

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SANTA  
CATARINA  
CÂMPUS FLORIANÓPOLIS  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS  
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

**STELLA MARIS GHIZZI**

**NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA  
IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS  
EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

**FLORIANÓPOLIS, 2021**

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SANTA  
CATARINA  
CÂMPUS FLORIANÓPOLIS  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS  
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

**STELLA MARIS GHIZZI**

**NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA  
IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS  
EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Projeto para Trabalho de Conclusão de Curso  
submetido ao Instituto Federal de Educação,  
Ciência e Tecnologia de Santa Catarina como parte  
dos requisitos para obtenção do título de Tecnólogo  
em Radiologia.

Professora Orientadora: Juliana Almeida Coelho de  
Melo, Dra.

**FLORIANÓPOLIS, 2021**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor.

Ghizzi, Stella Maris

NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR / Stella Maris Ghizzi; orientação de Juliana Almeida Coelho de Melo - Florianópolis, SC, 2021.

135 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) - Instituto Federal de Santa Catarina, Câmpus Florianópolis. CST em Radiologia.

Departamento Acadêmico de Saúde e Serviços.

Inclui Referências.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Imageamento por Ressonância Magnética. 3. Neuroimagem Funcional. 4. Imagem de Tensor de Difusão DTI. 5. Morfometria Baseada no Voxel VBM. I. Melo, Juliana Almeida Coelho de. II. Instituto Federal de Santa Catarina. III. Título

**NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA IDENTIFICAÇÃO  
DE ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

**STELLA MARIS GHIZZI**

Este trabalho foi julgado adequado para obtenção do Título de Tecnólogo em Radiologia e aprovado na sua forma final pela banca examinadora do Curso Superior de Tecnologia em Radiologia do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina.

Florianópolis, 15 de Setembro de 2021.

Banca Examinadora:

**JULIANA ALMEIDA  
COELHO DE  
MELO:04127666986**

Assinado de forma digital por  
JULIANA ALMEIDA COELHO DE  
MELO:04127666986  
Dados: 2021.10.06 22:09:46 -03'00'

Prof<sup>ª</sup>. Juliana Almeida Coelho de Melo, Dra.

**Carolina Neis  
Machado:05072955  
958**

Assinado de forma digital por  
Carolina Neis  
Machado:05072955958  
Dados: 2021.10.07 16:09:33  
-03'00'

Prof<sup>ª</sup>. Carolina Neis Machado, Me.

**ALEXANDRE D AGOSTINI  
ZOTTIS:85001279968**

Assinado de forma digital por  
ALEXANDRE D AGOSTINI  
ZOTTIS:85001279968  
Dados: 2021.10.15 08:54:29 -03'00'

Prof. Alexandre D'Agostini Zottis, Dr.

Dedico este trabalho a todos os profissionais que se dedicam à causa de encontrar uma cura para as mazelas humanas.

Dedico-o igualmente a todas as pessoas que tiveram ou têm Transtorno Depressivo Maior, e ainda esperam da ciência uma resposta, uma cura, ou ao menos um alívio para os sintomas dessa condição.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me permitir viver esta passagem pela Terra, esse planeta lindo que Ele criou com sabedoria e amor, por me ensinar a sempre buscar um caminho de paz, luz, leveza, força e sorriso diante de qualquer dificuldade, convidando-me à evolução e à transformação.

Agradeço a minha filha Thaís, pessoa maravilhosa, pela benção da sua companhia, por sua generosidade, compreensão, carinho, amor, palavras e por compartilhar sábia e generosamente sua alegria.

Agradeço a minha mãe Celi, graduada em filosofia, professora, por seu exemplo de luta, por seu carinho e amor, e por sempre incentivar a nós filhos a estudar, por dividir as caixinhas de lápis de cor, por preparar nosso lanche, e por encapar nossos cadernos e livros com papel ou com plástico verde, momentos especiais. Agradeço aos meus irmãos Solange e Ricardo pela companhia, amor, carinho e apoio sempre que precisei.

