idosos TDM 19 controles	Avaliar a função executiva e a memória e comparar os dois grupos. Examinar a relação entre déficits de memória e déficits executivos.	Deprimidos: ↓ desempenho significativo em quase todos os testes de funções executivas (menos Hayling Test), e estas apresentaram correlação com gravidade da depressão medida pelo MADRS. Correlação entre teste de memória lógica e vários testes executivos.
Butters et al., 2004	100 idosos deprimidos 40 controles	Avaliar cognição com bateria neuropsicológica.	Deprimidos: desempenho rebaixado em todos os domínios cognitivos. Mais da metade da amostra apresentou ↓ significativa, percentil menor que 10. Velocidade de processamento de informações e visuo-espacial e função executiva apresentaram + alterações. Velocidade de processamento mediava os outros domínios cognitivos, assim como escolaridade e atrofia ventricular.
Airaksinen et al., 2004	68 TDM 28 distimia 25 depressão/ansiedade 66 depressão menor 175 controles	Comparar o desempenho cognitivo dos três grupos em bateria neuropsicológica (memória episódica, fluência verbal, velocidade percepto-motora e flexibilidade mental).	Deprimidos: ↓ memória episódica e flexibilidade/padrão déficits variaram nos subgrupos. TDM e depressão/ansiedade: ↓ memória; distimia: ↓ flexibilidade mental; depressão menor: sem alteração. Fluência verbal não estava afetada. ↓ memória e flexibilidade estão associadas à depressão, mas apresentam variação de acordo com os sintomas.

Autor	Amostra	Objetivo/Método	Resultado/Conclusão
Elderkin-Thompson et al., 2003	28 idosos com transtorno depressivo menor de início tardio 26 com TDM de início tardio 38 controles	Comparar o desempenho dos três grupos em bateria neuropsicológica para verificar se os ↓ cognitivos se agravam com ↑ sintomas depressivos	Evocação verbal e atenção diferenciam controles de TDM e depressão menor. Função executiva diferencia controles de depressão menor. Memória trabalho “border” para diferenciar controles de TDM. Desempenho cognitivo ↓ com ↑ gravidade da depressão. O tamanho da mudança na cognição depende do domínio cognitivo. Mudança paralela à observada em estudos neuroanatômicos: ↓ volume lobos frontais e temporais com ↑ depressão.
Feil et al., 2003	89 idosos com TDM	Avaliar apatia com 4 itens do HAM-D e função executiva. Verificar a relação entre apatia e desempenho em testes executivos.	Correlação entre apatia e 2 medidas verbais, “Stroop Test” parte C e FAS; 1 não verbal, WCST; e velocidade de processamento medida pelo “Stroop Test” parte B. Sem correlação entre apatia e idade, sexo, escolaridade, alterações médicas, QI e MEEM. Apatia tem mais relação com função executiva, e gravidade da depressão com velocidade de processamento.
Butters et al., 2000	62 idosos 20 controles	Avaliar o efeito do tratamento nas escalas HAM-D, MEEM e MATTIS.	45 pacientes remitiram após 12 semanas de tratamento medicamentoso e 17 não. Os que não remitiram tinham ↓ cognitivos significativos + graves após o tratamento, mas não antes. Pacientes que tinham ↓ cognitivos no “baseline” continuaram com ↓ leves após remissão, principalmente em testes de memória e iniciativa/perseveração. O que indica que a cognição melhora com o tratamento, mas nem todos os domínios voltam ao nível normal.
Christensen et al., 1997	Meta-análise pacientes > 65 anos - DA e depressão 154 estudos, 225 comparações 172 depressão x controles 53 depressão x DA	Avaliar a cognição com bateria neuropsicológica	Deprimidos: ↓ em quase todos os testes (queda global do desempenho), principalmente com temas feliz e neutro, e velocidade e vigília. Pacientes com DA tiveram desempenho pior que os deprimidos. Deprimidos não apresentam + ↓ com ↑ exigência da tarefa/apresentam ↓ mais importante em tarefas de atenção e velocidade.

TDM = transtorno depressivo maior; MADRS = escala Montgomery-Asberg de depressão; HAM-D = escala Hamilton de depressão; WCST = “Wisconsin Card Sorting Test”; QI = quociente intelectual; MEEM = Mini-exame do Estado Mental, GDS = “Geriatric Depression Scale”; DP = desvio padrão; MATTIS = “Mattis Dementia Rating Scale”.

2.2.1 Alterações de memória em idosos deprimidos

Memória é a capacidade de armazenamento de todas as formas de conhecimento adquirido por nós em nossas relações com o meio ambiente. Inclui a aprendizagem de coisas novas, a relação destas com informações antigas e a formação de novas conclusões. Dentre as habilidades da memória estão sua capacidade para registrar, armazenar e evocar informações (Lezak, 2004).

A maioria do córtex cerebral, se não todo ele, está a serviço da aprendizagem e da recuperação de fatos e eventos, com o envolvimento de regiões específicas dependendo da natureza do material a ser aprendido (Damasio, 1989; McClelland et al., 1995; Senkfor et al., 2002). Cada vez mais, a memória é entendida como uma entidade que compreende conjuntos de habilidades mediadas por diferentes módulos do sistema nervoso central, que possuem funcionamento cooperativo, porém independente, e proporcionam sensação de memória única (Xavier, 1993). No entanto, apesar de a memória não estar localizada em uma estrutura cerebral específica, há evidências de que o lobo temporal medial (LTM) tenha papel central na memória episódica para diversos materiais, via interação com outras regiões corticais (Scoville e Milner, 2000).

O LTM consiste em múltiplas áreas corticais, incluindo a formação hipocampal, cercadas pelas regiões entorrinal e para-hipocampal posterior (Insausti et al., 1998). O hipocampo é uma estrutura cerebral crucial para a memória episódica, principalmente aprendizagem e evocação tardia de material previamente aprendido (Kohler et al., 1998; Squire e Kandel, 1999); por isso, apesar de a amnésia em humanos ser causada por danos em diversas regiões do LTM, lesões restritas ao hipocampo resultam em déficits de memória em humanos e não-humanos (Rempel-

Clower et al., 1996; Zola e Squire, 2000). O giro para-hipocampal também é outra região extremamente relevante para a memória, pois engloba a região entorrinal, área que apresenta alteração desde as fases iniciais da DA. O estudo da população com DA tem particular importância na compreensão do papel do hipocampo e do giro para-hipocampal na memória episódica, já que déficit grave nesse tipo de memória é a principal característica da doença (Braak e Braak, 1995).

Idosos deprimidos costumam apresentar padrão distinto de desempenho em testes de memória e aprendizagem, caracterizado por lembrar dos primeiros e últimos itens de uma lista de palavras, melhorando lentamente com as repetições (Spinnler et al., 1988). Apresentam dificuldades em testes de memória mais complexos (Weingartner et al., 1981; Weingartner, 1986), mas não em tarefas de memorização mais automáticas, que não necessitam de uso de estratégia (Hasher e Zacks, 1979). Outra característica desses pacientes é que, apesar de estarem com a capacidade de aprendizagem diminuída, isto é, demonstrarem comprometimento na lembrança imediata em teste de lista de palavras, desenhos e histórias, eles se beneficiam menos com as repetições que os controles (Hart et al., 1988; Gainotti e Marra, 1994), conseguindo aprender, armazenar e resgatar material novo após intervalo (Hart et al., 1987). Os testes de memória verbal (com palavras, histórias ou objetos do dia a dia), de evocação tardia, têm demonstrado ser o melhor instrumento para diferenciar pacientes com demência ou depressão, principalmente quando há uma tarefa de distração entre a evocação imediata e a tardia (Lachner e Engel, 1994).

Estudos que avaliaram o desempenho da memória episódica verbal e não-verbal em idosos deprimidos encontraram desempenho inferior ao observado em idosos saudáveis (Kumar et al., 1993; Bäckman e Forsell, 1994; Elderkin-Thompson

et al., 2003; Feil et al., 2003; Airaksinen et al., 2004; Baudic et al., 2004; Butters et al., 2004; Elderkin-Thompson et al., 2006; Sheline et al., 2006). No entanto, em estudo de prevalência de depressão menor em idosos com mais de 80 anos realizado no Brasil, foi feita uma avaliação objetiva da memória dos pacientes e não foi verificada diferença significativa entre pacientes e controles, apesar de os pacientes relatarem queixas (Xavier et al., 2002). Isso pode ser explicado pelo fato de os sintomas apresentados pela população estudada serem leves, e quanto mais graves os sintomas depressivos maior o comprometimento da memória (Elderkin-Thompson et al., 2003), ou ainda porque os instrumentos utilizados foram menos sensíveis que os usados em outras pesquisas.

Em meta-análise que comparou o desempenho cognitivo de 726 pacientes deprimidos com 795 controles, os testes que avaliaram a memória episódica foram os que mais revelaram déficits na comparação de pacientes e controles, enquanto alteração mínima foi observada em memória semântica e memória de trabalho (Zakzanis et al., 1998).

Pacientes deprimidos apresentam alteração somente de memória explícita, enquanto a memória implícita permanece inalterada (MacQueen et al., 2002). Isso encontra explicação no fato de estruturas que formam o lobo temporal serem cruciais para o bom funcionamento da memória explícita, como já falado anteriormente, diferente da memória implícita, que não depende de estruturas do hipocampo (Xavier, 1996), apontadas por muitos autores como alteradas nos quadros depressivos.

Apesar dos achados relatados, o funcionamento da memória é algo muito complexo e que ainda apresenta muitas questões em aberto, tanto do ponto de vista

cognitivo como neuroanatômico. Alterações em outras funções cognitivas, como atenção, organização e memória de trabalho, afetam a forma como a nova informação será armazenada e posteriormente resgatada (Kramer et al., 2004). A maneira como essa nova informação será memorizada é mediada por regiões frontais, outras estruturas corticais que não o hipocampo, e também estruturas subcorticais (Stuss e Alexander, 2000; Mungas et al., 2001). Há dados que indicam que a relevância da região frontal na memória aumenta com o aumento da idade, principalmente em idosos com maior escolaridade (Springer et al., 2005).

Mesmo alguns dados de literatura apontando os déficits de funções executivas como os mais significativos e talvez os responsáveis por outras alterações cognitivas na depressão em idosos, a memória é sempre a queixa mais freqüente dos pacientes e a principal responsável pela piora do desempenho de atividades diárias. Alteração da memória é considerada o terceiro pior aspecto da doença e de seu tratamento, só ficando atrás de perda da libido e ganho de peso, segundo dado não publicado citado por MacQueen et al. (2002). Além disso, as dificuldades de memória muitas vezes permanecem após a remissão da depressão e após a melhora do desempenho em testes que avaliam velocidade de processamento e funções executivas (Butters et al., 2000; Weiland-Fiedler et al., 2004), sugerindo que a depressão e os déficits cognitivos residuais têm relação com a disfunção cerebral (Elderkin-Thompson et al., 2007).

Caso um idoso deprimido apresente queixas de memória, esta deve ser avaliada com atenção juntamente com outras funções cognitivas. Queixas de memória nessa população merecem atenção especial, pois seu comprometimento é

um sintoma precoce freqüente também em muitas doenças neurológicas, podendo estar associado a deterioração cognitiva.

Muitos estudos têm se voltado para investigar a relação entre queixas subjetivas de memória de idosos saudáveis e deprimidos e desempenho rebaixado nos testes. Para Jessen et al. (2007), é importante avaliar as queixas de memória de idosos, pois elas são um preditor para o desenvolvimento de demência no futuro (Reid e MacLulich, 2006). Além disso, os autores também salientam que é importante identificar subtipos de queixas de memória que tenham particular relação com déficits objetivos confirmados por testes e que representam risco para declínio cognitivo. Em seu estudo com 2.389 idosos saudáveis, os sujeitos que apresentaram queixas de memória relacionando-as à piora da realização de atividades diárias tiveram essas queixas associadas a pior desempenho em testes de evocação tardia. Como esse parece ser o preditor mais sensível para declínio cognitivo no futuro (Bäckman et al., 2001), essas queixas devem ser consideradas e o idoso deve ser submetido a reavaliações.

Essa hipótese é corroborada por estudos de neuroimagem, que observaram redução do volume do hipocampo (Saykin et al., 2006) e do córtex entorrinal (Jessen et al., 2006) de idosos com queixas de memória. Entretanto, há outros estudos com idosos saudáveis em que não foi observada correlação entre queixas subjetivas e desempenho rebaixado (Bolla et al., 1991; Derouesné et al., 1999), e ainda outros que observaram atrofia do hipocampo associado a desempenho normal em testes de memória em idosos saudáveis (Ylikoski et al., 2000; Cohen et al., 2001; Rodrigue e Raz, 2004;).

Em estudo de Naismith et al. (2007), com amostra formada por adultos com média de idade de 55 anos e depressão de moderada a grave, concluiu-se que quanto mais deprimidos os sujeitos mais importantes as queixas funcionais; e que as queixas subjetivas tinham correlação com funcionamento cognitivo, tanto em testes de memória como em testes de velocidade de processamento.

Em estudo longitudinal de sete a oito anos com idosos deprimidos, Jorm (2001) observou que a queixa de memória tinha correlação com afeto negativo atual e desempenho rebaixado no futuro. Mas não verificou correlação entre queixa atual de memória e desempenho rebaixado nos testes na medida de base. Assim, o autor concluiu que as queixas predizem comprometimento no futuro, podendo ser esse um indicador recente de déficit de memória, quando os testes ainda não conseguem identificar alterações muito sutis. Por outro lado, Mol et al. (2006) encontraram correlação na medida de base, mas não com o desempenho futuro.

As variações nos resultados dos estudos podem ser decorrentes do uso de diferentes métodos; assim, essa pergunta permanece em aberto, principalmente em se tratando de idosos deprimidos, com os quais há menor número de estudos.

2.2.2 Estudos de correlação entre estruturas cerebrais e desempenho em testes cognitivos

Outra linha de pesquisa atual diz respeito à correlação entre desempenho em testes cognitivos e volume de estruturas cerebrais, investigando se os déficits ocorrem na mesma proporção que a diminuição do volume de áreas cerebrais relevantes para o desempenho daquelas tarefas. Correlação positiva entre memória e hipocampo foi verificada em exames de RM em pacientes neurológicos, como

pacientes com DA (Petersen et al., 2000; Barber et al., 2001; Bottino et al., 2002; Kramer et al., 2004), e alguns estudos em sujeitos com comprometimento cognitivo leve (CCL) (Soininen et al., 1994; Jack et al., 2000; Bottino et al., 2002). No entanto, em estudo realizado por Duarte et al. (2006), não foi encontrada nenhuma correlação nessa população.

Em estudos com idosos saudáveis, para verificar a correlação entre alterações de funções executivas e memória com atrofia de hipocampo, foi observada correlação negativa (van Petten, 2004; Duarte et al., 2006). Correlação negativa também foi observada entre memória e hipocampo de crianças, adolescentes e adultos jovens (Foster et al., 1999; Sowell et al., 2001). Assim, alguns autores supõem que os sujeitos com CCL estariam em um ponto intermediário entre os pacientes com DA (correlação positiva) e os idosos saudáveis (correlação negativa), e por isso não haveria correlação (Duarte et al., 2006). Entretanto, outros autores supõem que os pacientes com CCL já apresentam padrão semelhante ao de pacientes com DA (Soininen et al., 1994; Jack et al., 2000). Também se conjectura que para a atrofia do hipocampo ter influência na memória, esta deve ser significativa, como a observada em pacientes com DA (Ylikoski et al., 2000; Cohen et al., 2001; Rodrigue e Raz, 2004). Entretanto, é importante salientar que, nos pacientes com DA, menor volume vem acompanhado por afecção celular, enquanto em idosos normais a atrofia ocorre por diferentes fatores (Adalsteinsson et al., 2000).

Shah et al. (1998) encontraram correlação positiva entre desempenho em testes de memória verbal e volume do lobo temporal esquerdo, incluindo hipocampo, em adultos deprimidos com idade entre 21 e 65 anos.

Estudo de meta-análise (van Petten, 2004) concluiu que, à medida que a idade aumenta, a correlação tende a ficar mais positiva, mas em seu estudo a correlação observada foi fraca. Enquanto nos estudos com crianças, adolescentes e adultos jovens os resultados de correlação negativa foram bastante homogêneos, os estudos com idosos apresentaram resultado discrepante e a soma deles resultou em correlação não-significativa. Uma das possíveis causas para esses resultados discrepantes seria o tamanho da amostra, que em estudos com morfometria geralmente é menor, e com isso as diferenças individuais ficariam mais evidentes. O volume do hipocampo e o desempenho em testes de memória variam muito de indivíduo para indivíduo, pois sofrem influência genética e de fatores ambientais.

Nessa mesma linha de pesquisa, há estudos com pacientes idosos deprimidos buscando melhor compreensão das alterações cognitivas que acompanham esses quadros, mas ainda em número muito reduzido. O objetivo é verificar se a atrofia de determinadas regiões cerebrais pode trazer algum dado novo sobre a ocorrência e a permanência de alguns déficits cognitivos mesmo após a remissão da depressão. Em estudo de Almeida et al. (2003), no qual foram avaliados 27 sujeitos idosos com diagnóstico de DIT, 24 com DIP e 37 controles; foi observada atrofia do lobo frontal direito nos pacientes com DIT, mas não foi observada correlação entre escore do teste cognitivo “Cambridge Cognitive Examination” (CAMCOG) e volume total do cérebro ou volume frontal direito e esquerdo desses pacientes. Entretanto, correlação positiva entre esse teste e o volume cerebral total foi observada nos pacientes com DIP e controles. Nesse estudo, concluiu-se que a DIT está associada a atrofia do lobo frontal direito, sugerindo que alterações estruturais têm papel importante nessa

população, e que esta não apresenta correlação com o desempenho no teste CAMCOG.

Greenwald et al. (1997) também realizaram estudo investigando a correlação entre alteração de volume cortical, lobo temporal e caudado, analisada qualitativamente, e desempenho cognitivo em idosos com TDM e controles, utilizando apenas o MEEM e o MEEM estendido para avaliar a cognição. Não foi confirmada diferença no volume cerebral total nessa amostra; no entanto, quando se separou o grupo de deprimidos entre DIT e DIP, foi observada atrofia significativa no lobo temporal medial esquerdo e caudado esquerdo no primeiro grupo. Verificou-se também correlação positiva entre atrofia do lobo temporal e déficits cognitivos, sem relação com co-morbidades e fatores de risco cerebrovascular. No grupo controle não foi observada correlação. Os autores concluíram que essa correlação traz dados que favorecem a hipótese de a DIT ser pródromo para DA, considerando que na DA uma das alterações estruturais mais freqüentes no início da doença é a atrofia de estruturas do lobo temporal.