Agradeço ao meu namorado Carlos, pela companhia, carinho e paciência, e por acordar às 05:30h da manhã para me levar do norte da ilha até o centro, para que eu concluísse o ensino médio.

Agradeço a minha professora-orientadora Juliana, por ter acreditado no meu projeto, por ter apoiado e respeitado minhas escolhas durante este percurso, por sua orientação, incentivo e confiança, e por sua gentileza sempre.

Agradeço a todos os professores do CST em Radiologia do IFSC, por sua dedicação em nos tornar bons profissionais, com foco na competência técnica, no aprendizado continuado, na ética, e na oferta de um atendimento humanizado.

## RESUMO

Este estudo propôs-se a analisar a produção científica acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), encontradas por ressonância magnética estrutural (MRI) e funcional (fMRI), relatar as principais anormalidades cerebrais encontradas nesses pacientes, e descrever os principais protocolos relatados. Trata-se de uma revisão integrativa por meio da busca sistemática na base de dados PubMed utilizando termos como major depressive disorder, magnetic resonance imaging, Voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, fMRI, e publicados entre 01/2017 e 01/2021. Após leitura de elegibilidade e aplicação de critérios de exclusão, a amostra final foi de 19 artigos. Nos resultados foram identificadas técnicas específicas de ressonância magnética (RM) para o estudo cerebral estrutural, funcional, perfusional e metabólico bioenergético. Pacientes com TDM apresentaram alterações estruturais como volume diminuído na substância cinzenta global, e regionalmente no córtex orbitofrontal, núcleo caudado bilateral, putâmen esquerdo, núcleo accumbens e hipocampo, e menor espessura cortical na ínsula bilateralmente. Alterações funcionais como desconexões dentro da rede modo padrão (DMN), conectividade funcional dinâmica diminuída entre a DMN posterior e a rede executiva central (CEN), aumento entre a DMN e a rede de saliência (SN). Conectividade diminuída no circuito fronto-estriatal, alterações nos circuitos pré-frontal dorsolateral, orbitofrontal, cíngulo pré-frontal anterior, circuito pré-frontal do hipocampo e circuito fronto talâmico. Conectividade aumentada entre área motora suplementar (SMA) e os gânglios da base, regiões corticais e o cerebelo. Valores de fluxo sanguíneo cerebral mais baixos em regiões corticais e paralímbicas, e alterações em metabólitos bioenergéticos cerebrais. Concluiu-se que a neuroimagem por ressonância magnética (RM) associada a estudos genéticos e químicos contribuiu para um olhar mais apurado da etiologia, fisiopatologia e identificação de endofenótipos do TDM. Apesar de alguns achados serem inconsistentes e controversos, muitos resultados se confirmaram em vários estudos, indicando que há algo em comum em pacientes com TDM, e que determinadas alterações cerebrais contribuem para o desenvolvimento e a gravidade da doença. É largamente utilizada em estudos de pesquisa, ainda não está 100% estabelecida como imagem diagnóstica para o TDM, mas em alguns casos pode contribuir para o diagnóstico e tratamento. A inteligência artificial social e avanços tecnológicos em imagem ampliarão a aplicação da neuroimagem por RM no TDM. São necessários estudos futuros com amostras maiores, divididas em subtipos de depressão, considerando ainda diferenças de idade e gênero.

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo Maior. Imageamento por Ressonância Magnética. Neuroimagem Funcional. Imagem de Tensor de Difusão DTI. Morfometria Baseada no Voxel VBM.

## ABSTRACT

This study aimed to analyze the scientific production about anatomical and functional brain abnormalities in patients with major depressive disorder (MDD), found for magnetic resonance imaging structural (MRI) and functional (fMRI), report the main brain abnormalities found in these patients, and describe the main reported protocols. This is an integrative review through a systematic search in the PubMed database using terms such as major depressive disorder, magnetic resonance imaging, Voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, fMRI, and published between 01/2017 and 01/2021. After reading eligibility and applying exclusion criteria, the final sample consisted of 19 articles. The results identified specific magnetic resonance (MR) techniques for the study of brain structure, function, perfusion and bioenergetic metabolism. Patients with MDD had structural changes such as decreased volume in the global gray matter, and regionally in the orbitofrontal cortex, bilateral caudate nucleus, left putamen, nucleus accumbens and hippocampus, and lower cortical thickness in the insula bilaterally. Functional changes such as disconnections within the standard mode network (DMN), decreased dynamic functional connectivity between the posterior DMN and the central executive network (CEN), increase between the DMN and the salience network (SN). Decreased connectivity in the fronto-striatal circuit, alterations in the dorsolateral prefrontal circuits, orbitofrontal, anterior prefrontal cingulate, hippocampal prefrontal circuit and frontothalamic circuit. Increased connectivity between the supplementary motor area (SMA) and the basal ganglia, cortical regions and the cerebellum. Lower cerebral blood flow values in cortical and paralimbic regions, and alterations in cerebral bioenergetic metabolites. It was concluded that neuroimaging by magnetic resonance (MR) associated with genetic and chemical studies contributed to a more accurate look at the etiology, pathophysiology and identification of TDM endophenotypes. Although some findings are inconsistent and controversial, many results were confirmed in several studies, indicating that there is something in common in patients with MDD, and that certain cerebral alterations contribute to the development and severity of the disease. It is widely used in research studies, it is not yet 100% established as a diagnostic image for MDD, but in some cases it can contribute to diagnosis and treatment. Social artificial intelligence and technological advances in imaging will expand the application of MRI neuroimaging in TDM. Future studies are needed with larger samples, divided into subtypes of depression, considering differences in age and gender.

**Key-words:** Major Depressive Disorder. Functional MRI. Brain Imaging, Functional. Diffusion Tensor Imaging DTI. Voxel-based morphometry VBM.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1–	Representação matricial de um tensor de difusão.....	32
Figura 2 –	Efeito da escolha de um limiar estatístico para visualização do mapa de ativação de uma tarefa motora de movimentação dos dedos da mão direita sobreposto na imagem anatômica ponderada em T1.....	38
Figura 3 –	Etapas da pesquisa.....	43
Figura 4 –	Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nos resultados.....	46
Figura 5 –	Análise de conteúdo.....	47

## MANUSCRITO

Figura 1 –	Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nos resultados.....	55
------------	---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tempo de TE e TR e a ponderação na imagem em sequências SE.....	25
--	----

### MANUSCRITO

Quadro 1- Alterações cerebrais estruturais no TDM observadas por VBM e SBM.....	65
Quadro 2- Alterações cerebrais estruturais no TDM observadas por DTI.....	73
Quadro 3- Protocolos de aquisição de imagens para VBM, SBM e DTI.....	75
Quadro 4- Alterações cerebrais funcionais no TDM observadas por rs-fMRI Bold.....	82
Quadro 5- Alterações cerebrais funcionais no TDM observadas por fMRI Bold baseada em tarefa.....	87
Quadro 6- Protocolos de aquisição de imagens funcionais no repouso rs-fMRI Bold e fMRI Bold baseada em tarefa.....	91
Quadro 7- Alterações cerebrais na perfusão observadas por MRI ASL 3D-pseudo-contínuo e no metabolismo bioenergético observadas por 31P-MRS 3D-CSI em pacientes com TDM.....	95
Quadro 8- Protocolos de aquisição de imagens perfusionais por MRI ASL 3D-pseudo-contínuo e imagens metabólicas por 31P-MRS 3D-CSI.....	97
Quadro 9- Principais alterações cerebrais no TDM relatadas nos artigos de revisão.....	102