Outro estudo encontrou atrofia do hipocampo direito em idosos deprimidos quando comparados a idosos sem depressão, e correlação positiva foi verificada entre volume do hipocampo esquerdo e escore no MEEM. No grupo controle não foi observada correlação (Steffens et al., 2000). Ashtari et al. (1999) não observaram atrofia de lobo temporal medial em idosos deprimidos comparados a controles, mesmo quando estes foram divididos pela idade de início dos sintomas, contrariando os achados de outros autores. No entanto, correlação positiva foi observada entre escore no MEEM e volume bilateral do hipocampo, e correlação negativa foi observada entre volume e idade e entre volume e sintomas depressivos medidos pela

Escala Hamilton de Depressão (HAM-D). No entanto, Bell-McGinty et al. (2002), em estudo de morfometria baseada no voxel avaliando o volume do cérebro total, apesar de observarem menor volume do hipocampo direito nos deprimidos, não verificaram correlação com testes cognitivos, a não ser com o número de anos desde o surgimento do primeiro episódio depressivo, que apresentou correlação negativa. Os autores concluíram que a depressão em idosos é acompanhada por alterações cerebrais estruturais, principalmente em pacientes com curso mais longo da doença.

Os dados existentes sobre correlação de volume de estruturas cerebrais e desempenho cognitivo em idosos deprimidos ainda são controversos e insuficientes para se chegar a uma conclusão sobre a relação entre disfunção cerebral e déficits cognitivos, muitas vezes residuais, que acompanham a depressão em idosos.

Se pensarmos que a depressão aumenta o risco de desenvolver DA ou, ainda, que constitui um pródromo para demência, maior atenção a essa questão se justifica (Chetelat e Baron, 2003), ainda mais pela possibilidade de detectar DA antes da doença se manifestar clinicamente. Identificar indivíduos com risco para desenvolver DA e suas características cognitivas o mais cedo possível é fundamental para retardar as primeiras manifestações clínicas e para maximizar os efeitos dos tratamentos. Na fase pré-clínica da DA, o volume do hipocampo tende a ser menor que o de idosos saudáveis com a mesma idade (Kantarci et al., 2002; Chetelat e Baron, 2003), assim como o desempenho em testes de memória tende a ser rebaixado vários anos antes do diagnóstico clínico (Bäckman et al., 2005; Spaan et al., 2005). Dessa forma, essas questões são fundamentais para serem investigadas em idosos deprimidos, principalmente se essas alterações se correlacionam com desempenho em testes cognitivos, como é o caso da DA.

2.3 Estudos de imagem estrutural em idosos deprimidos

A tecnologia de neuroimagem atual possibilita a oportunidade sem precedentes de elucidar correlatos anatômicos de doenças afetivas (Drevets, 2000), colaborando, dessa forma, com seu diagnóstico e tratamento.

A depressão está associada a anormalidades dos circuitos fronto-estriatais, que ligam o córtex pré-frontal aos gânglios da base. Os estudos de neuroimagem com essa população têm apontado anormalidades cerebrais, como alterações volumétricas, metabólicas e de fluxo sanguíneo tanto global como regional (Lafer et al., 2006).

A primeira alteração estrutural verificada em idosos deprimidos, por meio da tomografia computadorizada (TC), é a atrofia cerebral (Kumar et al., 1998; Sheline et al., 1999), tanto pela relação cérebro-ventrículos como pelo alargamento dos sulcos corticais (Jacoby et al., 1983; Elkis et al., 1995). Anos depois, estudos com RM estrutural confirmaram esses achados.

Os trabalhos avaliando morfometria cerebral com RM sugerem anormalidades volumétricas envolvendo caudado e putâmen (Krishnan et al., 1992), cerebelo (Shah et al., 1992; Escalona et al., 2000), e córtex pré-frontal (Drevets et al., 1997). Atrofia no lobo temporal de deprimidos não foi significativamente maior que a observada nos controles (O'Brien et al., 1994). E especificamente sobre a volumetria de hipocampo e amígdala, alguns estudos observaram redução e outros não (Drevets, 2000). Estudos avaliando cíngulo anterior (dorsal e ventral), tálamo e ínsula demonstraram redução dessas estruturas (Lafer et al., 2006). Estudos que avaliaram o volume dos gânglios da base em idosos deprimidos relataram redução do

volume do núcleo caudado, sugerindo a importância dos sistemas afetivos ventral e dorsal nos transtornos do humor, dado confirmado por estudos de neuroimagem funcional (Krishnan et al., 1992; Greenwald et al., 1997).

Os dados de pesquisas neuroanatômicas sugerem que os transtornos afetivos envolvem alterações em circuitos multifocais abrangendo áreas límbicas, conexões fronto-estriatais e hipotálamo (Lafer, 2006).

2.3.1 Estudos de volumetria do hipocampo em idosos deprimidos

Alteração no volume do hipocampo tem sido associada a depressão (Sheline et al., 1996) e envelhecimento (Jernigan et al., 1991). Um das explicações para essa alteração volumétrica na depressão seria o aumento da morte de neurônios secundária a elevação adaptativa dos glicocorticóides, causada pela resposta do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal a um evento estressor. No TDM, haveria hipercortisolemia crônica, que acarretaria a diminuição dos receptores de glicocorticóides no hipocampo, resultando na diminuição do número de células dessa estrutura (Sapolsky et al., 1985; Bremner, 1999; Sapolsky, 2000).

Muitos estudos têm investigado as alterações estruturais em regiões temporais de pacientes com depressão. Muitos deles relatam diferenças volumétricas do hipocampo, mas nem todos os resultados são similares. Alguns achados indicam atrofia bilateral do hipocampo, outros verificam somente alteração unilateral, direita ou esquerda, e outros ainda, como o estudo de Taki et al. (2005), não observam atrofia. Também parece haver diferença no volume de acordo com o número de episódios depressivos. Janssen et al. (2007) encontraram atrofia em quadros de depressão recorrente, mas não em pacientes com um único episódio de DIT. Essas

diferenças podem ser explicadas por vários motivos, como amostras heterogêneas, técnicas distintas para avaliar volumetria, resolução distinta de RM e inclusão ou não da amígdala na região de interesse.

Em estudo de meta-análise realizada por Campbell et al. (2004), foram incluídos 12 estudos em que somente o volume do hipocampo foi considerado, 6 estudos que mediram apenas o volume da amígdala, e 4 estudos que avaliaram a combinação de ambas as estruturas. Foram incluídos unicamente os estudos cujas amostras eram predominantemente formadas por pacientes com diagnóstico de TDM de acordo com um critério reconhecido, volume do hipocampo como uma variável dependente, hipocampo medido por meio de exame de RM e presença de um grupo controle. No total, foram avaliados 434 pacientes e 379 controles, com idade variando entre 23 e 86 anos. Separando os estudos por estrutura analisada, aqueles que mediram somente volume do hipocampo avaliaram 393 pacientes e 303 controles, e verificaram que os deprimidos apresentaram redução significativa do volume dos hipocampos esquerdo e direito quando comparados aos controles. A diferença significativa entre pacientes e controles foi encontrada com mais frequência no hipocampo esquerdo (em 6 dos 12 estudos) que no hipocampo direito (em 3 dos 12 estudos). Dentre os estudos que avaliaram somente o volume da amígdala, foram examinados, no total, 138 pacientes e 121 controles. Em 4 dos 6 estudos foi demonstrada diferença significativa entre pacientes e controles, refletindo tanto menor quanto maior volume. Separando amígdalas direita e esquerda, não foi verificada diferença. Os 4 estudos que combinaram amígdala e hipocampo avaliaram 126 pacientes e 165 controles. Os resultados não indicaram diferença significativa entre pacientes e controles, com os estudos analisados juntos ou separados.

Quando todos os estudos que incluíram a medida do volume do hipocampo foram agrupados, a diferença entre pacientes e controles permaneceu significativa tanto para hemisfério esquerdo como para hemisfério direito.

Em outra meta-análise (Videbech e Ravnkilde, 2004), foram incluídos 12 estudos de volumetria de hipocampo em pacientes com diagnóstico de depressão unipolar. A amostra foi formada por 351 pacientes com depressão unipolar e 279 controles, com idade variando entre 28 e 74 anos, e mais 7 estudos com pacientes com diagnóstico de depressão bipolar. Os estudos, para serem incluídos, deveriam ter grupo controle, incluir pacientes diagnosticados por meio de critérios conhecidos, excluir pacientes com quadros neurológicos, abuso de álcool e drogas ou doenças que pudessem alterar o cérebro dos pacientes, além de utilizar exame de RM para medir o volume do hipocampo.

O resultado da análise dos estudos de pacientes com depressão unipolar indicou haver diferença bilateral significativa do volume do hipocampo entre os dois grupos. A média de redução do hipocampo da amostra foi de 8% no hemisfério esquerdo e de 10% no hemisfério direito. O estudo também verificou que a atrofia do hipocampo direito era mais freqüente que a do esquerdo em pacientes com depressão recorrente.

Os dados de redução de volume de hipocampo em deprimidos são consistentes com os achados de estudos “post-mortem” ou com modelos animais da fisiopatologia da depressão. Estudos também têm observado redução do volume (Botteron et al., 2002) e diferenças de densidade e tamanho neuronal no córtex pré-frontal (Rajkowska et al., 1999) e órbita-frontal (Bremner et al., 2002) de deprimidos, além do cíngulo anterior. Essas regiões estão intimamente conectadas ao

hipocampo, sugerindo possível explicação para a posterior atrofia do mesmo (Buzsaki, 1996).

A redução do hipocampo em deprimidos, apesar de permanecer inexplicada, também parece ter mais relação com depressão não tratada, isto é, quanto mais tempo o paciente permanece com os sintomas não tratados maior a atrofia do hipocampo (Pariante e Miller, 2001; Sheline, 2003), mas não com tempo de uso de antidepressivo (Sheline, 2003). Em outro estudo, O'Brien et al. (1994) identificaram um subgrupo de deprimidos com atrofia anterior de hipocampo, e esses idosos eram significativamente mais velhos que aqueles sem atrofia, além de demonstrarem tendência a possuir DIT.

Com relação aos estudos neuropsicológicos e de neurofisiologia da depressão, alguns estudos têm relatado alteração de memória em deprimidos (Bazin et al., 1994; Hsley et al., 1995) mesmo quando estão eutímicos (Tham et al., 1997; MacQueen et al., 2002; Sheline et al., 2002; Sheline, 2003), levando a pensar que isso decorre da alteração estrutural do hipocampo, região crítica para a memória (Sapolsky, 2000).

Alguns estudos têm correlacionado o volume do hipocampo ao tempo de duração da doença e encontrado correlação negativa (Bell-McGinty et al., 2002; MacQueen et al., 2003). Sheline et al. (1996, 1999) observaram essa correlação em mulheres deprimidas. No entanto, outros estudos não observaram essa mesma correlação (Ashtari et al., 1999; Bremner et al., 2000; Posener et al., 2003). De fato, outros autores encontraram correlação oposta, ou seja, hipocampo menor em pacientes com DIT (Steffens et al., 2000), dando suporte à hipótese de que a DIT tem etiologia e fisiopatologia distintas (Videbech, 1997; Krishnan, 2002).

Sheline et al. (1999) compararam o volume do hipocampo de mulheres eutímicas com quadro de depressão recorrente e controles, e observaram redução bilateral do hipocampo das pacientes, assim como escore rebaixado em teste de memória verbal. Não foi observada diferença entre volume total do cérebro e medida geral de inteligência. Outro estudo também verificou déficit de memória verbal em pacientes tanto com um único episódio depressivo como com episódios recorrentes. No entanto, só os pacientes com depressão recorrente apresentaram redução do hipocampo (MacQueen et al., 2003).

Os estudos de neuroimagem podem ser considerados como estratégias científicas de grande valor para ampliar o entendimento sobre os transtornos depressivos, e no futuro próximo ajudar a encontrar respostas sobre o fato de a depressão constituir um pródromo ou um fator de risco para DA.

Os principais estudos de volumetria de hipocampo revisados estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Estudos de volumetria em pacientes deprimidos

Autor	Tipo de estudo	Região do cérebro	Amostra	Resultado
Janssen et al., 2007	Original	Hipocampo (medida manual)	15 idosos DIT, 13 DIP recorrente, 22 controles	DIP recorrente: ↓ volume do hipocampo; DIT: sem diferença. Redução do volume do hipocampo na depressão crônica.
Taki et al., 2005	Original	Substância cinzenta (SPM)	24 depressão leve (GDS ≥ 15) e 109 controles	Homens deprimidos: ↓ volume do lobo frontal bilateral medial e giro pré-central HD. Mulheres deprimidas: sem redução significativa, talvez porque o GDS era menor.
Lloyd et al., 2004	Original	Hipocampo (medida computadorizada)	28 idosos DIT, 23 DIP, 39 controles	DIT: ↓ volume do hipocampo bilateral. DIP: sem diferença. Tempo de duração da depressão não mostrou ter correlação com ↓ volume do hipocampo. Sem diferença significativa entre os grupos com relação a HSB.
Videbech e Ravnkilde, 2004	Meta-análise	Hipocampo	351 pacientes (adultos jovens e idosos) e 279 controles	Redução de 8% no volume do HE e 10% no HD. Número total de episódios tem correlação com atrofia do HD, mas não com HE.
Campbell et al., 2004	Meta-análise	Hipocampo, amígdala e hipocampo e amígdala juntos	434 pacientes (adultos jovens e idosos) e 379 controles	Deprimidos: ↓ volume do hipocampo bilateralmente mesmo quando a análise incluía a amígdala. ↓ volume do lado esquerdo é mais freqüente. Amígdalas não se mostraram significativamente menores nos deprimidos.
O'Brien et al., 2004	Original	Hipocampo (medida manual)	61 pacientes (idosos) e 40 controles	Deprimidos: ↓ atenção; memória trabalho, visual verbal, aprendizagem e funções executivas em relação aos controles. Hipercolesterolemia (53%) e ↓ volume do HD (6%). Sem correlação entre redução do hipocampo bilateral e hipercolesterolemia. Correlação entre ↓ memória após 6 meses em 41% dos pacientes.
Sheline et al., 1999	Original	Hipocampo (medida manual)	38 idosas deprimidas	> tempo sem tratar a depressão ≥ ↓ volume do hipocampo bilateral. Sem correlação entre tempo de uso de antidepressivo e ↓ volume do hipocampo.

Autor	Tipo de estudo	Região do cérebro	Amostra	Resultado
Sheline, 2003	Revisão	Hipocampo, amígdala, gânglios da base, córtex frontal	Adultos jovens e idosos	Alguns estudos acharam significativa ↓ volume do hipocampo, mas não todos. Parece haver associação entre ↓ volume e ↓ desempenho em testes de memória declarativa e remissão da depressão e alteração da memória verbal. Resultados inconsistentes sobre o volume da amígdala na depressão. Há achados de ↓ volume dos gânglios da base, especificamente DIT; e ↓ volume do córtex frontal.
Lee et al., 2003	Original	Córtex órbito-frontal (análise quantitativa das lesões)	41 idosos deprimidos e 41 controles	Deprimidos: ↓ volume do córtex frontal orbital comparativamente ao grupo controle. Essa redução estava significativamente associada ao ↑ de HSC subcortical.
Almeida et al., 2003	Original	Lobo frontal (medido pelo sistema automático SUN Workstation)	27 idosos DIT, 24 DIP início precoce e 37 controles	DIT: ↓ volume do lobo frontal, 8% e 5,6% menor que DIP e controles. Lobo frontal esquerdo não apresentou diferença significativa. Sem correlação entre escores cognitivos (CAMCOG) e volume do lobo frontal.
Sheline et al., 2002	Revisão	Hipocampo	Adultos jovens e idosos	Alguns estudos apontam ↓ volume do hipocampo e outros não. Em alguns estudos essa ↓ volume parece ter significativa relação com déficits de memória. Também há achados que relacionam ↑ gravidade da depressão com ↓ volume do hipocampo e remissão de depressão grave e ↓ memória verbal.
Schweitzer et al., 2001	Revisão	Volume total do cérebro, lobo frontal, temporal, hipocampo, núcleo caudado	Depressão em idosos e controles	Deprimidos: a maioria dos estudos não aponta diferença significativa no volume do cérebro. Os achados indicam alargamento ventricular e dos sulcos, ↓ volume do lobo frontal (há controvérsias), lobo temporal (maioria relata que é normal), hipocampo e do núcleo caudado; além da presença de HSB (+ comuns e + graves). Alguns pacientes continuam ↓ memória após remissão depressão, principalmente DIT.

Autor	Tipo de estudo	Região do cérebro	Amostra	Resultado
Sheline et al., 1999	Original	Hipocampo e amígdala	24 mulheres (23 a 86 anos) eutímicas com histórico de depressão recorrente e 24 controles	Pacientes com histórico de depressão: ↓ volume do hipocampo e amígdala bilateral, ↓ testes memória verbal. Sem correlação entre volume do hipocampo e idade nos dois grupos. Correlação significativa com o tempo de duração da depressão no decorrer da vida. Sugere que repetidos períodos de estresse durante episódios recorrentes de depressão resultem em ↓ volume do hipocampo e amígdala.
Shah et al., 1998	Original	Substância cinzenta (VBM)	20 TDM há 2 anos ou mais, 20 deprimidos eutímicos e 20 controles (idade entre 21 e 55 anos)	Pacientes com depressão crônica: ↓ volume (cluster) de substância cinzenta no córtex temporal esquerdo, incluindo hipocampo. Tendência à redução do HD. Atrofia demonstrou correlação com medida de memória verbal. Controles e pacientes eutímicos não mostraram atrofia.

HSB = hiperintensidade de substância branca; HSC = hiperintensidade de substância cinzenta; GDS = “Geriatric Depression Scale”; VBM = morfometria baseada no voxel (“Voxel-Based Morphometry”); CAMCOG = “Cambridge Cognitive Examination”; DIT = depressão de início tardio; DIP = depressão de início precoce; HD = hipocampo direito; HE = hipocampo esquerdo.

2.4 Por que os pacientes deprimidos apresentam alterações cognitivas?

Algumas hipóteses foram formuladas para tentar responder a essa pergunta. Uma delas é que a depressão seria um pródromo para DA. Pacientes com depressão apresentam com frequência déficits na maioria das funções cognitivas, como atenção, aprendizagem, memória e funções executivas (Abas et al., 1990; Beats et al., 1996; Salloway et al., 1996; Austin et al., 1999), e esses déficits são muitas vezes semelhantes aos observados na DA. Além disso, alguns pacientes permanecem com déficits cognitivos após a remissão da depressão, e a causa permanece desconhecida (Tham et al., 1997; Butters et al., 2000; MacQueen et al., 2002; Sheline et al., 2002; Sheline, 2003; Paelecke-Habermann et al., 2005). Kral e Emery (1989), em estudo longitudinal, acompanharam por oito anos 44 idosos deprimidos, dos quais 89% desenvolveram DA. Assim, questiona-se se essa depressão apresentada por idosos com déficits cognitivos, principalmente os que não voltam a ter funcionamento cognitivo normal após boa resposta ao tratamento, não seria um pródromo ou fator de risco para demência.