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Problema da pesquisa.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Justificativa.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>18</b>
<b>1.4</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Neuroimagem.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>Imagem por ressonância magnética (IRM).....</b>	<b>21</b>
2.2.1	Princípios físicos da IRM e formação da imagem.....	22
2.2.2	Aplicação clínica da IRM em neuroimagem.....	27
<b>2.3</b>	<b>Ressonância magnética: técnicas para o estudo estrutural VBM, SBM, DWI e DTI.....</b>	<b>28</b>
2.3.1	Técnicas VBM e SBM.....	28
2.3.2	Técnicas DWI e DTI.....	29
<b>2.4</b>	<b>Ressonância magnética funcional (fMRI).....</b>	<b>34</b>
2.4.1	Princípios físicos da fMRI e formação da imagem.....	35
<b>2.5</b>	<b>Transtorno depressivo maior (TDM).....</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1</b>	<b>Delineamento da pesquisa.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2</b>	<b>Amostragem.....</b>	<b>46</b>
<b>3.3</b>	<b>Coleta e análise dos dados.....</b>	<b>47</b>
<b>3.4</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>

<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>117</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>120</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>130</b>
	<b>APÊNDICE A – LISTA DE ARTIGOS SELECIONADOS PARA OS RESULTADOS DO TCC.....</b>	<b>131</b>
	<b>APÊNDICE B – FICHA BIBLIOGRÁFICA PARA COLETA DE DADOS.....</b>	<b>135</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o surgimento da ciência aplicada à saúde até a atualidade, os avanços contemplam definitivamente diversos aspectos, tal como a melhor compreensão de inúmeras patologias, desde sua etiologia, fisiopatologia, patogênese, manifestações clínicas, técnicas de diagnóstico, abordagens terapêuticas, desenvolvimento de fármacos, até outros.

Na área diagnóstica, os exames de neuroimagem têm demonstrado na prática médica sua importância, aliados às análises físico-químicas, estudos genéticos e avaliação clínica.

A ressonância magnética (RM) é um método de diagnóstico por imagem que tem ampliado consideravelmente sua capacidade de contribuição em neuroimagem. Possui resolução espacial cada vez maior, bobinas para aquisição mais rápida de imagens e novos tipos de sequências de pulsos. (ROCHA et al., 2001).

A imagem por ressonância magnética (IRM) é um método não invasivo, sem os riscos da radiação ionizante, possui maior especificidade para avaliar partes moles, principalmente cerebrais, fornece imagens em qualquer plano do corpo. Gera imagens anatômicas estruturais acuradas com bom contraste e resolução espacial. (HAGE; IWASAKI, 2009).

A ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês do inglês Functional Magnetic Resonance Imaging), igualmente, não possui riscos quanto à radiação ionizante, fornece imagens funcionais que demonstram as mudanças do comportamento cerebral de pacientes durante o repouso, ou durante a execução de tarefas de estimulação mental. Em fMRI estas tarefas são chamadas de paradigmas, e representam um grupo de tarefas que o paciente deverá realizar no momento do exame. A fMRI é um método não invasivo e com boa resolução temporal. (ROCHA et al., 2001). A neuroimagem

funcional permite investigações detalhadas dos circuitos cerebrais envolvidos durante o desempenho de tarefas (paradigmas) de estimulação que envolvem diferentes aspectos do processamento emocional em seres humanos. (BUSATTO et al., 2006), tais como os que acontecem no transtorno depressivo maior (TDM).

O TDM é uma condição psiquiátrica grave, sendo que nos últimos anos tem se destacado por seus altos índices de prevalência, etiologia e fisiopatologia pouco conhecidas. (SONG et al., 2018). Estatisticamente afeta atualmente inúmeras pessoas em todo o mundo. (DAI et al., 2019). O TDM é um transtorno que gera consequências negativas para a saúde. Apresenta sintomas como pensamento lento, falta de energia e tristeza profunda. Impacta negativamente tanto os pacientes quanto suas famílias, sendo deste modo uma carga significativa para a sociedade, tanto devido ao número crescente de casos, aumentando a demanda nos sistemas de saúde e previdenciário, quanto devido a sua característica incapacitante, que afeta drasticamente os pacientes em sua vida pessoal, social e profissional. (SONG et al., 2018).

O diagnóstico preciso do TDM é importante para uma abordagem de tratamento individualizada e eficaz, mas devido à heterogeneidade dentro dos distúrbios desta patologia, o paciente muitas vezes antes do diagnóstico é submetido a abordagens terapêuticas ineficazes. (GAO; CALHOUN; SUI, 2018). O diagnóstico de TDM geralmente requer que os pacientes sejam entrevistados pessoalmente, e com base no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) os sintomas são classificados. (SEN et al., 2019).

Nos últimos anos, o desenvolvimento tecnológico da neuroimagem permitiu uma melhor compreensão da fisiopatologia do TDM, pesquisadores avaliaram diferentes aspectos do TDM, por meio de imagens estruturais e funcionais, assim como imagens perfusionais, moleculares e de processos

metabólicos, evidenciando alterações destes aspectos em várias áreas cerebrais de pacientes com TDM. (SONG et al., 2018).

Contudo, ainda persiste a dificuldade em relacionar as anormalidades anatômicas e funcionais encontradas em imagens cerebrais por IRM e fMRI com uma melhor compreensão da fisiopatologia e patogênese do TDM, bem como relacionar estas alterações cerebrais com a clínica (sintomas), e caracterizar com especificidade um diagnóstico em pacientes com TDM, bem como a escolha de um alvo de tratamento apropriado para cada paciente. Em meio a esse contexto torna-se evidente a importância de estudos científicos mais efetivos, a fim de compreender melhor o desenvolvimento e impactos cerebrais desta patologia, uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e patogênese, bem como relacionar estas alterações cerebrais com a clínica (sintomas). Traduzir para a prática clínica o significado das alterações cerebrais encontradas nesses pacientes, para futuramente com tal melhor compreensão da doença, vir a otimizar a abordagem terapêutica e a resposta ao tratamento.

O presente estudo buscou por meio de uma revisão integrativa, analisar a produção científica acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por ressonância magnética em pacientes com TDM, a fim de identificar como tem sido utilizadas as técnicas de IRM e fMRI na avaliação cerebral de pacientes com TDM, relatar as principais anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por meio da ressonância magnética nesses pacientes, e descrever os principais protocolos relatados de ressonância magnética aplicados em pacientes com TDM.

### **1.1 Problema da pesquisa**

A questão de partida desta pesquisa é: Qual a produção científica acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por

ressonância magnética em pacientes com Transtorno Depressivo Maior, no recorte histórico de 2017 a 2021?

## **1.2 Justificativa**

Esta pesquisa sob o título “Neuroimagem por Ressonância Magnética na Identificação de Alterações Cerebrais Anatômicas e Funcionais em Pacientes com Transtorno depressivo Maior” norteia-se por dois assuntos importantes na atualidade: o avanço tecnológico da ressonância magnética ampliando sua aplicabilidade em neuroimagem, e a depressão, identificada como uma patologia em ascensão no número de casos diagnosticados em todo o mundo.

O interesse da pesquisadora por este estudo está inter-relacionado com a importância da humanização, amor ao próximo, dignidade da pessoa humana e seu interesse como futura profissional tecnóloga em radiologia, pelo bom uso da tecnologia em favor do bem estar do indivíduo e da sociedade.

A depressão afeta atualmente inúmeras pessoas em todo o mundo. Impacta negativamente tanto os pacientes quanto suas famílias, sendo deste modo uma carga significativa para a sociedade, devido ao número crescente de casos e a sua característica incapacitante, afetando drasticamente os pacientes em sua vida pessoal, social e profissional. (SONG et al., 2018).