Estudos apontam que pacientes idosos apresentam alterações cerebrais permanentes, principalmente no hipocampo, causadas provavelmente por episódios depressivos recorrentes (Sheline et al., 1996; Stein et al., 1997). Assim como as alterações estruturais, os déficits cognitivos também parecem ser irreversíveis em muitos pacientes mesmo após a estabilização do humor. Essa redução do hipocampo em deprimidos oferece suporte para a hipótese de que a depressão é um fator de risco para a demência, e uma possível explicação da permanência de algumas alterações cognitivas mesmo após a remissão dos sintomas (Trichard et al., 1995; Paradiso et

al., 1997; Schweitzer et al., 2002; Sheline et al., 2002; O'Brien, 2004). Alguns estudos têm comparado amostras da população com e sem histórico de depressão e encontrado risco aumentado de demência nas pessoas que já tiveram episódios depressivos (Jorm, 2000, 2001). Ou, ainda, que esses pacientes mais crônicos e/ou com sintomas de início tardio com alterações permanentes no hipocampo e déficits de memória formariam um subgrupo de pacientes nos quais a depressão é, possivelmente, uma fase inicial que antecede o diagnóstico da DA (O'Brien et al., 1994).

Mas ainda há muitas controvérsias. Enquanto estudos epidemiológicos demonstram que a depressão é um fator de risco independente para demência, estudo de O'Brien et al. (2001), no qual foi realizada análise anatomopatológica de 11 idosos, 5 com déficits cognitivos e 6 sem, que morreram durante episódio de TDM, não identificou relação aumentada para DA ou demência vascular (DV). Dessa forma, o estudo evidenciou que disfunção cognitiva em deprimidos seria mediada por mecanismos diferentes dos relatados na DA e na DV, sugerindo que provavelmente existem outros mecanismos que causariam os déficits cognitivos dos pacientes com depressão.

Déficits cognitivos, principalmente de memória e aprendizagem, têm sido relacionados às alterações do hipocampo por aumento dos níveis de corticosteróide associados à depressão em idosos (O'Brien, 1997). Em estudo de Sheline et al. (1999), foi demonstrada redução do volume do hipocampo em deprimidos e relação dessa redução com a duração da depressão. Assim, segundo essa hipótese, a alteração cognitiva seria decorrente de atrofia cerebral provocada, provavelmente, por aumento dos níveis de corticosteróide resultante de estresse.

Outra hipótese destaca a doença cerebrovascular como causa dos déficits cognitivos. Em diversos estudos, relatou-se que deprimidos apresentam um número elevado de hiperintensidades de substância branca (HSB) e de hiperintensidades de substância cinzenta (HSC) (Coffey et al., 1990; Figiel et al., 1991; Greenwald et al., 1996; O'Brien et al., 1996; Greenwald et al., 1998), principalmente na DIT (Figiel et al., 1991; O'Brien et al., 1996; Salloway et al., 1996). Parte dessas lesões tem relação com depressão e distúrbios cardiovasculares e com o critério de depressão vascular (Krishnan e McDonald, 1995; Alexopoulos et al., 1997b). Lesões de substância branca provocam quebra do circuito neural envolvendo regulação do humor, o que resulta em déficits funcionais corticais e subcorticais, contribuindo para a patogênese da depressão (Taylor et al., 2004). Assim, é possível que os déficits cognitivos ocorram porque na depressão há aumento da doença microvascular.

2.4.1 Depressão é um fator de risco e/ou pródromo para a doença de Alzheimer?

Muitas pesquisas com pacientes deprimidos, nos últimos anos, têm procurado investigar se a depressão, de início tardio ou não, constituiria fator de risco ou pródromo para DA ou outros tipos de demência.

A hipótese de que a depressão seja pródromo para demência tem se tornado ainda mais forte quando se encontra redução de hipocampo e alterações do desempenho em testes de memória episódica mesmo após a remissão dos sintomas. Isso ocorre porque essas características também são observadas em pacientes com DA. Em estudo com 115 idosos deprimidos, foi verificado que a presença de hipocampo reduzido seria bom preditor de demência em cinco anos de seguimento

(Steffens et al., 2002). Em estudo similar desenvolvido por Petersen et al. (1999), foram observados déficits cognitivos similares entre deprimidos e idosos amnésicos sem depressão, que formam grupo com alto risco para declínio cognitivo e demência.

Estudo de meta-análise realizado por Ownby et al. (2006) incluiu 9 estudos caso-controle, 6 estudos prospectivos e 5 estudos retrospectivos de 8 países diferentes. Todos os estudos incluídos compararam o desempenho de pacientes deprimidos e não deprimidos que futuramente desenvolveram, ou não, DA. A avaliação dos 102.172 sujeitos da meta-análise encontrou dados consistentes de risco aumentado de desenvolver DA nos deprimidos. Também foi observado que o intervalo entre o diagnóstico de depressão e DA foi positivamente relacionado com o aumento do risco de desenvolver DA. Assim, os autores concluíram que a depressão seria um fator de risco independente para DA, pois um número maior de pessoas com história de depressão desenvolveu DA quando comparadas a pessoas sem essa história.

A hipótese de que a depressão seria um fator de risco para DA também foi confirmada por outro estudo de meta-análise (Jorm, 2001).

Outra questão relevante a ser investigada é se o padrão dos déficits cognitivos apresentados por idosos deprimidos pode indicar se ele irá desenvolver demência. Existem estudos demonstrando que há diferenças no desempenho cognitivo de um paciente deprimido para outro, principalmente levando-se em conta a idade de início dos sintomas e o número de episódios durante a vida. Estudo de Jean et al. (2005) avaliou retrospectivamente 44 idosos que fizeram parte de um programa para deprimidos. Esses pacientes foram reavaliados 7,5 anos depois, verificando-se que 14 deles desenvolveram demência, dos quais 7 desenvolveram DA e 7 desenvolveram

outro tipo de demência. O desempenho na avaliação basal dos três grupos (sem demência, DA e outra demência) foi comparado, observando-se que os sujeitos que desenvolveram demência tiveram escores mais rebaixados em subtestes de atenção e memória medidos pelo MEEM e pela “Dementia Rating Scale” (DRS) em comparação com aqueles que não desenvolveram a doença. Também foi verificado que os que desenvolveram DA apresentaram dificuldades no subitem de orientação do MEEM, enquanto os pacientes com outro tipo de demência apresentaram dificuldade em provas de função executiva e habilidade visuo-espacial na avaliação basal.

Outra hipótese possível seria que pacientes com DIT, que apresentam mais alterações estruturais e cognitivas, desenvolvem mais demência que os pacientes com DIP. Em estudo de revisão realizado por Schweitzer et al. (2002), concluiu-se que a DIT é pródromo para demência, mas não para um tipo específico.

Nem todos os pacientes voltam a ter o mesmo desempenho cognitivo após a remissão dos sintomas depressivos, como mencionado, é há indícios de que a melhora com o tratamento tem mais relação com aumento do desempenho em testes de função executiva que em testes de memória episódica (Butters et al., 2000). Esses dados também corroboram os achados de risco aumentado dessa população para desenvolver DA, já que nessa doença o envolvimento da memória é geralmente a primeira e mais importante alteração cognitiva. Esses dados também corroboram achados de estudos de volumetria de hipocampo em idosos deprimidos.

Há ainda muitas lacunas e questões a serem respondidas a esse respeito, sendo necessária a realização de novos estudos, principalmente longitudinais, para investigar melhor essa questão da depressão como pródromo para DA.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Estudos têm sugerido que a depressão em idosos é acompanhada por alterações cerebrais estruturais e por déficits cognitivos e funcionais.

Na revisão da literatura efetuada, não foi encontrado nenhum estudo de correlação entre volume de hipocampo e giro para-hipocampal e déficits de memória em idosos deprimidos, dado relevante para a melhor compreensão desse transtorno na população idosa.

4 OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

1. Correlacionar o volume do hipocampo e do giro para-hipocampal com o desempenho em testes de memória e testes cognitivos globais, escalas para avaliar sintomas depressivos e atividades de vida diária de pacientes idosos com transtornos depressivos e de idosos sem transtornos depressivos.
2. Comparar o volume de substância branca e de substância cinzenta de pacientes idosos com transtornos depressivos e de idosos sem transtornos depressivos.
3. Comparar o volume do hipocampo e do giro para-hipocampal de pacientes idosos com transtornos depressivos e de idosos sem transtornos depressivos.
4. Comparar o desempenho de idosos com transtornos depressivos e idosos sem transtornos depressivos em testes de memória.

5. Comparar o desempenho de idosos com transtornos depressivos e idosos sem transtornos depressivos em testes de funções executivas e velocidade de processamento.

5 MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 Casuística

Foram selecionados, para este estudo, 103 indivíduos idosos (≥ 60 anos) de ambos os sexos, 62 com diagnóstico atual de TDM ou transtorno distímico, segundo critérios diagnósticos do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), e 41 idosos sem transtornos depressivos, que formaram o grupo controle. No entanto, dessa amostra, 14 idosos com transtornos depressivos e 10 sem esses transtornos tiveram que ser excluídos do estudo, porque os exames de RM apresentaram artefato ou a qualidade estava comprometida. Assim, a amostra final foi formada por 48 idosos com transtornos depressivos e 31 idosos sem transtornos depressivos.

5.2 Critérios de exclusão

Os critérios clínicos de exclusão para o grupo de pacientes foram:

- Indivíduos com menos de 60 anos de idade.
- Diagnóstico de síndrome demencial segundo critérios diagnósticos do DSM-IV.

- Outras síndromes cerebrais orgânicas.
- Outras doenças psiquiátricas (que não transtornos de ansiedade co-mórbidos à depressão).

Os critérios clínicos de exclusão para o grupo controle foram:

- Indivíduos com menos de 60 anos de idade.
- Diagnóstico de transtorno depressivo segundo critérios do DSM-IV.
- Diagnóstico de síndrome demencial.
- Outras síndromes cerebrais orgânicas.
- Outras doenças psiquiátricas.
- Indivíduos com depressão prévia.

5.3 Seleção da amostra

Os indivíduos com diagnóstico de depressão foram selecionados dos resultados obtidos na primeira fase do projeto de pesquisa “Demência e transtornos cognitivos em idosos: um estudo clínico-epidemiológico em dois municípios do Estado de São Paulo” e do ambulatório do PROTER.

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

A seleção dos indivíduos pertencentes ao grupo controle foi realizada entre

idosos voluntários, que já tinham participado de atividades no Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), e participantes de um evento anual chamado “Envelhecer Sorrindo”. Nesse evento, as pessoas que desejassem participar de estudos na FMUSP deixaram um telefone para contato. Esses pacientes foram previamente avaliados por um psiquiatra para confirmar se não preenchiam nenhum critério de exclusão.

5.4 Instrumentos e métodos de avaliação

5.4.1 Avaliação clínica, cognitiva e funcional

Inicialmente todos os sujeitos do estudo realizaram avaliação psiquiátrica composta pelos seguintes instrumentos:

- MEEM (Folstein et al., 1975): é o teste de rastreio e triagem mais utilizado no mundo, que tem a finalidade de avaliar o funcionamento cognitivo global. É composto por diversas questões agrupadas em sete categorias: orientação, retenção ou registro de dados, atenção e cálculo, memória e linguagem. O escore do MEEM pode variar de zero a 30 pontos.
- “The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly” (CAMDEX) e CAMCOG (Roth et al., 1986), traduzido e adaptado para o Brasil por Bottino et al. (1999): o teste neuropsicológico CAMCOG faz parte da entrevista estruturada CAMDEX, um dos instrumentos mais utilizados no mundo para auxiliar no diagnóstico diferencial de transtornos mentais em indivíduos idosos. Consiste em uma bateria neuropsicológica concisa, desenvolvida para acessar as funções

cognitivas mais afetadas com os transtornos mentais. São oito categorias que englobam diversas questões: orientação, linguagem, memória, atenção, praxia, cálculos, pensamento abstrato e percepção. O escore do CAMCOG varia de zero a 107 pontos.

- “Bayer Activities of Daily Living Scale” (B-ADL) (Lehfeld et al., 1997), adaptado para a população brasileira por Folquitto et al. (“in press”): avalia o desempenho atual do paciente em atividades da vida diária. Um familiar ou alguém próximo ao paciente deve responder a 25 questões em uma escala de grau de comprometimento que varia entre 1 e 10. Existe a possibilidade “não sabe” e “não se aplica” quando não se tem a informação ou quando a dificuldade se relaciona a outro transtorno não-cognitivo, respectivamente. Tais perguntas são excluídas do número de pontos totais. Seu escore varia de zero a 25 pontos.
- HAM-D (Hamilton, 1960): é a escala para avaliação de sintomas depressivos mais utilizada em todo o mundo por pesquisadores. A HAM-D enfatiza os sintomas somáticos, o que a torna particularmente sensível a mudanças vivenciadas por pacientes gravemente deprimidos, e contribui para a difusão de seu uso em ensaios clínicos com antidepressivos. A versão utilizada é composta por 21 itens, avaliados de acordo com a intensidade e a frequência dentro de um período determinado de dias. A avaliação é baseada na entrevista e em informações de outras fontes, tais como prontuários e informações da enfermagem e/ou de familiares. Seu escore varia de zero a 62 pontos.
- Escala Montgomery–Asberg de Depressão (MADRS) (Montgomery e Asberg,

1979): também é amplamente utilizada, e difere da HAM-D pelo fato de não incluir sintomas somáticos ou psicomotores. Entretanto, avalia alguns dos principais sintomas do transtorno depressivo, tais como tristeza, redução do sono, lassidão, pessimismo e pensamentos suicidas. Seus itens incluem aspectos biológicos, cognitivos, afetivos e comportamentais. É composta por dez itens, e seu escore varia de zero a 60 pontos.

- “Cumulative Illness Rating Scale” (CIRS) (Linn et al., 1968): é um instrumento que quantifica as disfunções de seis sistemas orgânicos (cardiorrespiratório, gastrointestinal, genitourinário, musculoesquelético, psiconeurológico e sistema geral-endócrino), englobando treze questões em uma escala de gravidade de zero a 4 pontos. São calculados dois escores: o índice de gravidade da co-morbidade, que varia de um a 4 pontos, e o índice de co-morbidade, que varia de zero a 13 pontos.

5.4.2 Avaliação neuropsicológica

Logo após as avaliações médica e psiquiátrica, os pacientes foram avaliados por uma psicóloga (R.A.), utilizando os seguintes testes (versão em português) que fizeram parte da bateria neuropsicológica:

- Eficiência intelectual (quociente intelectual – QI), calculado com a soma de dois subtestes, um verbal e um não-verbal, ambos pertencentes ao “Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence” (WASI) (Wechsler, 1999):

- subteste verbal – vocabulário: avalia memória semântica por meio de sinônimos dados pelo paciente para vocábulos comuns de nossa língua (pontuação: de zero a 80 pontos);
- subteste não-verbal – matrizes: avalia raciocínio lógico e sequencial não-verbal (pontuação: de zero a 35 pontos).
- Memória verbal:
 - “Fuld Object Memory Evaluation” (FOME) (Fuld, 1980; traduzido para o Brasil por Camargo - não publicado; Bustamante, 2003): é um teste de aprendizagem visuo-verbal, composto por 10 objetos comuns do dia a dia (xícara, lápis, chupeta, pregador, botão, caixa de fósforos, escova de dentes, bola, pente, colher). Primeiramente o paciente reconhece o objeto pelo tato e em seguida, visualmente, são realizadas cinco evocações com teste de fluência verbal como prova de interferência entre cada uma delas. Após 15 minutos é feita uma evocação tardia seguida por prova de reconhecimento. O escore de evocação total é a soma dos itens evocados em cada uma das cinco tentativas, que varia de zero a 50 pontos; o escore de evocação tardia avalia o número de objetos lembrados após intervalo; e o escore de reconhecimento avalia o número de objetos corretos reconhecidos em prova de múltipla escolha, ambos variando de zero a 10 pontos.
 - Memória Lógica I e II (Wechsler, 1987): é um subteste da Escala Wechsler de Memória, que avalia a memória episódica verbal. Consiste em duas histórias compostas por 25 itens cada. Após o paciente ouvir as narrativas, são feitas uma evocação imediata e uma tardia, após 30 minutos. Os escores de evocação

imediate e tardia, que são calculados a partir da soma do número de itens lembrado de cada história, variam de zero a 50 pontos.

- Memória visual:
 - Reprodução Visual I e II (“Wechsler Memory Scale-Revised” – WMS-R) (Wechsler, 1987): é um subteste da Escala Wechsler de Memória, que avalia memória episódica visual, formado por quatro figuras abstratas. Após o paciente ver uma figura de cada vez, são realizadas evocação imediata e, após 30 minutos, evocação tardia. Os escores de evocação imediata e tardia, calculados a partir da soma do número de itens lembrado de cada figura, variam de zero a 41 pontos.
- Queixas subjetivas memória: Foram avaliadas com uma única pergunta (“Você se considera uma pessoa esquecida atualmente?”), porque já foi verificado, em estudos prévios, que esse método é tão apropriado quanto o uso de escalas, com a vantagem de ser mais rápido (Minett et al., “in press”), e que é suficiente para evidenciar correlação entre queixas de memória e desempenho em testes (Basset e Folstein, 1993; Schofield et al., 1997; Geerlings et al., 1999).
- Funções executivas:
 - Fluência verbal categoria animal (Tombaugh et al., 1996 apud Spreen e Strauss, 1998; padronizado para a população brasileira por Brucki e Rocha, 2004): apesar de ter aplicação simples, é uma tarefa cognitiva complexa e muito sensível para avaliar disfunção do lobo frontal. O teste de fluência verbal categoria semântica mais utilizado é o de categoria animal, em que o paciente deve falar, durante um minuto, o máximo de nomes de animais que conseguir recordar. Seu escore é

dado pela soma do número de itens evocados.

- Fluência verbal categoria fonêmica (FAS) (Spreen e Benton, 1977): teste bastante utilizado e sensível para avaliar disfunção do lobo frontal. O paciente recebe a instrução de falar, durante um minuto, o máximo de palavras que conseguir recordar começadas com a letra F, excluindo nomes próprios, palavras derivadas e verbos iguais em conjugações diferentes. O mesmo procedimento é repetido para as letras A e S. O escore é dado pela soma das palavras evocadas em cada uma das letras.
- Dígitos (WMS-R) (Wechsler, 1987): subtteste da Escala Wechsler de Memória, que avalia amplitude atencional (dígitos diretos) e memória de trabalho (dígitos inversos). Na prova de dígitos diretos, o paciente, depois de ouvir uma série de números, deve repeti-la na mesma ordem. Já na prova de dígitos inversos, ele deve repetir na ordem inversa que ouviu, isto é, de trás para frente. O escore de ambas as provas é a soma das alternativas respondidas corretamente, que varia de zero a 12 pontos.
- “Stroop Test” – parte C, versão Victoria (Regard, 1981 apud Spreen e Strauss, 1998): utilizado para avaliar velocidade, atenção e controle inibitório. Nessa parte do teste, em que nomes de cores estão escritos em um cartão com cores diferentes de tinta, é solicitado ao paciente que não leia, mas que diga o nome da cor da tinta utilizada em cada item. Seu escore é dado pelo tempo em segundos que o paciente necessitou para concluir a tarefa, além do número de erros cometidos.
- “Trail Making Test” – parte B (TMTB) (Army Individual Test Battery, 1944):

teste de fácil aplicação e muito utilizado para avaliar velocidade, rastreamento visuo-motor, atenção dividida e flexibilidade mental. Nessa segunda parte do teste, estão distribuídos aleatoriamente em uma folha de papel 13 números e 12 letras, e é solicitado ao paciente que ligue consecutivamente, de forma alternada, os números e as letras, sem tirar o lápis do papel, o mais rápido que conseguir. O escore é dado pelo total de segundos utilizados para concluir a tarefa, e também pela soma do número de erros cometidos.

- Velocidade de processamento:
 - Teste de cancelamento (Mesulam, 1985): teste utilizado para avaliar velocidade, atenção, rastreamento visuo-motor e planejamento. Em uma folha são distribuídas, de forma aleatória, 88 letras, sendo solicitado ao paciente que faça um círculo em toda letra A o mais rápido que conseguir. O escore é dado pelo número de segundos utilizados para completar a prova, e também pelo número de erros e omissões.
 - “Stroop Test” – partes A e B (Regard, 1981 apud Spreen e Strauss, 1998): teste utilizado para avaliar velocidade. Na parte B, são avaliados velocidade e controle inibitório, sendo solicitado ao paciente que fale o nome da cor da tinta com que palavras comuns foram escritas; na parte A, o paciente é solicitado a nomear as cores de cada retângulo. O escore de cada parte é calculado pelo total de segundos utilizados para concluir a tarefa, e também pela soma do número de erros cometidos.
 - “Trail Making Test” – parte A (TMTA) (Army Individual Test Battery, 1944): teste de fácil aplicação e muito utilizado para avaliar velocidade, atenção e

rastreamento visuo-motor. Nessa primeira parte do teste, 25 números estão distribuídos, de forma aleatória, em uma folha de papel, sendo solicitado ao paciente que ligue os números na ordem crescente sem tirar o lápis do papel e o mais rápido possível. O escore é dado pelo total de segundos utilizados para concluir a tarefa, e também pela soma do número de erros cometidos.

5.5 Aquisição dos exames de ressonância magnética

Após a avaliação neuropsicológica, os pacientes foram submetidos a exame de RM no Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP, utilizando um aparelho GE Signa Horizon LX de 1,5 Tesla. Os exames foram gravados em discos ópticos para análise posterior. Os cortes foram obtidos obedecendo à seguinte seqüência: A) séries axiais pesadas em T1 pela técnica “spin-echo”; B) volume 3D FSGPR, 256 x 256, FOV = 24, espessura do corte 1,2 mm, sem “gap”, de todo o cérebro. Esses volumes, posteriormente, foram processados com o programa “Statistical Parametric Mapping” (SPM), no Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM21) coordenado pelo Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, o qual concordou em colaborar para o desenvolvimento do projeto em questão. Com essa seqüência, foi possível investigar, de maneira sistemática, todo o cérebro e as regiões específicas, buscando diferenças de densidade de substância branca e de substância cinzenta nos grupos de indivíduos estudados.

Uma aquisição de imagem piloto, com paciente idoso, foi realizada para quantificar o tempo total de aquisição, que foi de 35 minutos.

5.6 Método de análise de ressonância magnética estrutural

voxel-a-voxel

O SPM, desenvolvido por membros do Wellcome Department of Cognitive Neurology, do Reino Unido (Friston et al., 1995), é um dos programas mais difundidos para essa finalidade, e funciona sobre base do programa MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA, Estados Unidos). Em estudos de “Positron Emission Tomography” (PET) e “Single Photon Emission Computed Tomography” (SPECT) que utilizam o SPM, as imagens de cada sujeito são transformadas de modo a se conformar a um espaço anatômico padronizado (normalização espacial). Em seguida, são comparadas estatisticamente entre grupos (voxel-a-voxel), produzindo mapas estatísticos que demonstram a localização de grupamentos de voxel em que foram detectadas diferenças significativas do metabolismo de glicose de repouso ou redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) entre os grupos (Friston et al., 1996). Já para os dados de RM estrutural, a metodologia para análise volumétrica voxel-a-voxel foi denominada Morfometria Baseada no Voxel (“Voxel-Based Morphometry” – VBM) (Ashburner e Friston, 2000). Os métodos de VBM representam grande avanço, pois são menos trabalhosos quando comparados à volumetria manual, podem ser repetidos da mesma forma em outros centros e avaliam o cérebro todo (Ashburner e Friston, 2000).

5.6.1 Processamento das imagens

Para realizar esse tipo de análise estatística, que compara um grupo de pacientes com um grupo de controles saudáveis, algumas etapas são realizadas: conversão das

imagens do formato DICOM para o formato ANALYSE; reorientação para a convenção neurológica; marcação da comissura anterior (CA) como ponto de origem da imagem (0x0x0); normalização espacial; segmentação e suavização das imagens. Depois que as imagens de todos os sujeitos foram padronizadas espacialmente e suavizadas, a etapa final consiste na aplicação de um teste estatístico para todos os voxels do volume cerebral um a um. Somente foram analisados os voxels com valores absolutos acima de um limiar de p não corrigido para comparações múltiplas de 0,05 de substâncias cinzenta e branca. Com esse processo, são produzidos os mapas paramétricos estatísticos, evidenciando os voxels nos quais as concentrações de substâncias cinzenta e branca diferem de forma estatisticamente significativa, num limiar de significância estatística definido pelo pesquisador. Assim, é considerado rígido quando p não corrigido para comparações múltiplas for $< 0,001$ ou não-rígido quando p não corrigido para comparações múltiplas for $< 0,01$. As principais etapas do SPM para realizar esse tipo de processamento de neuroimagem estão detalhadas a seguir:

Normalização: A imagem modelo aplicada com o SPM é conformada para o espaço definido pelo International Consortium for Brain Mapping e o projeto P-20 do National Institute of Health, aproximando-se do espaço descrito no Atlas de Talairach e Tournoux (1998).

Segmentação: As imagens de RM estrutural são segmentadas automaticamente em extratos de substâncias cinzenta e branca e líquido cefalorraquidiano, formando arquivos distintos. O algoritmo de segmentação primeiramente determina a transformação linear que melhor iguala a imagem a ser segmentada com a imagem modelo “a priori”, caso esta tenha sido especificada. Após análise do cluster, usando-se

três imagens probabilísticas “a priori”, calcula-se a probabilidade da existência de cada voxel da imagem “a priori” referente à imagem original, gerando, assim, nova imagem. Em seguida, o tecido extracerebral é retirado pela diferença da soma da imagem de substância cinzenta com a de substância branca aplicada sobre a imagem da qual o tecido será removido.

Suavização: Nessa etapa, filtros de suavização são utilizados para borramento e redução de ruído. O borramento é utilizado em pré-processamento, como na remoção de pequenos detalhes de uma imagem antes da extração de objetos (grandes), e a conexão de ruídos pode ser conseguida pelo borramento com filtro tanto linear como não-linear.

O VBM otimizado (Good et al., 2001) utiliza um molde específico para o estudo, consistindo de uma imagem média das imagens T1, uma imagem média das imagens de substância cinzenta, uma imagem média das imagens de substância branca, e, por fim, uma imagem média das imagens de líquido cefalorraquidiano. Para a criação desses moldes, foram utilizados 31 pacientes e 21 controles saudáveis desse mesmo estudo. As imagens originais foram espacialmente normalizadas para as imagens molde do SPM, baseadas em modelos do Montreal Neurological Institute (MNI) (Mazziotta et al., 1995). O passo da normalização especial foi restrito a 12 parâmetros lineares, a fim de minimizar a deformação na imagem original de cada sujeito. Após serem normalizadas espacialmente, as imagens foram segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano, usando a técnica de análise de bloco e os mapas probabilísticos pré-definidos no pacote do SPM. O processo de segmentação incluiu extração do tecido extracerebral e correção para não-uniformidade de intensidade das imagens. Por fim, as imagens segmentadas foram suavizadas com filtro gaussiano

isotrópico de 8 mm. Após esses passos, foram geradas as médias das imagens, obtendo-se, assim, os modelos do próprio estudo.

Subseqüentemente, a partir de moldes adaptados para o próprio estudo, todas as imagens dos sujeitos (48 pacientes e 31 indivíduos saudáveis) foram processadas seguindo o protocolo do VBM otimizado (Good et al., 2001). Inicialmente, as imagens originais foram segmentadas, normalizando-se espacialmente os extratos de substâncias cinzenta e branca, usando como base os moldes adaptados de substâncias cinzenta e branca (12 parâmetros de transformações lineares e não-lineares – 7x9x7 de função base). Os parâmetros resultantes dessas normalizações foram reaplicados à imagem original. Essas imagens completamente normalizadas foram refatiadas por meio de interpolação trilinear para um voxel de tamanho 2x2x2 mm³ e segmentadas em partições de substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano. Desse modo, as estruturas do cérebro foram reduzidas após a normalização espacial para ter sua contagem total diminuída para uma quantidade proporcional ao grau de volume reduzido. Com a inclusão do passo de modulação, as imagens de substância cinzenta obtidas após a segmentação passaram a representar mapas com a quantidade absoluta de substância cinzenta (Good et al., 2001). Finalmente, essas imagens foram suavizadas com a utilização de filtro gaussiano isotrópico de 12 mm.

5.6.2 Análise estatística

Depois de realizadas as etapas de processamento das imagens, conforme descrito anteriormente, foram aplicados testes estatísticos voxel-a-voxel, a fim de comparar os grupos estudados. Esse processamento gera mapas paramétricos, demonstrando a

localização espacial e a extensão das diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em questão.

A comparação estatística entre grupos foi obtida por meio da média dos volumes de substância cinzenta e de substância branca, utilizando-se o modelo linear geral baseado na teoria dos campos gaussianos aleatória (Friston et al., 1995). Somente os voxels com valor absoluto $> 0,05$ entraram na análise, resultando um volume de procura de aproximadamente 250.000 voxels. A medida da contagem total de substância cinzenta e de substância branca foi incluída como variável de confusão. Essa variável foi dada pela contagem total de voxels de cada compartimento de cada sujeito. O resultado estatístico foi transformado em escores de Z e visualizado como mapas estatísticos paramétricos dentro de um espaço padrão, com limiar de $Z = 3,09$ (correspondendo a $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas).

Inicialmente foi feita a comparação entre o volume cerebral total de substâncias branca e cinzenta dos dois grupos. Em seguida, foi feita a escolha de duas áreas cerebrais específicas de interesse, hipocampo e giro para-hipocampal, por meio da abordagem de região de interesse (ROI) automática, pois ao se eleger uma área menor do cérebro pode-se aumentar a acurácia do VBM para detectar diferenças entre os grupos (Maguire et al., 2000).

Após a comparação entre o volume de substância cinzenta do hipocampo e do giro para-hipocampal dos dois grupos, foram gerados mapas paramétricos demonstrando a correlação entre o volume de cada estrutura e os escores nos testes cognitivos, e as escalas para cada grupo estudado. A correlação entre as variáveis estudadas foi feita utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson (r).

5.7 Procedimentos

Após a seleção dos pacientes seguida de triagem para confirmação do diagnóstico, os pacientes receberam informações sobre o estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ingressaram na pesquisa. Esses indivíduos passaram, inicialmente, por avaliação psiquiátrica, seguida de avaliação neuropsicológica, e, por fim, foram submetidos a RM previamente agendada.

Os indivíduos do grupo controle, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, também passaram por avaliações psiquiátrica e neuropsicológica, sendo posteriormente submetidos a RM.

5.8 Análise estatística dos dados clínicos e neuropsicológicos

Para o armazenamento de dados e para os cálculos estatísticos foi utilizado o programa “Statistical Package for the Social Sciences” – versão 14.01 para Windows (SPSS Inc., 2005), em um computador IBM-compatível.

Foram feitas, inicialmente, estatísticas descritivas de todos os dados, incluindo média, desvio padrão, frequência e porcentagem. Os dados contínuos, dos grupos de indivíduos, foram comparados pelo teste t de Student, quando a normalidade foi constatada via “Q-Q plot”, ou pelo teste de Mann-Whitney, quando as variáveis não seguiam distribuição normal. A análise das frequências de categorias foi feita utilizando-se o teste exato de Fisher ou o teste do qui quadrado com correção de continuidade.

Nessa primeira análise, verificou-se que os grupos apresentavam diferença significativa quanto à escolaridade, e que, portanto, existia a necessidade de compará-los utilizando a variável escolaridade como co-variável. Para essa análise foi utilizada a análise de co-variância (ANCOVA). O pressuposto de variâncias homogêneas foi testado para comparação dos grupos utilizando a ANCOVA.

5.9 Considerações éticas

Todos os participantes do estudo foram informados verbalmente e por escrito sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, do caráter voluntário de sua participação e da possibilidade de não concordância em participar, sem que isso viesse a acarretar qualquer alteração em seu tratamento ou atendimento recebido. Os indivíduos só foram incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Pós-Informado aprovado pelo Comitê de Ética para Análise e Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP. Esse termo incluía detalhes sobre avaliações clínicas, testes neuropsicológicos e exame de RM.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Análise amostral

6.1.1 Caracterização da amostra estudada

As características sociodemográficas da população estudada estão apresentadas, de forma resumida, na Tabela 3. As variáveis categoriais gênero, estado civil e queixas de memória foram apresentadas em frequência e porcentagem, assim como diagnóstico e idade de início dos sintomas, que se referem somente ao grupo de pacientes. As variáveis idade, anos de escolaridade e QI estão expressas em média e desvio padrão, assim como número de episódios depressivos prévios, que se refere somente ao grupo de pacientes.

A caracterização sociodemográfica demonstrou que os grupos eram balanceados para as variáveis idade, gênero, estado civil, queixas de memória e QI. Todos os indivíduos que participaram do estudo eram destros. A variável escolaridade apresentou diferença significativa entre os grupos com e sem transtornos depressivos. Do grupo de 48 pacientes, 45 receberam diagnóstico de TDM e 3, de distímia. Com relação à idade de início dos sintomas depressivos, 28 pacientes foram classificados como DIT e 20 pacientes como DIP. Foram classificados com DIT aqueles idosos que relataram nunca ter recebido diagnóstico

e/ou tratamento para depressão antes dos 60 anos de idade. A confirmação desse dado, assim como do número de episódios depressivos prévios, foi feita por um familiar, sempre que possível, o que ocorreu com 41 (85,41%) pacientes. Desses familiares, 13 (31,70%) eram cônjuges, 20 (48,78%) eram filhos e 8 (19,51%), outros.

Com relação aos medicamentos usados na época das avaliações e do exame de neuroimagem, dos 48 idosos com transtornos depressivos, 8 (16,67%) já usavam algum antidepressivo, 10 (20,83%) usavam benzodiazepínico, 20 (41,66%) usavam anti-hipertensivos, 4 (8,33%) faziam uso de antiagregante plaquetário, 4 (8,33%) tomavam hiperglicemiante, 4 (8,33%) usavam estatinas e 21 (43,75) tomavam cálcio, ferro ou alguma vitamina. Dos 31 idosos que formaram o grupo controle, 17 (54,83%) usavam anti-hipertensivos, 4 (12,90%) tomavam antiagregante plaquetário, 3 (9,67%) faziam uso de anticoagulante, 2 (6,45%) tomavam hiperglicemiante, 9 (29,03%) usavam estatinas, 2 (6,45%) faziam uso de antiarrítmico e 16 (51,61%) tomavam cálcio, ferro ou alguma vitamina.

Tabela 3 - Características sociodemográficas da população estudada

Variável		Pacientes (n = 48)	Controles (n = 31)	Teste estatístico e p- valor
Gênero	F	34 (70,8%)	23 (74,2%)	$X^2 = 0,106$ $p = 0,745^{(1)}$
	M	14 (29,2%)	8 (25,8%)	
Idade (anos)		70,04 ± 6,67	70,29 ± 7,24	$t = -0,156$ $p = 0,876$
Escolaridade (anos)		6,42 ± 5,61	9,39 ± 4,58	$t = -2,462$ $p = 0,016$
QI estimado		78,88 ± 16,21	86,90 ± 11,14	$F = 1,004$ $p = 0,320^{(2)}$
Estado civil	Casados	24 (50,0%)	17 (54,8%)	$X^2 = 0,658$ $p = 0,720^{(1)}$
	Viúvos	18 (37,6%)	9 (29,0%)	
	Solteiros	6 (12,6%)	5 (16,2%)	
Queixas de memória	Sim	40 (83,3%)	25 (80,6%)	$X^2 = 0,093$ $p = 0,760^{(1)}$
	Não	8 (16,7%)	6 (19,4%)	
Diagnóstico*		TDM = 45 (93,75%) Distímia = 3 (6,25%)	_____	_____
Idade de início dos sintomas*		DIT = 28 (58,33%) DIP = 20 (41,64%)	_____	_____
Número de episódios depressivos prévios*		1,48 ± 2,26	_____	_____

Os valores em negrito têm significância estatística.

n = número de pacientes; F = feminino; M = masculino; TDM = transtorno depressivo maior; DIT = depressão de início tardio; DIP = depressão de início precoce; p- valor referente aos testes *t* de Student e do qui quadrado⁽¹⁾ e ao teste ANCOVA⁽²⁾.

* Essas variáveis referem-se somente aos pacientes.

As características clínicas da população estudada estão descritas na Tabela 4.

As variáveis das escalas estão expressas em média e desvio padrão.

A média da pontuação das variáveis MEEM, B-ADL, MADRS e HAM-D foi significativamente diferente entre os dois grupos. O escore do teste de MEEM, que avalia o funcionamento cognitivo global, foi capaz de diferenciar os dois grupos, mas

o resultado do teste CAMCOG, que também avalia cognição, não apresentou diferenças entre os dois grupos. Com relação ao escore da escala HAM-D, que avalia sintomas depressivos, pode-se considerar que essa amostra era composta, em sua maioria, por pacientes com sintomas depressivos leves e moderados. Segundo nota de corte proposta por Del Porto (1989) para essa escala, geralmente aceita na prática clínica, escores acima de 25 pontos identificam pacientes gravemente deprimidos, escores entre 18 e 24 pontos referem-se a graus moderados, e escores entre 7 e 17 pontos referem-se a graus leves de depressão. Na amostra avaliada, 7 (14,58%) pacientes apresentavam sintomas depressivos graves, 20 (41,67%) pacientes apresentavam sintomas depressivos moderados e 21 (43,75%), sintomas depressivos leves.

Com relação à pontuação da escala CIRS, os dois grupos apresentaram índices tanto de co-morbidades clínicas como de gravidade muito similares. As co-morbidades mais freqüentes apresentadas tanto pelos idosos com transtornos depressivos como pelos idosos sem transtornos depressivos foram: hipertensão arterial, gastrointestinal, musculoesquelético e pele. Analisando cada item da escala separadamente, os grupos só apresentaram diferença no item co-morbidades respiratórias, com maior incidência entre os pacientes. Esses dados estão descritos na Tabela 5.