Muitas vezes os pacientes experimentam além do sofrimento mental agudo, um tipo de sofrimento físico intenso. Têm a impressão de que não é possível experimentar uma “cura” que os liberte da rotina de ir dormir e acordar dentro de tal sofrimento. Ao contrário do que muitos imaginam, em muitos casos a cura da depressão não depende apenas de o paciente querer melhorar ou da sua força de vontade, isso seria parecido a dizer a um paciente com fratura diafisária transversa de fêmur, para curar a dor física e tal fratura

através apenas de pensamento positivo. A depressão é uma doença psiquiátrica crônica, incapacitante, que desencadeia, dentre outros sintomas, agitação ou apatia psicomotora e uma tristeza patológica persistente, diferente daquela momentânea. Por ainda não se conhecer totalmente sua etiologia, patogênese e fisiopatologia, e, por existir dificuldade de diagnóstico e de um tratamento mais eficaz, o paciente em muitos casos não tem uma resposta clínica positiva ao tratamento. Esta pesquisa reconhece, portanto, os pacientes com TDM assim como a sociedade, como grandes beneficiários deste e de outros estudos dedicados a esta temática.

As vantagens da imagem por ressonância magnética (IRM) e ressonância magnética funcional (fMRI) sobre outros métodos de neuroimagem são várias: são métodos não invasivos, sem os riscos da radiação ionizante, são técnicas reproduzíveis e aceitáveis. (DAI et al., 2019). A fMRI permite várias aquisições por paciente, dentro do mesmo exame ou em períodos diferentes. A resolução temporal e espacial da técnica de fMRI é superior a outras técnicas de neuroimagem. (BUSATTO et al., 2006). A fMRI contribui para o entendimento sobre as alterações cerebrais anatômicas e funcionais, relacionadas à fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos. (ROCHA et al., 2001). Diante das vantagens da aplicação da ressonância magnética no estudo dos transtornos neuropsiquiátricos sobre outras técnicas de neuroimagem, esta pesquisa reafirma sua relevância.

Dedicar-se à evolução e ao aprimoramento da fMRI para que no futuro seja possível compreender melhor quais alterações cerebrais estão relacionadas ao TDM, elucidar sua patogênese e fisiopatologia, e deste modo contribuir para uma maior efetividade na prática clínica psiquiátrica, constitui uma esperança viva de que esta tecnologia juntamente com estudos clínicos e neuroquímicos, possam auxiliar os médicos a ser mais assertivos no diagnóstico e na abordagem terapêutica de pacientes com TDM, devolvendo-lhes a dignidade e a capacidade de ter uma rotina normal.

### **1.3 Objetivo Geral**

Analisar por meio de uma revisão integrativa, a produção científica acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por ressonância magnética em pacientes com Transtorno Depressivo Maior, no recorte histórico de 2017 a 2021.

### **1.4 Objetivos Específicos**

- a) Identificar como tem sido utilizada a IRM e fMRI na avaliação cerebral de pacientes com TDM;
- b) Relatar as principais anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por meio da ressonância magnética em pacientes com TDM;
- c) Descrever os principais protocolos relatados de ressonância magnética aplicados em pacientes com TDM.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

Devido aos grandes avanços tecnológicos aplicados aos equipamentos e à descoberta de novas tecnologias, dentre outros avanços, a radiologia diagnóstica propicia atualmente a obtenção de imagens com melhor qualidade, tornando-se quase indispensáveis na medicina moderna como auxiliares na pesquisa científica e no diagnóstico. Estes avanços contemplam a imagiologia na área da neuroimagem.

Nos últimos anos, o desenvolvimento tecnológico da neuroimagem permitiu uma melhor compreensão da fisiopatologia do TDM, pesquisadores avaliaram diferentes aspectos da depressão maior, por meio de imagens estruturais e funcionais, evidenciando alterações destes aspectos em várias áreas cerebrais de pacientes com TDM. (SONG et al., 2018).