Tabela 4 - Características clínicas da população estudada

Variável	Pacientes (n = 48)	Controles (n = 31)	Teste estatístico e p- valor
MEEM	25,19 ± 3,77	28,10 ± 1,95	F = 8,830 p = 0,004⁽¹⁾
CAMCOG	82,83 ± 13,91	90,65 ± 9,22	F = 2,465 p = 0,121 ⁽¹⁾
MADRS	23,58 ± 1,23	8,78 ± 1,23	t = 17,374 p < 0,001
HAM-D	18,58 ± 5,93	2,55 ± 1,67	t = 17,666 p < 0,001
B-ADL	2,28 ± 1,00	1,31 ± 0,59	MW = 202,50 p < 0,001⁽²⁾
CIRS–índice	1,76 ± 1,23	1,25 ± 0,23	MW = 716,00 p = 0,777 ⁽²⁾
CIRS–gravidade	0,64 ± 0,91	0,54 ± 0,99	MW = 668,50 p = 0,384 ⁽²⁾

Os valores em negrito têm significância estatística.

n = número de pacientes; MEEM = Mini-exame do Estado Mental; CAMCOG = “Cambridge Cognitive Examination”; MADRS = Escala de Depressão Montgomery–Asberg; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; B-ADL = “Bayer Activities of Daily Living Scale”; CIRS = “Cumulative Illness Rating Scale”, índice de co-morbidade e de gravidade; p- valor referente aos testes *t* de Student, ANCOVA⁽¹⁾ e de Mann-Whitney⁽²⁾.

Tabela 5 – Itens da escala de co-morbidades CIRS

Variável	Pacientes (n = 48)	Controles (n = 31)	Teste estatístico e p- valor
Cardiológico (só coração)	1,29 ± 0,61	1,39 ± 0,66	MW = 686,00 p = 0,436
Hipertensão arterial (gravidade)	1,58 ± 0,61	1,52 ± 0,57	MW = 706,50 p = 0,671
Vascular, linfático, hematopoiético	1,10 ± 0,42	1,06 ± 0,35	MW = 722,00 p = 0,561
Respiratório (abaixo da laringe)	1,23 ± 0,47	1,03 ± 0,18	MW = 612,00 p = 0,028
Olhos, orelhas, nariz, garganta	1,15 ± 0,41	1,06 ± 0,25	MW = 698,00 p = 0,377
Gastrointestinal (alto)	1,35 ± 0,66	1,35 ± 0,75	MW = 729,00 p = 0,840
Intestino (hérnia)	1,08 ± 0,34	1,06 ± 0,35	MW = 722,50 p = 0,570
Hepático (só fígado)	1,02 ± 0,14	1,03 ± 0,18	MW = 735,50 p = 0,754
Renal (só rim)	1,04 ± 0,20	1,03 ± 0,18	MW = 737,00 p = 0,832
Geniturinário	1,19 ± 0,53	1,10 ± 0,39	MW = 699,00 p = 0,388
Musculoesquelético e pele	1,38 ± 0,57	1,48 ± 0,67	MW = 692,00 p = 0,534
Neurológico (menos demência)	1,04 ± 0,20	1,03 ± 0,18	MW = 737,00 p = 0,832
Endócrino, metabólico, infecções, tosse, outros	1,27 ± 0,49	1,29 ± 0,58	MW = 734,50 p = 0,898

CIRS = “Cumulative Illness Rating Scale”; p- valor referente ao teste de Mann-Whitney.

6.1.2 Desempenho nos testes neuropsicológicos

Na Tabela 6 estão descritas as médias dos valores brutos dos testes neuropsicológicos que avaliam a memória, expressas em média e desvio padrão, e a comparação do desempenho entre os dois grupos.

Diferença significativa entre os dois grupos foi verificada em teste de memória visual imediata e tardia, Reprodução Visual I e II. Nas variáveis FOME, estocagem e reconhecimento, a média dos dois grupos foi igual. As outras variáveis que avaliam memória apresentaram média da pontuação inferior para o grupo de deprimidos, mas essa diferença não foi significativa.

Tabela 6 – Desempenho da amostra estudada em testes que avaliam memória

Variável	Pacientes (n = 48)	Controles (n = 31)	Teste estatístico e p- valor
Vocabulário	37,83 ± 13,41	43,03 ± 10,88	F = 0,063 p = 0,803
FOME–total	39,42 ± 5,79	42,62 ± 5,33	F = 3,350 p = 0,071
FOME–evocação tardia	8,54 ± 1,30	9,19 ± 0,87	F = 3,572 p = 0,063
Memória lógica I	16,53 ± 8,35	18,00 ± 6,35	F = 0,289 p = 0, 592
Memória lógica II	11,68 ± 8,48	12,94 ± 7,90	F = 0,323 p = 0, 571
Reprodução visual I	23,96 ± 10,45	32,74 ± 6,83	F = 10,517 p = 0, 002
Reprodução visual II	15,85 ± 11,80	25,61 ± 10,04	F = 8,032 p = 0, 006

Os valores em negrito têm significância estatística.

FOME = “Fuld Object Memory Evaluation”; p- valor referente ao teste ANCOVA.

Na Tabela 7 estão descritas as médias dos valores brutos dos testes neuropsicológicos que avaliam funções executivas, expressas em média e desvio padrão, e a comparação do desempenho entre os dois grupos.

Diferença significativa entre os dois grupos foi verificada na variável TMTB–tempo. As outras variáveis que avaliam funções executivas apresentaram média da

pontuação inferior para o grupo de deprimidos, embora a diferença não tenha sido significativa.

Tabela 7 – Desempenho da amostra estudada em testes que avaliam funções executivas

Variável	Pacientes (n = 48)	Controles (n = 31)	Teste estatístico e p- valor
Matrizes	6,67 ± 5,47	14 ± 7,33	F = 1,761 p = 0,189
Dígitos diretos	6,29 ± 1,90	6,71 ± 1,86	F = 0,051 p = 0,822
Dígitos inversos	3,71 ± 1,59	4,81 ± 1,85	F = 2,915 p = 0,092
TMTB–tempo ⁽¹⁾	285,75 ± 185,85	184,23 ± 97,69	F = 7,065 p = 0,010
TMTB–erros ⁽²⁾	2,59 ± 2,55	2,10 ± 2,77	F = 0,200 p = 0,657
“Stroop Test” – parte C–tempo ⁽¹⁾	49,59 ± 23,01	40,16 ± 13,72	F = 2,641 p = 0,109
“Stroop Test” – parte C–erros ⁽²⁾	2,87 ± 5,32	2,52 ± 5,97	F = 0,012 p = 0,912
Animais	13,58 ± 4,68	15,42 ± 3,51	F = 0,119 p = 0,731
FAS	27,19 ± 12,79	29,87 ± 9,94	F = 0,003 p = 0,957

Os valores em negrito têm significância estatística.

TMTB = “Trail Making Test” – parte B.

⁽¹⁾ Nessas variáveis, os valores estão expressos em segundos. ⁽²⁾ Nessas variáveis, quanto maior o valor, pior o desempenho. p- valor referente ao teste ANCOVA.

Na Tabela 8 estão descritas as médias dos valores brutos dos testes neuropsicológicos que avaliam velocidade de processamento, expressas em média e desvio padrão, e a comparação do desempenho entre os dois grupos.

Diferença significativa entre os dois grupos foi verificada nas variáveis TMTA–tempo e cancelamento–tempo. As outras variáveis que avaliam velocidade de

processamento apresentaram média da pontuação inferior para o grupo de deprimidos, no entanto a diferença não foi significativa.

Tabela 8 – Desempenho da amostra estudada em testes que avaliam velocidade de processamento

Variável	Pacientes (n = 48)	Controles (n = 31)	Teste estatístico e p- valor
TMTA–tempo ⁽¹⁾	95,27 ± 60,32	58,55 ± 25,42	F = 6,011 p = 0,017
TMTA–erros ⁽²⁾	0,68 ± 1,23	0,35 ± 0,60	F = 0,599 p = 0,441
“Stroop Test” – parte A–tempo ⁽¹⁾	29,09 ± 13,22	25,06 ± 8,59	F = 0,318 p = 0,574
“Stroop Test” – parte B–tempo ⁽¹⁾	30,82 ± 11,80	28,77 ± 10,22	F = 0,061 p = 0,805
Cancelamento– tempo ⁽¹⁾	49,71 ± 24,77	31,17 ± 13,66	F = 8,106 p = 0,006
Cancelamento–erros ⁽²⁾	0,23 ± 0,69	0,03 ± 0,18	F = 1,560 p = 0,216

Os valores em negrito têm significância estatística.

TMTA = “Trail Making Test” – parte A.

⁽¹⁾ Nessas variáveis, os valores estão expressos em segundos. ⁽²⁾ Nessas variáveis, quanto maior o valor, pior o desempenho. p- valor referente ao teste ANCOVA.

6.1.3 Comparação dos volumes totais e de regiões de interesse

A comparação do volume global médio de substância branca e de substância cinzenta dos dois grupos não indicou diferença significativa.

Nos dois grupos, não foi observada diferença significativa na comparação dos volumes de substância cinzenta das duas regiões de interesse, hipocampo e giro parahipocampal.

6.1.4 Correlação entre testes de memória, testes cognitivos e escalas para avaliar sintomas depressivos e atividades da vida diária, com regiões de interesse

Nas tabelas 9 a 12 estão descritas as correlações entre volume de substância cinzenta do hipocampo e do giro para-hipocampal e testes cognitivos do grupo de idosos com transtornos depressivos e do grupo de idosos sem transtornos depressivos, respectivamente. As variáveis que não aparecem nas tabelas são aquelas em que não foi verificada correlação significativa (CAMCOG, HAM-D, MADRS, B-ADL, vocabulário e fluência verbal).

No grupo de idosos com transtornos depressivos, foi verificada correlação entre teste de memória episódica verbal, Memória Lógica I e hipocampo esquerdo, giro para-hipocampal direito e giro para-hipocampal esquerdo (Tabelas 9 e 10, Figura 1). Também foi observada correlação entre evocação tardia do teste de aprendizagem visuo-verbal, FOME e giro para-hipocampal esquerdo, e teste de memória episódica visual, Reprodução Visual I e giro para-hipocampal esquerdo (Tabela 10, Figuras 2 e 3).

Tabela 9 – Correlação entre volume do hipocampo e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos com transtornos depressivos

Teste	Hipocampo direito				Hipocampo esquerdo				p-valor ⁽⁴⁾	
	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-escore ⁽²⁾	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-escore ⁽²⁾		Número de voxels ⁽³⁾
	x	y	z			x	y		z	
Memória Lógica I	_____*			_____*	-18	-35	0	3,38	7	0,023

⁽¹⁾ Coordenadas do voxel com maior valor significativo, segundo Talairach e Tournoux (1998).

⁽²⁾ Z-escore do voxel com maior valor significativo; o voxel relatado na tabela é significante, com limiar de $p < 0,001$ corrigido.

⁽³⁾ Número total de voxels na região que passou pela nota de corte inicial de $p < 0,05$.

⁽⁴⁾ Nível de significância para o voxel após correção para múltiplas comparações.

* Nessa situação não foram gerados mapas, porque os valores dos voxels foram abaixo do limiar de 0,05.

Tabela 10 – Correlação entre volume do giro para-hipocampal e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos com transtornos depressivos

Teste	Giro para-hipocampal direito				Giro para-hipocampal esquerdo				p-valor ⁽⁴⁾			
	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-escore ⁽²⁾	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-escore ⁽²⁾		Número de voxels ⁽³⁾		
	x	y	z			x	y		z			
Memória Lógica I	20	-35	-8	3,22	2	0,044	-16	-37	-3	3,78	37	0,007
Reprodução Visual I	_____*			_____*	_____*	_____*	-16	-37	-2	3,21	3	0,039
FOME-tardia	_____*			_____*	_____*	_____*	-22	-39	-6	3,20	7	0,040

⁽¹⁾ Coordenadas do voxel com maior valor significativo, segundo Talairach e Tournoux (1998).

⁽²⁾ Z-escore do voxel com maior valor significativo; o voxel relatado na tabela é significante, com limiar de $p < 0,001$, corrigido.

⁽³⁾ Número total de voxels na região que passou pela nota de corte inicial de $p < 0,05$.

⁽⁴⁾ Nível de significância para o voxel após correção para múltiplas comparações.

FOME = “Fuld Object Memory Evaluation”.

* Nessa situação não foram gerados mapas, porque os valores dos voxels foram abaixo do limiar de 0,05.

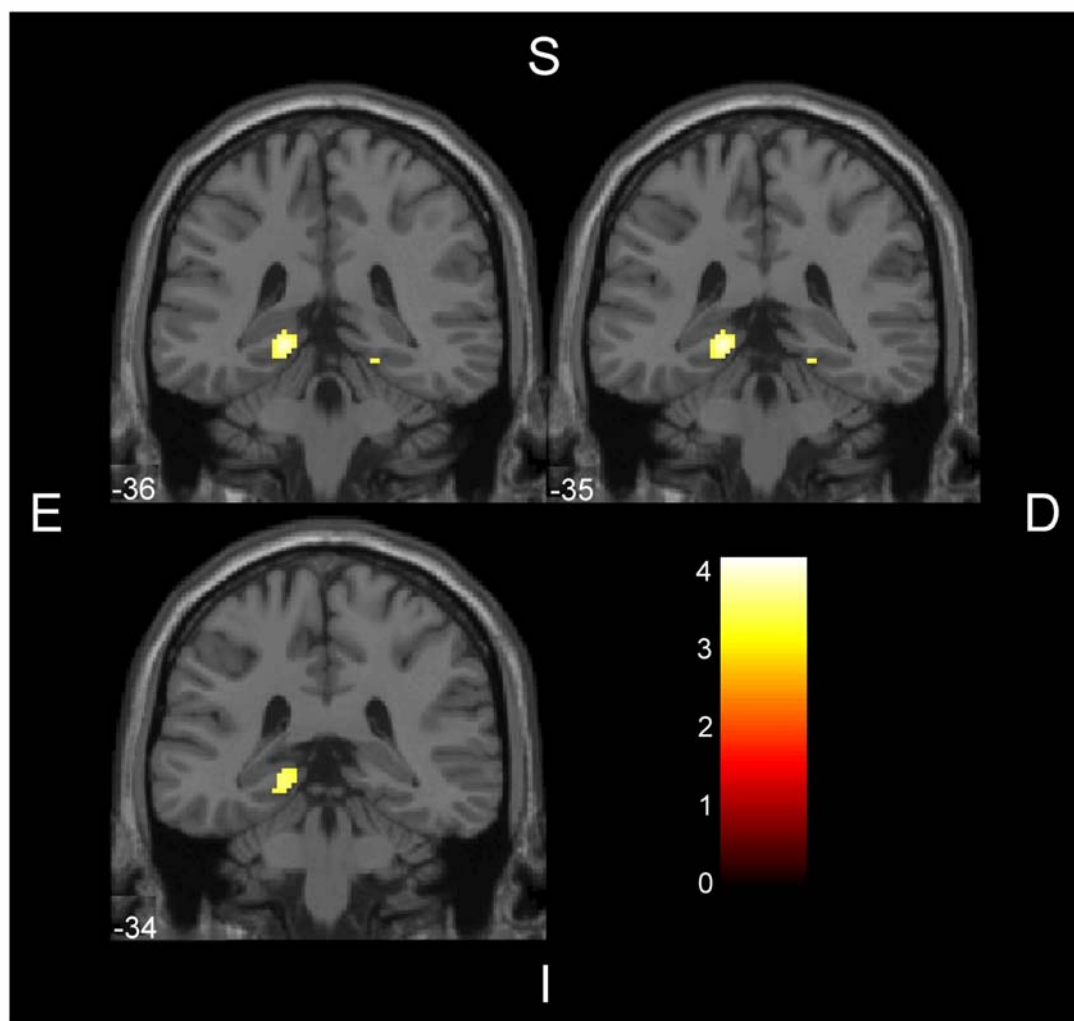


Figura. 1. Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de memória verbal imediata (Memória Lógica I) e volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$) em 48 idosos com transtornos depressivos. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereostático Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1998), demonstrando ativação em hipocampo esquerdo, giro para-hipocampal direito e giro para-hipocampal esquerdo. Os números associados a cada fatia do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z do referido Atlas. E = lado esquerdo do cérebro; D = lado direito do cérebro; S = superior; I = inferior.

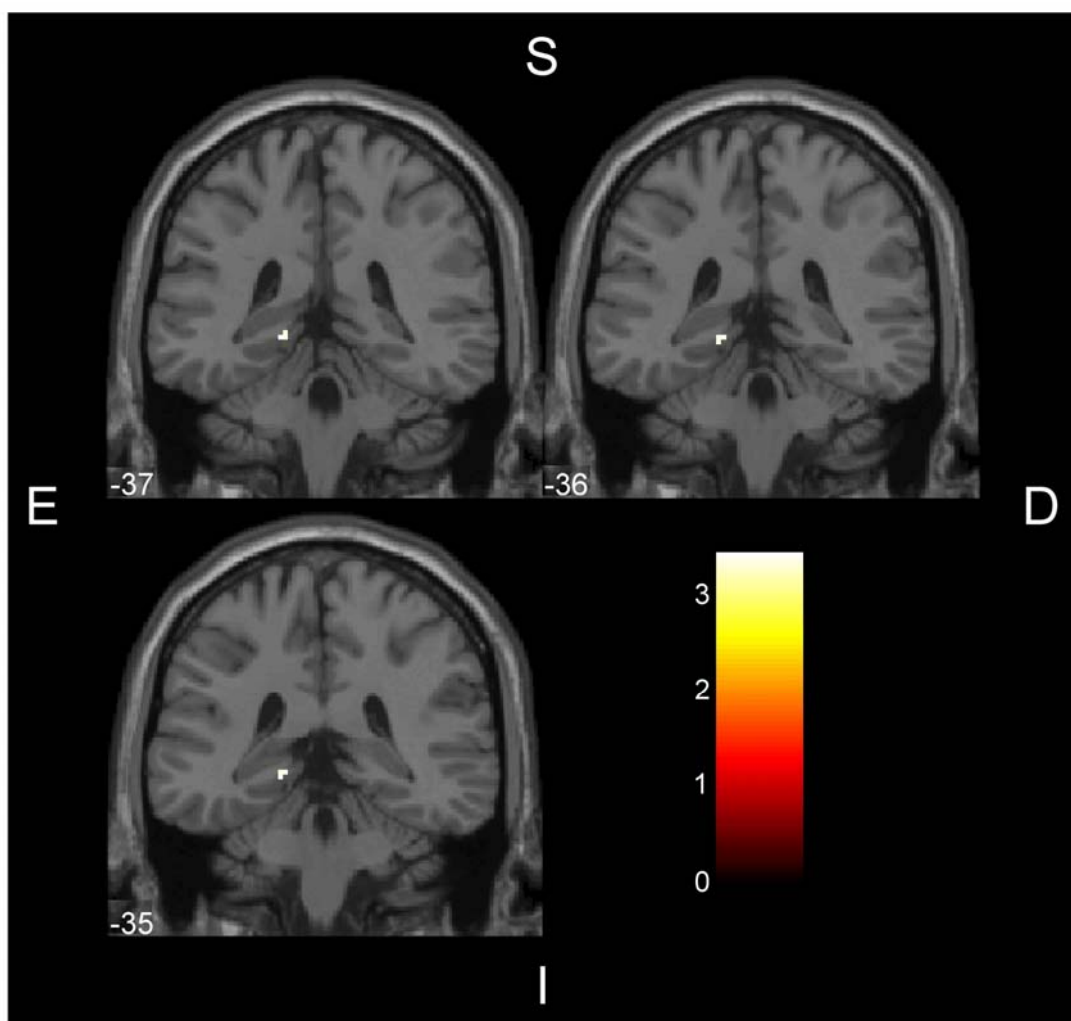


Figura 2. Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de memória visual imediata (Reprodução Visual I) e volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$) em 48 idosos com transtornos depressivos. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereostático Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1998), demonstrando ativação no giro para-hipocampal esquerdo. Os números associados a cada fatia do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z do referido Atlas.
E = lado esquerdo do cérebro; D = lado direito do cérebro; S = superior; I = inferior.

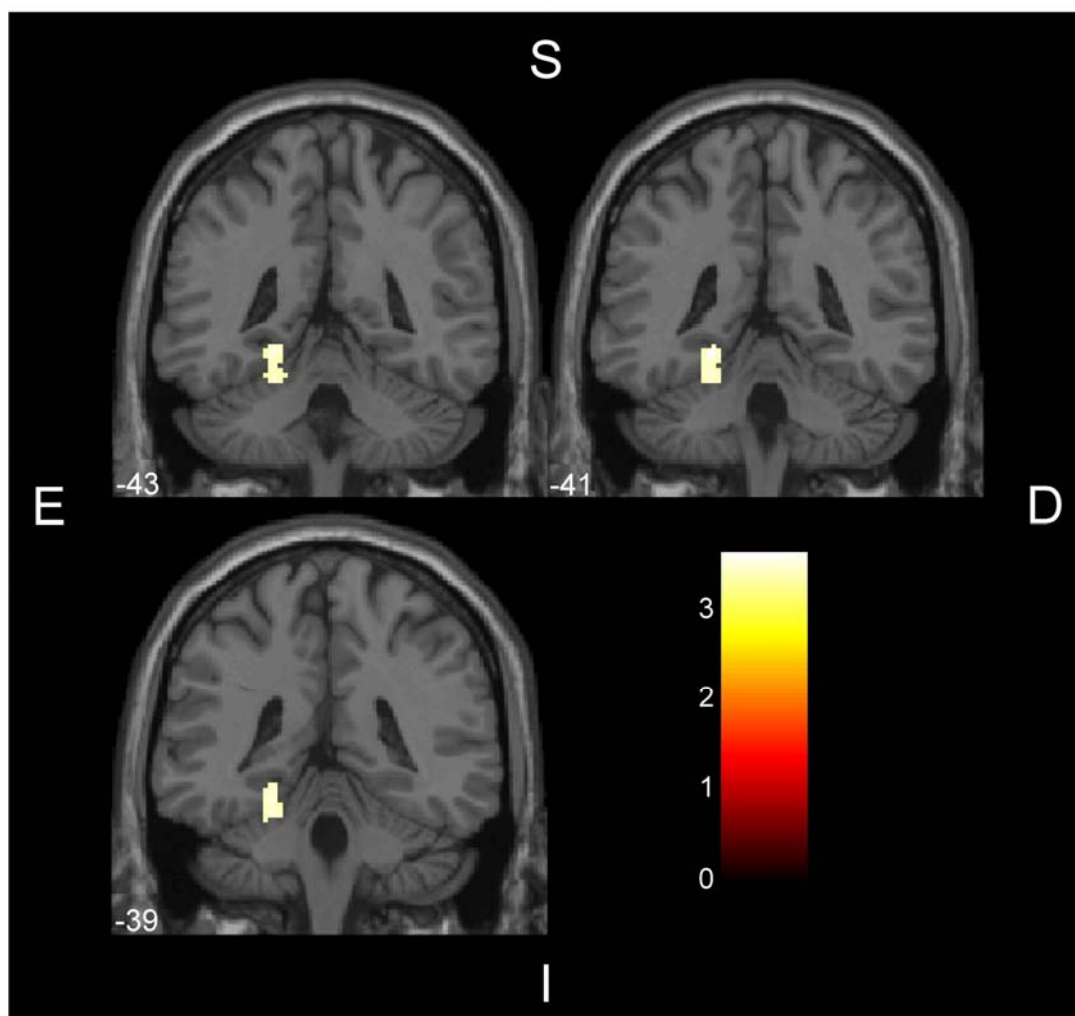


Figura 3. Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de aprendizagem visuo-verbal (FOME–evocação tardia) e volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$) em 48 idosos com transtornos depressivos. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias coronais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereostático Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1998), demonstrando ativação no giro para-hipocampal esquerdo. Os números associados a cada fatia do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z do referido Atlas.

E = lado esquerdo do cérebro; D = lado direito do cérebro; S = superior; I = inferior.

No grupo de idosos sem transtornos depressivos, foi observada correlação entre MEEM e hipocampo direito, e entre evocação tardia do teste de aprendizagem visuo-verbal (FOME) e giro para-hipocampal (esquerdo e direito) (Tabelas 11 e 12, Figuras 4 e 5).

Tabela 11 – Correlação entre volume do hipocampo e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos sem transtornos depressivos

Teste	Hipocampo direito					Hipocampo esquerdo					
	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-es-core ⁽²⁾	Número de voxels ⁽³⁾	p-valor ⁽⁴⁾	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-es-core ⁽²⁾	Número de voxels ⁽³⁾
x	y	z	x				y	z			
MEEM	38	-10	-11	3,73	23	0,010	_____*	_____*	_____*	_____*	_____*

⁽¹⁾ Coordenadas do voxel com maior valor significativo, segundo Talairach e Tournoux (1998).

⁽²⁾ Z-escore do voxel com maior valor significativo; o voxel relatado na tabela é significante, com limiar de $p < 0,001$ corrigido.

⁽³⁾ Número total de voxels na região que passou pela nota de corte inicial de $p < 0,05$.

⁽⁴⁾ Nível de significância para o voxel após correção para múltiplas comparações.

MEEM = Mini-exame do Estado Mental.

* Nessa situação não foram gerados mapas, porque os valores dos voxels foram abaixo do limiar de 0,05.

Tabela 12 – Correlação entre volume do giro para-hipocampal e desempenho em testes cognitivos do grupo de idosos sem transtornos depressivos

Teste	Giro para-hipocampal direito					Giro para-hipocampal esquerdo						
	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-es-core ⁽²⁾	Número de voxels ⁽³⁾	p-valor ⁽⁴⁾	Coordenadas ⁽¹⁾			Pico Z-es-core ⁽²⁾	Número de voxels ⁽³⁾	p-valor ⁽⁴⁾
x	y	z	x				y	z				
FOME-total	18	-41	-1	3,77	15	0,010	-20	-41	-1	3,60	23	0,015

⁽¹⁾ Coordenadas do voxel com maior valor significativo, segundo Talairach e Tournoux (1998).

⁽²⁾ Z-escore do voxel com maior valor significativo; o voxel relatado na tabela é significante, com limiar de $p < 0,001$ corrigido.

⁽³⁾ Número total de voxels na região que passou pela nota de corte inicial de $p < 0,05$.

⁽⁴⁾ Nível de significância para o voxel após correção para múltiplas comparações.

FOME = “Fuld Object Memory Evaluation”.

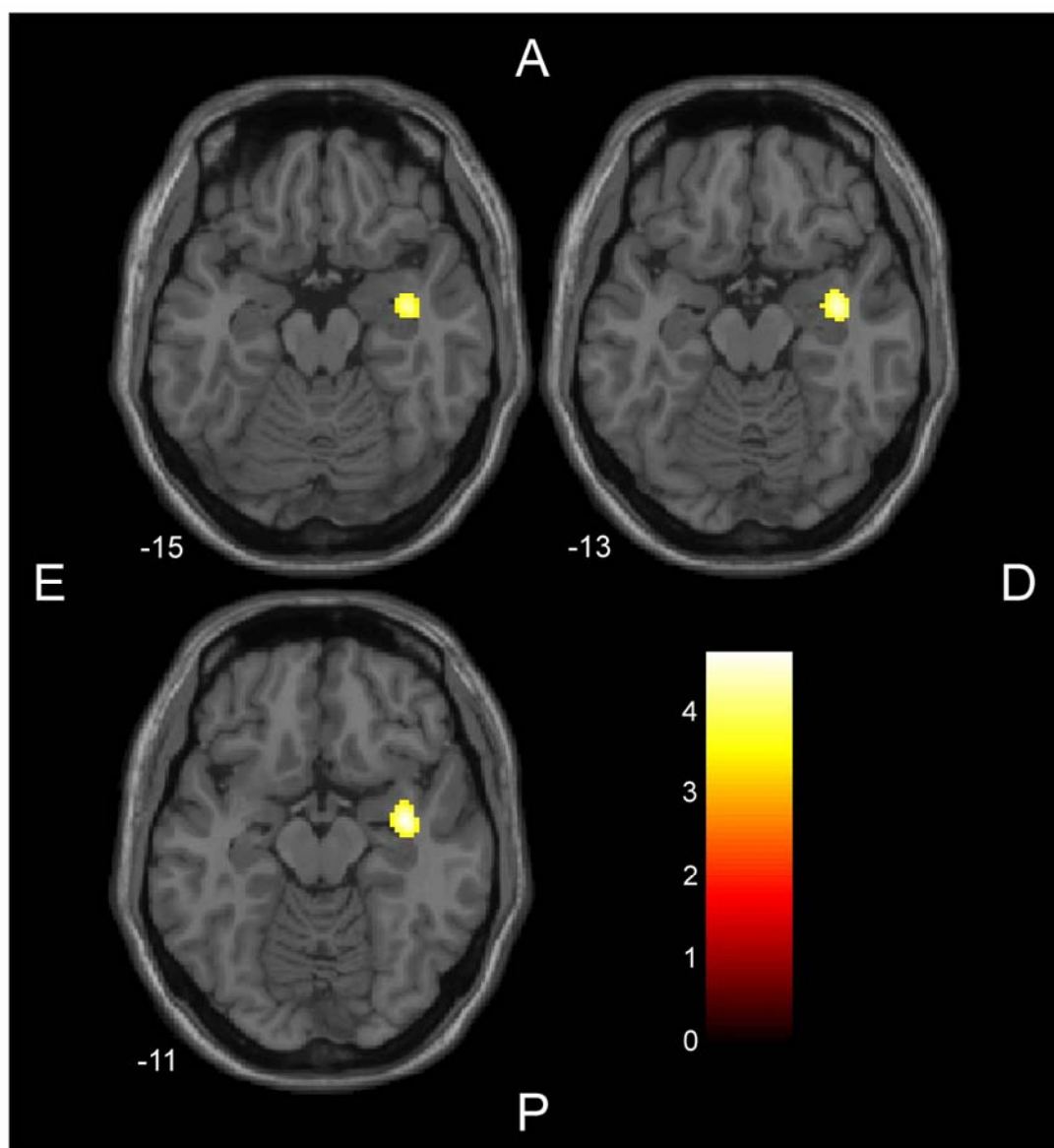


Figura 4. Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste MEEM e volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$) em 31 idosos sem transtornos depressivos. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias axiais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereostático Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1998), demonstrando ativação no hipocampo direito. Os números associados a cada fatia do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z do referido Atlas. E = lado esquerdo do cérebro; D = lado direito do cérebro; A = anterior; P = posterior.

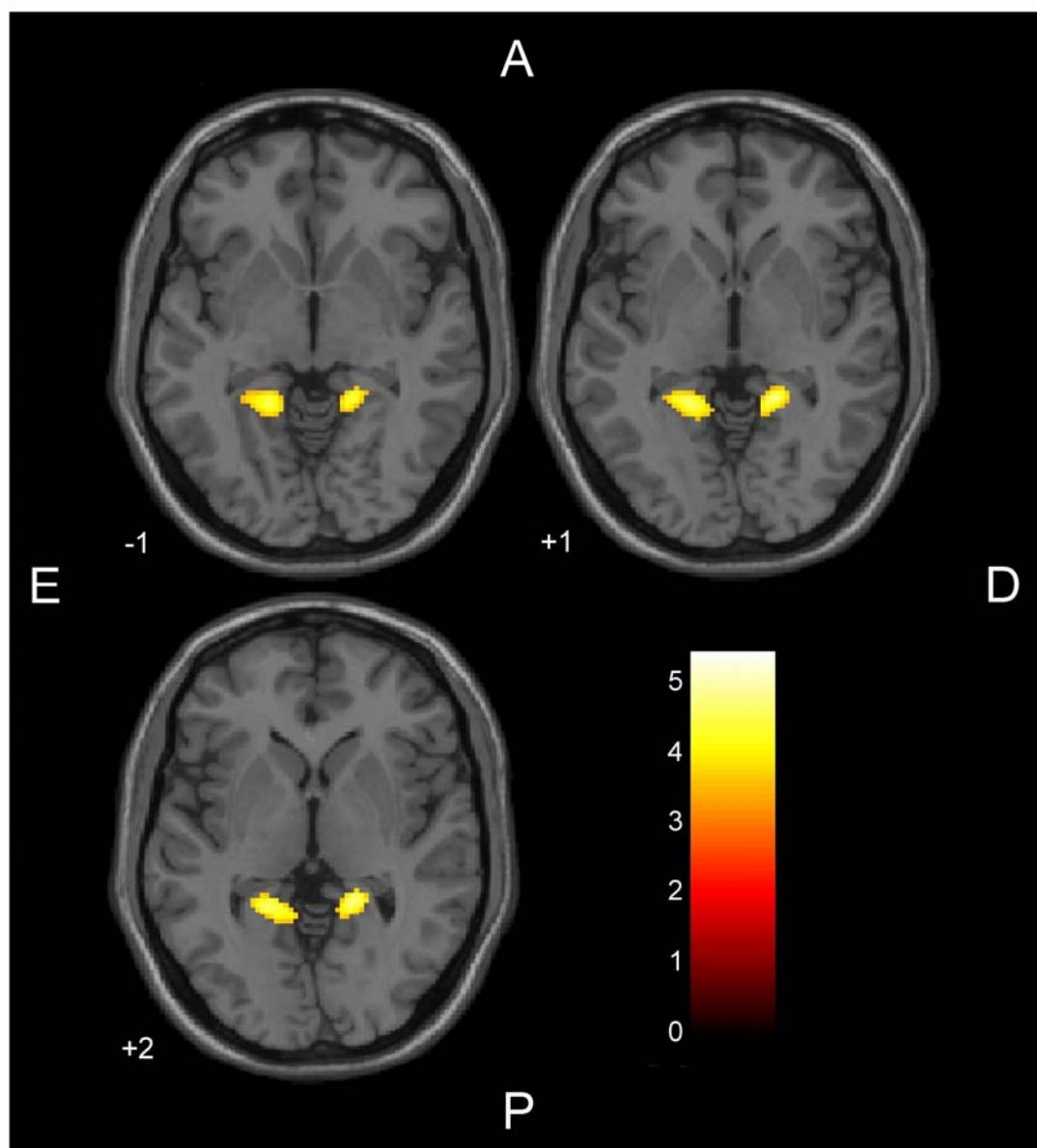


Figura 5. Regiões cerebrais onde foram encontradas correlações significativas entre escore do teste de aprendizagem visuo-verbal (FOME) e volume de substância cinzenta, com significância estatística no nível de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$) em 31 idosos sem transtornos depressivos. Focos de significância estatística visualizados sobre fatias axiais cerebrais normalizadas espacialmente para o Atlas Estereostático Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1998), demonstrando ativação no giro hipocampal (direito e esquerdo). Os números associados a cada fatia do cérebro correspondem à coordenada do eixo Z do referido Atlas.

E = lado esquerdo do cérebro; D = lado direito do cérebro; A = anterior; P = posterior.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi investigar o substrato cerebral dos déficits cognitivos em idosos com transtornos depressivos, avaliado por meio do método de volumetria baseada no voxel, para determinar se a atrofia em regiões cerebrais cruciais para memória episódica, hipocampo e giro para-hipocampal tem correlação com déficits de memória comumente associados à depressão. A hipótese de que uma atrofia em lugar cerebral específico teria relação com déficits de memória apóia-se em três premissas sustentadas por dados da literatura:

1. A formação da memória episódica está associada ao hipocampo e regiões adjacentes.
2. Idosos deprimidos apresentam diminuição do volume do hipocampo quando comparados a idosos sem depressão.
3. O desempenho de idosos deprimidos em testes de memória é inferior ao de idosos sem depressão.

Essa hipótese, se confirmada, irá corroborar outra hipótese chamada “perspectiva neuropsicológica”, que propõe que qualquer tamanho normal de estrutura cerebral irá propiciar funcionamento normal e que, por outro lado, a perda de volume irá causar rebaixamento do desempenho de tarefa cognitiva associada a

essa estrutura. Essa perspectiva recebe suporte da correlação positiva observada entre volume do hipocampo e memória em pacientes com perda de tecido decorrente de alguma doença e déficits evidentes de memória (van Petten, 2004).

As comparações das características clínicas dos dois grupos estudados revelaram que eles são diferentes quanto ao desempenho em atividades instrumentais da vida diária, característica que já era esperada, pois a literatura descreve alterações funcionais mesmo em pacientes com sintomas depressivos leves (Gallo et al., 1999; Kiosses et al., 2000). No entanto, das duas medidas utilizadas para avaliar funcionamento cognitivo global (MEEM e CAMGOG), apenas o MEEM apresentou diferença significativa entre os grupos, com pior desempenho dos idosos deprimidos. Esse resultado foi em parte inesperado, pois era aguardada diferença no funcionamento cognitivo global desses dois grupos, já que a cognição de idosos deprimidos está alterada, mas acreditava-se que a diferença seria evidenciada pelo CAMCOG, instrumento mais sensível que o MEEM para detectar alterações cognitivas menos graves.

Analisando conjuntamente o desempenho em instrumentos que medem funcionamento cognitivo global e o desempenho em atividades instrumentais da vida diária, mesmo com alterações mais sutis da cognição a realização de tarefas diárias complexas fica comprometida. Esse dado é compatível com as queixas de memória dos pacientes e com o fato de que, muitas vezes, dependendo do instrumento utilizado para avaliar a cognição, os escores obtidos não indicam comprometimento.

Observando as queixas subjetivas de memória, causou surpresa estas serem semelhantes entre os dois grupos. No entanto, a literatura relata que queixas de memória são comuns em idosos (Blazer et al., 1997; Ponds et al., 1997). Com relação

às queixas dos pacientes com transtornos depressivos, era esperada alta porcentagem nesse grupo, já que há associação entre sintomas depressivos e queixas de memória (Mol et al., 2006). Dados da literatura também indicam não haver relação entre queixas e desempenho atual deficitário em testes de memória (Bolla et al., 1991; Derouesné et al., 1999), apesar de estudo realizado por Jorm et al. (2001) ter observado resultado oposto.

A memória episódica é um processo mnemônico que grava, retém e recupera conhecimentos autobiográficos sobre experiências em lugar e época específicos (Tulving, 1992). No laboratório ou na clínica, a memória episódica é medida por testes de evocação livre, evocação com pistas e provas de reconhecimento. Em termos gerais, todo o cérebro faz alguma contribuição para a memória episódica. Assim, domínios específicos da memória episódica irão depender da integridade de sistemas sensoriais relevantes e sistemas cognitivos, e não só do LTM, que engloba regiões com papel essencial em todos os domínios da memória episódica (Cohen e Squire, 1980).

À análise do desempenho dos dois grupos nos testes neuropsicológicos que avaliam memória, foi verificada diferença entre os grupos em testes de memória visual tanto imediata como tardia. Apesar de os outros instrumentos que avaliam memória verbal não terem demonstrado diferenças significativas entre os dois grupos (escores dos testes Memória lógica I e II, FOME–total e FOME–tardio), os escores dos testes neuropsicológicos indicaram desempenho inferior dos idosos deprimidos, com exceção da prova FOME de reconhecimento, na qual o resultado dos dois grupos foi igual. Este último dado é relevante, pois provas de reconhecimento são instrumentos sensíveis para avaliar só o hipocampo, uma vez que essas tarefas não

necessitariam do lobo frontal por não demandarem uso de estratégia e julgamento. Assim, pode-se inferir que, quando as tarefas são menos complexas e só dependentes do funcionamento do hipocampo, os idosos deprimidos desta amostra apresentaram desempenho normal, corroborando alguns estudos prévios com essa população segundo os quais a memória só estaria rebaixada em provas mais complexas (Hasher e Zacks, 1979; Weingartner et al., 1981, 1986). Por outro lado, quando houve necessidade de estratégia para melhorar a aprendizagem, o desempenho foi pior que o de idosos sem transtornos depressivos, como observado nos testes de memória visual, que não têm significado, diferente das provas de memória verbal, principalmente aquelas com histórias, mais complexas e que demandam maior uso de estratégia para aprendizagem e posterior evocação livre. Assim, tarefas mais complexas que dependem do hipocampo e de estruturas frontais apresentariam alteração, enquanto as mais simples não. Pode-se supor, também, que os pacientes avaliados não apresentaram alterações de memória mais importantes porque, em sua maioria, não apresentavam sintomas depressivos graves, relação já assinalada por alguns autores (Baudic et al., 2004; Vinkers et al., 2004).

A análise dos instrumentos que avaliam funções executivas revelou que os idosos com transtornos depressivos diferiram de idosos sem transtornos depressivos na realização da prova de atenção dividida (TMTB), pois demandaram mais tempo para concluí-la. Os outros instrumentos não revelaram diferenças significativas entre os grupos, apesar de ter sido observado melhor desempenho dos idosos sem transtornos depressivos em todas as provas. Por fim, foram comparados os escores dos testes que avaliam velocidade de processamento, e os idosos com transtornos depressivos puderam ser diferenciados dos idosos que formaram o grupo controle

pelas provas TMTA e Cancelamento (tempo), pois necessitaram de mais tempo para concluir os testes. As outras variáveis que também avaliavam velocidade não indicaram diferença, apenas desempenho superior dos idosos saudáveis, isto é, eles foram mais rápidos que os deprimidos.

Os resultados encontrados sobre o desempenho em testes que avaliam funções executivas corroboram a maioria dos estudos, nos quais geralmente são encontradas alterações nessa função cognitiva (Alexopoulos et al., 1997b; Baudic et al., 2004; Elderkin-Thompson et al., 2004, 2006; Sheline et al., 2006). Além disso, alguns estudos conjecturam ser essa a alteração cognitiva mais importante e característica da depressão, e que seria a responsável por alterações de memória (Baudic et al., 2004; Elderkin-Thompson et al., 2004, 2006). No entanto, Sheline et al. (2006) consideram que a queda da velocidade de processamento é o déficit cognitivo primário dos transtornos depressivos, tendo influência em outras funções cognitivas, como a memória (principalmente a imediata), e em funções executivas. Déficit na velocidade de processamento também já havia sido observado previamente nessa população (Christensen et al., 1997; Sheline et al., 2006).

Em relação à avaliação do volume cerebral, quantificado nos exames de RM, por meio da técnica de volumetria baseada no voxel, primeiramente foi realizada a comparação do volume cerebral total, da substância branca e da substância cinzenta, entre os grupos de idosos com transtornos depressivos e sem transtornos depressivos. Essa comparação teve por objetivo, ao avaliar todo o cérebro, verificar se os pacientes apresentavam redução volumétrica em alguma área cerebral específica quando comparados aos controles. Os resultados encontrados neste estudo revelaram não haver diferença volumétrica nem de substâncias branca e cinzenta entre os dois

grupos, corroborando estudos prévios (Schweitzer et al., 2001). Esse resultado talvez possa ser explicado pelo fato de a amostra deste estudo ter sido formada, em grande parte, por pacientes com sintomas depressivos leves e moderados. Há estudos prévios que encontraram correlação positiva entre gravidade dos sintomas depressivos e atrofia cerebral (Kumar et al., 1993). Outro aspecto que poderia justificar em parte esses resultados é o fato de a população avaliada ter número reduzido de episódios depressivos prévios, a maior parte (39,6%) apresentando seu primeiro episódio depressivo e outra parcela significativa apresentando o segundo episódio depressivo (31,3%). Há, na literatura, dados evidenciando relação entre maior número de episódios e maior atrofia cerebral (Janssen et al., 2007). Especificamente em relação ao volume da substância branca, uma possível explicação para não ter sido observada diferença entre os grupos é o fato de os mesmos serem similares quanto à presença de co-morbidades clínicas.

Apesar de a memória não estar localizada em uma única estrutura cerebral específica, há evidências de que o LTM tem papel central na memória via interação com outras regiões. O LTM é formado por amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal. O hipocampo é uma estrutura cerebral de extrema importância para a memória episódica, principalmente a aprendizagem e a evocação tardia de material previamente aprendido (Kohler et al., 1998; Squire e Kandel, 1999). A principal relevância ao se investigar o giro para-hipocampal é que ele engloba a região entorrinal, área que apresenta alterações desde as fases iniciais da DA. Vários estudos demonstraram que lesões no hipocampo causam síndrome amnésica (Rempel-Clower et al., 1996; Zola e Squire, 2000; Kan et al., 2007), e o estudo da população com DA tem particular importância na compreensão do papel do

hipocampo e do giro para-hipocampal na memória episódica, já que essa é uma das principais e mais precoces características clínicas da doença (Braak e Braak, 1995). Ainda não há consenso sobre a melhor forma de caracterizar as diferenças e as contribuições específicas de estruturas hipocampais e para-hipocampais para a memória episódica.

No entanto, a memória é algo complexo, do ponto de vista tanto cognitivo como neuroanatômico, pois alterações em outras funções cognitivas, como atenção, organização e memória de trabalho, afetam a forma como a nova informação será armazenada e posteriormente resgatada (Kramer et al., 2004). A maneira como essa nova informação será memorizada é mediada por regiões frontais, outras estruturas corticais que não o hipocampo, e também estruturas subcorticais (Stuss e Alexander, 2000; Mungas et al., 2001).

Para se investigar de forma mais específica as alterações de memória em idosos deprimidos, foram selecionadas duas regiões de interesse, hipocampo e giro para-hipocampal, estruturas cruciais para o funcionamento da memória episódica e que possibilitam aumentar o poder do teste estatístico para encontrar alguma correlação dessas regiões com o desempenho em testes de memória. Como a hipótese do estudo era de que quanto menor o volume pior o desempenho nos testes, foram avaliadas somente as correlações positivas entre testes cognitivos e morfometria baseada em ROI.

No entanto, antes de serem realizadas as correlações, o volume dessas áreas cerebrais foi comparado entre o grupo controle e o grupo de pacientes, e os resultados revelaram não haver diferença significativa tanto do hipocampo como do giro para-hipocampal (direito e esquerdo), como relatado previamente em alguns

estudos (Ashtari et al., 1999; Posener et al., 2003; Sheline, 2003), mas contrariando outros achados (Sheline et al., 1996; Campbell et al., 2004). Isso talvez seja compreensível, levando-se em conta a hipótese de que idosos com sintomas mais graves de depressão e expostos a repetidos episódios teriam maior atrofia de hipocampo. Uma das explicações para que isso ocorra é a hipercortisolemia crônica, que acarretaria diminuição dos receptores de glicocorticóides no hipocampo, resultando na diminuição do número de células dessa estrutura (Sapolsky et al., 1985; Bremner, 1999). Neste estudo, porém, essa hipótese não foi investigada, pois não se avaliou a correlação de volume com número de episódios e/ou tempo de duração da doença.

Nos dois grupos avaliados neste estudo, foram realizadas correlações entre áreas de interesse (hipocampo e giro para-hipocampal), testes de memória e cognitivos, e escalas que avaliam sintomas depressivos e atividades da vida diária. Em ambos os grupos, e para ambas as regiões, foi verificada correlação positiva significativa com alguns testes. No grupo de pacientes, foi verificada correlação entre: volume do hipocampo esquerdo e teste Memória Lógica I; giro para-hipocampal esquerdo e testes de Memória Lógica I, FOME-tardia e Reprodução Visual I; e giro para-hipocampal direito e Memória Lógica I. No grupo controle os mapas estatísticos indicaram correlação entre MEEM e hipocampo direito, e FOME-tardia e giro para-hipocampal (direito e esquerdo).

Essas correlações são independentes da gravidade da depressão, já que não foram observadas correlações entre volume e escore das escalas que avaliam depressão, HAM e MADRS, assim como também não se observou correlação com desempenho das atividades da vida diária, avaliadas pela escala B-ADL. Apenas

cinco estudos semelhantes a este foram encontrados em revisão da literatura apresentada no capítulo “Introdução”, embora tenham utilizado instrumentos menos sensíveis para avaliar a memória (MEEM e CAMCOG) e metodologias distintas para avaliação dos exames de neuroimagem, com exceção de um estudo que também utilizou o VBM. Dessa forma, este estudo corrobora achados de estudos anteriores, como o de Greenwald et al. (1997), no qual os autores verificaram correlação positiva entre atrofia do lobo temporal e escore do MEEM somente em idosos com DIT. Steffens et al. (2000) encontraram correlação positiva entre o escore do MEEM e o hipocampo esquerdo em idosos deprimidos, assim como Ashtari et al. (1999), que verificaram correlação entre volume de hipocampo somado à amígdala com o escore do MEEM. Outros estudos, porém, encontraram resultados opostos, não sendo observada correlação nos idosos deprimidos (Bell-McGinty et al., 2002) ou a correlação sendo feita com outras áreas do cérebro, como o lobo frontal (Almeida et al., 2003), impossibilitando comparação direta com os resultados deste estudo.

Os achados deste estudo sobre idosos sem transtornos depressivos, embora contrariando os resultados de estudos anteriores, os quais demonstram correlação negativa entre alterações de funções executivas e de memória e atrofia de hipocampo (van Petten, 2004; Duarte et al., 2006) ou não observam nenhuma correlação (Steffens et al., 2000), corroboram, em parte, a correlação positiva observada no estudo de Almeida et al. (2003) entre escore do teste cognitivo e volume cerebral total.

Há estudos com metodologia semelhante, feitos com pacientes com DA, que encontraram correlações positivas entre desempenho em testes cognitivos e regiões hipocampais (Petersen et al., 2000; Kramer et al., 2004), e estudos com pacientes

com CCL, que não observaram correlação (Duarte et al., 2006). Além dos estudos já citados com idosos saudáveis, que descreveram correlações negativas entre desempenho em funções executivas e memória e volume do hipocampo (van Petten, 2004; Duarte et al., 2006). Correlação negativa também foi observada entre memória e hipocampo em crianças, adolescentes e adultos jovens (Foster et al., 1999; Sowell et al., 2001). Assim, supõe-se que sujeitos com CCL estariam em um ponto intermediário entre os pacientes com DA (correlação positiva) e os idosos saudáveis (correlação negativa), o que explicaria a falta de correlação quando esse grupo é avaliado (Duarte et al, 2006). As correlações observadas no grupo de idosos com transtornos depressivos confirmaram a hipótese de que menor volume de estruturas hipocampais influencia o desempenho em testes de memória episódica verbal, visual e aprendizagem visuo-verbal, na evocação tanto imediata como tardia. Surpreende um pouco o fato de a correlação aparecer mais em provas de evocação imediata, pois na literatura o hipocampo é mais associado a provas de evocação tardia e a provas de reconhecimento. Entretanto, o desempenho de idosos deprimidos se diferencia mais dos idosos sem depressão justamente em provas de aprendizagem e de memória imediata, pois parece que levam mais tempo para aprender e armazenar informações novas.

No grupo controle, porém, a correlação só foi verificada em prova de evocação tardia e de funcionamento global, corroborando achados prévios de que provas de evocação livre tardia teriam maior participação do hipocampo, pelo menos na população sem transtornos neuropsiquiátricos.

Há dados que indicam que a relevância de regiões frontais na memória aumenta com o avançar da idade, principalmente em idosos com maior escolaridade.

Springer et al. (2005), em estudo com RM funcional e tarefas de memória, verificaram diferença em relação a atividade cerebral e anos de escolaridade em adultos jovens e idosos. Enquanto em adultos jovens a escolaridade foi negativamente correlacionada com ativação de regiões frontais, em idosos o oposto foi observado. Atividade medial temporal foi associada a maior escolaridade em adultos jovens, mas com menor escolaridade em idosos. O que esta pesquisa sugere de mais relevante é que em idosos, principalmente naqueles com mais anos de escolaridade, o envolvimento de regiões frontais em tarefas de memória talvez seja uma alternativa para melhorar o desempenho.

O hipocampo está mais relacionado à aprendizagem e à memória de evocação tardia que à memória imediata, como já foi mencionado anteriormente. Uma característica importante do perfil neuropsicológico de idosos deprimidos é que, apesar de levarem mais tempo para aprender, conseguem armazenar a informação e evocá-la após intervalo (Hart et al., 1987), fator esse relatado por muitos autores como decorrente de déficits em funções executivas. Alguns estudos com idosos deprimidos observaram que os déficits de memória são secundários aos déficits de funções executivas e/ou de velocidade de processamento (Baudic et al., 2004; Elderkin-Thompson et al., 2004, 2006; Sheline et al., 2006), além de indicarem que, à medida que a pessoa envelhece, principalmente as que têm menos anos de escolaridade, mais utiliza o lobo frontal em tarefas de memória, diferente de adultos jovens. Isso talvez ocorra para minimizar dificuldades de memória que dependem do hipocampo; dessa forma, passam a sofrer mais impacto na memória quando apresentam alguma alteração frontal, e não só temporal, diferente da população mais jovem (Springer et al., 2005).

Esses dados salientam a importância de investigar outras estruturas cerebrais, que não apenas as do lobo temporal medial, quando se investiga a memória, principalmente de idosos, para melhor compreensão de seu funcionamento. Além disso, muitas questões não puderam ser adequadamente investigadas no presente estudo e merecem novas investigações, que poderão ser feitas com dados coletados nesta mesma amostra, tais como: investigar a hipótese de a depressão em idosos ser um fator de risco ou pródromo para DA, acompanhando esses pacientes longitudinalmente e repetindo os exames; investigar a hipótese da importância da afecção cerebrovascular, quantificando as hiperintensidades no cérebro desses pacientes; e, ainda, subdividir essa amostra entre pacientes com DIT e DIP, e verificar se há diferença nas correlações estudadas.

Este estudo contou com algumas limitações, como: grupos heterogêneos quanto a escolaridade; redução da amostra investigada ocasionada pelo número elevado de sujeitos excluídos do estudo em função de artefatos encontrados nos exames de RM, acarretando análises com menor poder estatístico; o fato de a maior parte dos pacientes ter sintomas depressivos de leves a moderados; a falta de dados referentes ao tempo total de doença dos pacientes com história de episódios depressivos prévios; e ainda a falta de informações sobre o tempo de uso de antidepressivo. Uma das limitações refere-se especificamente ao grupo controle, formado, na sua maioria, por idosos que já tinham participado de grupos de terceira idade, o que pode constituir um viés, por ser um grupo mais ativo e motivado que a população de idosos.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

O presente estudo, a partir da comparação da volumetria cerebral total das substâncias branca e cinzenta e a volumetria de regiões de interesse (hipocampo e giro para-hipocampal) do cérebro de idosos com e sem transtornos depressivos, da análise do desempenho desses sujeitos em testes cognitivos, e ao fazer a correlação dessas variáveis, permitiu elaborar as seguintes conclusões:

- Idosos com transtornos depressivos, independentemente da gravidade dos sintomas, apresentaram correlação positiva entre testes de memória episódica e regiões hipocampais. Idosos sem transtornos depressivos apresentaram correlação positiva entre testes cognitivos e regiões hipocampais.

- O volume total de substância branca e de substância cinzenta do cérebro de idosos com transtornos depressivos e de idosos sem transtornos depressivos foi semelhante.

- Idosos com transtornos depressivos não apresentaram redução do hipocampo e do giro para-hipocampal quando comparados a idosos sem transtornos depressivos.

- Idosos com transtornos depressivos apresentaram queda do desempenho de tarefas que envolvem memória, funções executivas e velocidade de processamento, quando comparados a idosos sem depressão.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med.* 1990;20:507-20.

Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinhans N, Spielman DM, Pfefferbaum A. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet.* 2000;355:1696-7.

Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsell Y. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine.* 2004;34:83-91.

Alexopoulos GS, Barnett S, Meyer BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with “reversible dementia”: a controlled study. *Am J Psychiatry.* 1993a;150:1693-9.

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

Alexopoulos GS, Meyer BS, Young RC, et al. “Vascular depression” hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997a;54:915-22.

Alexopoulos GS, Meyer BS, Young RC, et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry.* 1997b;154:562-5.

Alexopoulos GSS, Young RC, Shindedecker RD. Brain computer tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry*. 2002;31:591-9.

Almeida OP, Burton EJ, Ferrier N, McKeith IG, O'Brien JT. Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. *Psychol Med*. 2003;33:675-81.

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

Army Individual Test Battery. *Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage*. 2000;11:805-21.

Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, et al. Hippocampal/amygdale volume in geriatric depression. *Psychol Med*. 1999;29:629-38.

Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, et al. Cognitive function in depression: A distinct pattern of frontal impairment? *Psychol Med*. 1999;29:73-85.

Bäckman L, Forsell Y. Episodic memory functioning in a community-based sample of old adults with major depression: utilization of cognitive support. *J Abnorm Psychology*. 1994;103:361-70.

Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2005;18(4):520-31.

Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*. 2001;124:96-102.

Baldwin RC. Age of onset of depression in the elderly. *Br J Psychiatry*. 1990;5:389-94.

Barber R, McKeith IG, Ballard C, Gholkar A, O'Brien JT. A comparison of medial and lateral temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: Magnetic resonance imaging volumetric study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:198-205.

Basset SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: A community study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1993;6:105-11.

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

Bazin N, Perruchet P, De Bonis M, Feline A. The dissociation of explicit and implicit memory in depression patients. *Psychol Med*. 1994;24:239-45.

Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med*. 1996;26(3):591-603.

Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in late life. *Br J Psychiatry*. 1999;174:307-11.

Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF III, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1424-7.

Blay SL. Fatores de risco psicossociais da depressão em idosos. In: Forlenza OV, Caramelli P, editores. *Neuropsiquiatria geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p.309-14.

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

Blazer D, Burchett B, Service C, George L. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol Med Sci*. 1991;46:M210-M215.

Blazer DG, Hays JC, Fillenbaum GG, Gold DT. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: a comparison of African American and white elders. *J Aging Health*. 1997;9:171-84.

Bolla KI, Lindgren KN, Bonaccorsy C, Bleecker ML. Memory complaints in older adults. Fact or fiction? *Arch Neurol*. 1991;48(1):61-4.

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

Bottino CMC. *Prevalência de comprometimento cognitivo e demência em três distritos do município de São Paulo* [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

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

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

Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr*. 2002;14:59-72.

Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol aging*. 1995;16:271-84.

Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*. 1999;45:797-805.

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

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51:273-9.

Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, et al. Early and late onset depression in old age: different etiologies, same phenomenology. *J Affect Disord.* 2001;66:225-36.

Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(12):1771-7.

Bustamante SEZ. *Testes combinados no rastreamento de demência em idosos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

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

Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:5878-95.

Buzsaki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex.* 1996;6:81-92.

Cahn DA, Malloway PF, Salloway S, Rogg J, Gillard E, Kohn R, et al. Subcortical hyperintensities on MRI and activities of daily living in geriatric depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(4):404-11.

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

Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3:631-51.

Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry.* 1990;147:187-9.

Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern – analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*. 1980;10:207-10.

Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T. Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology*. 2001;57(12):2223-8.

Damasio AR. Time-locked multiregional retroactivation: a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*. 1989;33(1-2):25-62.

Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97:182-8.

Del Porto JA. Aspectos gerais das escalas para avaliação e depressão. In: *Escalas de avaliação para Monitorização de Tratamento com Psicofármacos*. Centro de Pesquisa em Psicobiologia Clínica do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina. São Paulo; 1989. p. 93-100.

Derouesné C, Lacomblez L, Thibault S, LePoncin M. Memory complaints in young and elderly subjects. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(4):291-301.

Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:372-87.

Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):813-29.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386:824-7.

Duarte A, Hayasaka S, Du A, Schuff N, Jahng G, Kramer J, et al. Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2006;406:60-5.

Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, Boone K, Bahng E, Lavretsky H. Executive dysfunction and visuospatial ability among depressed elders in a community setting. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:597-611.

Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, Dunkin JJ, Mintz J, Moberg PJ, et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2003;18:529-49.

Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21:669-76.

Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(2):261-70.

Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:735-46.

Emery OB, Breslau LD. Language deficits in depression: comparisons with SDT and normal aging. *J Gerontol*. 1989;44:M85-92.

Escalona PR, MacDonald WM, Doraiswamy PM. Reduction of cerebellar volume in major depression: a controlled MRI study. *Depression*. 2000;1:156-8.

Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res*. 2000 Jun 1;110(1-2):73-81.

Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging*. 1991;12:245-7.

Feil D, Razani J, Boone K, Lesser I. Apathy and cognitive performance in older adults with depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:479-85.

Folquitto JC, Bustamante SEZ, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, Jacob Filho W, Litvoc J, Bottino CMC. The Bayer-Activities of Daily Living Scale

(B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Rev Bras Psiquiatr.* In press 2007.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.

Forlenza OV. Transtornos depressivos em idosos. In: Forlenza OV, Caramelli P, editores. *Neuropsiquiatria Geriátrica.* São Paulo: Atheneu; 2000. p.299-308.

Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci.* 2002;5:458-62.

Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale.* 2002;28(2):97-107.

Foster JK, Meikle A, Goodson G, Mayes AR, Howard M, Sunram SI, et al. The hippocampus and delay recall: bigger is not necessary better? *Memory.* 1999;7:717-32.

Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage.* 1996;4(3 Pt 1):223-35.

Friston KJ, Holmes A, Worsley K, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistic parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1995;2:189-210.

Fuld PA. Guaranteed stimulus-processing in the evaluation of memory and learning. *Cortex.* 1980;16:255-72.

Gainotti G, Marra C. Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudodementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994;16:65-78.

Gallo J, Rabins P, Anthony J. Sadness in older persons: 13-year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland. *Psychol Med.* 1999;29:341-50.

Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry*. 1999;156:531-7.

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackwiak RSJ. Voxel-based morphometry study of ageing in 466 normal adults human brains. *Neuroimage*. 2001;14:21-36.

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E. Age at onset in geriatric depression: relationship to clinical variables. *J Affect Disord*. 1988;15:61-8.

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, Ashtari M, Aupperle PM, Wu H, et al. Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med*. 1997;27:421-31.

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KRR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1212-5.

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KRR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. Neuroanatomic localization of magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke*. 1998;29:613-7.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Hart RP, Kwentus JA, Taylor JR, Hamer RM. Productive naming and memory in depressed and Alzheimer's type dementia. *Arch Clin Neuropsychol*. 1988;3:313-22.

Hart RP, Kwentus JA, Taylor JR, Harkins SW. Rate of forgetting in dementia and depression. *J Consult Clin Psychol*. 1987;55:101-5.

Hartley T, Bird CM, Chan D, Cipolotti L, Husain M, Vargha-Khadem F, Burgess N. The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus*. 2007;17(1):34-48.

Hasher L, Zacks RT. Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychol Gen.* 1979;108:356-88.

Hopkinson G. A genetic study of affective illness in patients over 50. *Br J Psychiatry.* 1964;110:244-54.

Iisley JE, Mofoot APR, Oçarroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord.* 1995;35:1-9.

Insausti R, Insausti AM, Sobreviela MT, Salinas A, Martinez-Penuela JM. Human medial temporal lobe in aging: anatomical basis of memory preservation. *Microsc Res Tech.* 1998;43(1):8-15.

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology.* 2000;55(4):484-9.

Jacoby RJ, Dolan RJ, Levy R, Baldy R. Quantitative computed tomography in elderly depressed patients. *Br J Psychiatry.* 1983;143:124-7.

Janssen J, Pol HEH, Leeuw FE, Schnack HS, Lampe IK, Kok RM, et al. Hippocampal volume and subcortical white matter-lesion in late-life depression: comparison of early-and-late-onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 online 8 jan. Disponível em: <http://www.bmjournals.com/cgi/reprintform>.

Jean L, Simard M, van Reekum R, Clarke DE. Differential cognitive impairment in subjects with geriatric depression who will develop Alzheimer's disease and other dementias: a retrospective study. *Int Psychogeriatr.* 2005;17:289-301.

Jenkins M, Malloy P, Salloway S, Cohen R, Rogg J, Tung G, et al. Memory processes in depressed geriatric patients with and without subcortical hyperintensities on MRI. *J Neuroimaging.* 1998;8(1):20-6.

Jernigan TL, Archibald SL, Berhow MT, Sowell ER, Foster DS, Hesselink JR. Cerebral structure on MRI, Part I: Localization of age-related changes. *Biol Psychiatry.* 1991;29(1):55-67.

Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, Schild HH, Scheef L. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 2006;27(12):1751-6.

Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Kölsch H, Luck T, Mösch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Werle J, Weyerer S, Zimmermann T, Maier W, Bickel H. Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychol Med*. 2007; 37(12):1753-62.

Jongenelis K, Pot AM, Eisses AMH, Beekman ATF, Kluiters H, Ribbe MW. Prevalence and risk indicators of depression in elderly nursing home patients: the AGED study. *J Affect Disord*. 2004;83:135-42.

Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust NZ J Psychiatry*. 2001;35:776-81.

Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*. 2000;46:219-27.

Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychol Med*. 2001;31(3):441-9.

Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:713-8.

Kan IP, Giovanello KS, Schnyer DM, Makris N, Verfaellie M. Role of the medial temporal lobes in relational memory: neuropsychological evidence from a cued recognition paradigm. *Neuropsychologia*. 2007;45(11):2589-97.

Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Tangalos, EG, Jack CR Jr. 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(7):934-42.

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.

King JA, Trinkler I, Hartley T, Vargha-Khadem F, Burgess N. The hippocampal role in spatial memory and the familiarity-recollection distinction: a case study. *Neuropsychologia.* 2004;18(3):405-17.

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

Kohler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, et al. Memory impairment associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 1998;36:901-14.

Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry.* 1989;34:445-6.

Kramer JH, Schuff N, Reed BR, Mungas D, Du AT, Rosen HJ, et al. Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:639-43.

Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu J, Ashtari M, Patel M, Pollack S. Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 1999;156(3):438-44.

Krishnan KRR. Biological risk factors in late depression. *Biol Psychiatry.* 2002;52:185-92.

Krishnan KRR, McDonald WM. Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses.* 1995;44:111-5.

Krishnan KRR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM. Magnetic resonance imaging of caudate nuclei in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:553-7.

Kumar A, Newberg A, Alavi A, Berlin J, Smith R, Reivich M. Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: a preliminary positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:7019-23.

Kumar A, Zhisong J, Biljer 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 USA*. 1998;95:7654-8.

Lachner G, Engel RR. Differentiation of dementia and depression by memory tests: a meta- analysis. *J Nerv Ment Dis*. 1994;181:34-9.

Lafer B, Cerqueira CT, Busatto Filho G. Mecanismo de regulação do humor e a fisiopatologia dos transtornos afetivos. In: Busatto Filho G, editor. *Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos*. São Paulo: Atheneu; 2006.p.107-23.

Lampe I, Sitskoorn MM, Heeren TJ. Effects of recurrent major depression disorder behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Res*. 2004;125:73-9.

Lee S, Payne ME, Steffens DC, McQuoid DR, Lai T, Provenzale JM, et al. Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:529-33.

Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, Pittas J, et al. Informant-rated activities of daily living (ADL) assessments: results of a study of 141 items in the USA, Germany, Russia and Greece from the International ADL Scale Development Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(Suppl 4):39-44.

Lesser IM, Boone KB, Mehringer M, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1280-7.

Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.

Linn BS, Linn MW, Gurell L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16:622-5.

Lloyd A, Ferrier NI, Barber R, Gholkar A, Young AH, O'Brien JT. Hippocampal volume change in depression: late-and-early-onset illness compared. *Br J Psychiatry*. 2004;184:488-95.

Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):497-506.

Lorant V, Croux C, Weich S, Deliège D, Mackenbach J, Ansseau M. Depression and socio-economic risk factors: 7-years longitudinal population study. *Br J Psychiatry*. 2007;190:293-8.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:1387-92.

MacQueen GM, Galway TM, Hay J, Joffe RT. Recollection memory deficits in patients with major depression disorder predicted by past depression but not current mood state or treatment status. *Psychol Med*. 2002;32:251-8.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(8):4398-403.

Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*. 1995; 2: 89–101.

McClure EB, Pope K, Hoberman AJ, Pine DS, Leibenluft E. Facial expression recognition in adolescents with mood and anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;169:1172-4.

McClelland JM, McNaughton BL, O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psych Rev.* 1995;109:419-57.

Mesulam MM. *Principle of behavior neurology*. Philadelphia: F.A. Davies; 1985.

Minett TSC, Silva RV, Ortiz KZ, Bertolucci PHF. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry*. In press.

Mol ME, van Boxtel MP, Willems D, Jolles J. Do subjective memory complaints predict cognitive dysfunction over time? A six-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(5):432-41.

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

Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Norman D, Mack, WJ, Willis L, Chui HC. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 26; 57(12):2229-35.

Naismith SL, Longley WA, Scott EM, Hickie IB. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry*. 2007;17:7-32.

Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda M, Houck PR, Reynolds CF. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med*. 2000;30(3):679-91.

Nebes RD, Reynolds CF 3rd, Boada F, Meltzer CC, Fukui MB, Saxton J, Halligan EM, DeKosky ST. Longitudinal increase in the volume of white matter hyperintensities in late-onset depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(6):526-30.

Noga JT, Aylward E, Barta PE, Pearlson GD. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Res*. 1995;61:201-8.

Novaretti TMS, Marcolin MA, Meira S, Gelás PL, Baudelin CGR, Bottino CMC. Hipersinais subcorticais no exame de ressonância magnética – comparação entre idosos deprimidos e idosos normais. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-B):754-60.

O'Brien JT. The "glucocorticoid cascade" hypothesis in man. *Br J Psychiatry*. 1997;170:199-201.

O'Brien J, Alan T, Ballard C, Brown A, Ferrier N, Jaros E, Perry R. Cognitive impairment in depression is not associated with neuropathologic evidence of increased vascular or Alzheimer-type pathology. *Biol Psychiatry*. 2001;49:130-6.

O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996;168:477-85.

O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Tuckwell V, Tress B. The differentiation of depression from dementia by temporal lobe magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 1994;24:633-40.

O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognitive in older depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2081-90.

Ownby RI, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:530-8.

Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Lelplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord*. 2005;89:125-35.

Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185:748-54.

Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001;49:391-404.

Petersen RC, Jack CR Jr, Xu Yc, Waring SC, O'Brien PC, Smith GE, et al. Memory and MRI-based hippocampal volume in aging and AD. *Neurology*. 2000;54:581-7.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.

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.

Ponds RW, Commissaris KJ, Jolles J. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands. *Int J Aging Hum Dev.* 1997; 45(3):207-21.

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;160:83-9.

Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psychiatry.* 1991;148:617-20.

Rajkowska GR, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1085-98.

Rapp MA, Dahlman K, Sano M, Grossman HT, Haroutunian V, Gorman JM. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry.* 2005;162:691-8.

Reid LM, MacLulich AM. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22:471-85.

Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR, Amaral DG. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci.* 1996;16(16):5233-55.

Rodrigue KM, Raz N. Shrinkage of entorhinal cortex over five year predicts memory performance in healthy adults. *J Neurosci.* 2004;24:956-63.

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

Salloway S, Malloy P, Kohn R, Gillard E, Duffy J, Rogg J, et al. MRI and neuropsychological differences in early and late life onset geriatric depression. *Neurology*. 1996;46(6):1567-74.

Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol*. 2000;54:35-40.

Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000;48:755-65.

Sapolsky RM, Krey LC, McEwn BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*. 1985;5:1222-7.

Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, McHugh TL, Mamourian AC. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006;67(5):834-42.

Schofield PW, Marder K, Dooneief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 1997;154:609-15.

Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'Brien J. Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World J Biol Psychiatry*. 2001;2(2):83-8.

Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, James D. Is late onset depression prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:997-1005.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(1):103-13.

Senkfor AJ, Van Petten C, Kutas M. Episodic action memory for real objects: an ERP investigation with perform, watch, and imagine action encoding tasks versus a non-action encoding task. *J Cogn Neurosci*. 2002;14(3):402-19.

Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical gray matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression: controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 1998;172:527-32.

Shah SA, Doraiswamy PM, Husain MM. Posterior fossa abnormalities in major depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;85:474-9.

Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*. 2003;54:338-52.

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

Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA. The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry*. 2002;17(Suppl 3):300-5.

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;19:5034-43.

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:3908-13.

Snowdon J. Is depression more prevalent in old age? *Aust NZ J Psychiatry*. 2001;13:782-7.

Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vainio P, Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Riekkinen PJ. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology*. 1994;44(9):1660-8.

Sowell ER, Delis D, Stiles J, Jernigan TL. Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001;7:312-22.

Spaan PEJ, Raaijmakers JGW, Jonker C. Early assessment of dementia: the contribution of different memory components. *Neuropsychologia.* 2005;19(5):629-40.

Spinnler H, Della Sala S, Bandera R, Baddeley A. Dementia, aging, and the structure of human memory. *Cognit Neuropsychol.* 1988;5:193-211.

Spree O, Benton AL. *Neurosensory center comprehensive examination for aphasia.* Victoria: University of Neuropsychology Laboratory; 1977.

Spree O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary.* 2nd ed. New York: Oxford University; 1998.

Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychologia.* 2005;19:181-92.

Squire LR, Kandel ER. *Memory: from mind to molecules.* New York: Scientific American Library; 1999.

Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DI, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2000;48:301-9.

Steffens DC, Payne ME, Greenberg DI, Byrum CE, Welshbohrer KA, Wagner HR, et al. Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002;10:62-71.

Stein M, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med.* 1997;27:951-9.

Steingart A, Hermann N. Major depressive disorders in the elderly: the relationship between age of onset and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1991;6:593-8.

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

Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*. 2000;63:289-98.

Swainson R, Hodges JR, Glaton CJ, Semple J, Michael A, Dunn BD, et al. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:265-80.

Taki Y, Kinomura S, Awata S, Inoue KS, Ito H, Goto R, et al. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry. *J Affect Disord*. 2005;88:313-20.

Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1998.

Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, Steffens DC, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1293-6.

Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:26-9.

Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Feline A. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patient: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med*. 1995;25:79-85.

Tulving E. Memory systems and the brain. *Memory*. 1992;1(2):127-51.

van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2004;42:1394-413.

van Reekum R, Simard M, Clarke D, Binns MA, Conn D. Late-life depression as a possible predictors of dementia: cross-sectional and short-term follow-up results. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7:151-9.

Videbeck P. MRI findings in patients with affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96(3):157-68.

Videbeck P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1957-66.

Vinkers D, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RGJ, van der Mast R. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ*. 2004;329:881-3.

Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. New York: The Psychological Corporation; 1999.

Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-revised (WMS-R)*. New York: The Psychological Corporation; 1987.

Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DA, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*. 2004;82:253-8.

Weingartner H. Automatic and effort-demanding cognitive process in depression. In: Poon L, editor. *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. Washington (DC): American Psychological Association; 1986. p.218-25.

Weingartner H, Kaye W, Smallberg S, Ebert MH, Gillin JC, Sitaram N. Memory failures in progressive idiopathic dementia. *J Abnorm Psychol*. 1981;90:187-96.

Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002;59:364-70.

Wilson RS, Mendes de Leon CF, Bennett DA, Bienias JL, Evans DA. Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;75:126-9.

Xavier FM, Ferraza MP, Argimon I, Trentini CM, Poyares D, Bertolucci PH, et al. The DSM-IV 'minor depression' disorder in the oldest-old: prevalence rate, sleep patterns, memory function and quality of life in elderly people of Italian descent in Southern Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(2):107-16.

Xavier GB. Memória: correlatos anátomo-funcionais. In: Nitrini R, Caramelli P, Mansur LL, editores. *Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação*. São Paulo: Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP; 1996.

Xavier GF. *A modularidade da memória e o sistema nervoso*. São Paulo: Ed. Psicologia USP; 1993.

Ylikoski R, Salonen O, Mantyla R, Ylikoski A, Keskiavaara P, Leskela M, Erkinjuntti T. Hippocampal and temporal lobe atrophy and age-related decline in memory. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(4):273-8.

Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol*. 1998;11:11-9.

Zola SM, Squire LR. The medial temporal lobe and the hippocampus. In: Tulving E, Craik FIM, editores. *The Oxford handbook of memory*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.485-500.