### **2.1 Neuroimagem**

A intenção de olhar o cérebro humano “por dentro” nos primórdios da ciência remetia à ideia de que, para tal, seria necessário abrir o crânio humano, “literalmente”. Com o advento da radiologia, logo após a descoberta dos raios-X (RX) em 1895, “em abril de 1896, fez-se a primeira radiografia de um projétil de arma de fogo no interior do crânio de um paciente, essa radiografia foi feita na Inglaterra pelo Dr. Nelson”. (CRTR4, 2020). Contudo a técnica de raios-x tem melhor aplicação na avaliação do tecido ósseo, e não possui alta sensibilidade e especificidade para avaliar de forma acurada tecidos moles.

Como técnica radiológica desenvolvida a partir do princípio usado na técnica de raios-X, a tomografia computadorizada (TC) foi a primeira em proporcionar imagens com maior acuidade na avaliação tanto óssea quanto de tecidos moles do corpo humano, sendo que em neurologia/neuropsiquiatria o encéfalo é o alvo de interesse nesses estudos. A tomografia computadorizada

fornece imagens anatômicas em cortes axiais de 5 a 10 mm, nas quais pode-se avaliar a diferença de absorção de RX em cada tecido. Esta diferenciação é mostrada nas imagens através de uma escala de tons de cinza, de acordo com a escala de Hounsfield, que descreve quantitativamente a radiodensidade dos tecidos. (RODRIGUES; CIASCA, 2013).

No estudo das funções cerebrais, a partir da década de 1960, tornou-se possível utilizar de forma mais efetiva e fundamentada, métodos de neuroimagem funcional com o objetivo de avaliar padrões de funcionamento do cérebro humano *in vivo*, para estudar distúrbios funcionais relacionados a transtornos neuropsiquiátricos. (BUSATTO et al., 2006).

Numa abordagem histórica mais recente da neuroimagem no estudo da anatomia cerebral, constatou-se que originalmente o intuito dos estudos estava focado nas alterações cerebrais anatômicas pós-morte encontradas até então, porém, a partir das décadas de 1970 e 1980, tornou-se possível visualizar e estudar a anatomia, sua morfologia, no interior do crânio humano *in vivo*, através de exames de imagem. (RODRIGUES; CIASCA, 2013). Um dos primeiros métodos de neuroimagem com maior acurácia na visualização da parte óssea e tecidos moles foi a TC no estudo anatômico cerebral.

Apesar da TC na avaliação encefálica demonstrar a vantagem de durar minutos e não ser invasiva, suas imagens axiais ofereciam pouca diferenciação da substância cinzenta (mais densa) e branca (menos densa), limitação de acurácia em estruturas de pequenas dimensões, e riscos potenciais da exposição à radiação ionizante; por estes e outros fatores, a TC perdeu muito de sua utilidade para tais estudos com o desenvolvimento da ressonância magnética. (RODRIGUES; CIASCA, 2013).

Já no estudo funcional, inicialmente e até o final do século XX, as técnicas de neuroimagem funcional praticadas eram a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Estas técnicas da área da medicina nuclear, propiciavam reconstruções tridimensionais da atividade cerebral detectando raios gama emitidos por fármacos marcados com isótopos radioativos, os quais, após administração

venosa ou inalação, por afinidade eram captados pelo cérebro. Com o uso de alguns tipos de radiofármacos usados como marcadores, era possível adquirir imagens de TC do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr), do metabolismo de glicose e da distribuição de receptores ou terminais sinápticos cerebrais específicos. Estes estudos realizados com grandes amostras de indivíduos portadores de transtornos neuropsiquiátricos trouxeram à luz uma melhor compreensão da fisiopatologia destes transtornos, ao detectar funções anormais de áreas e circuitos cerebrais pressupostos aos sintomas mentais característicos de tais transtornos. (BUSATTO et al., 2006).

Com a atual ascensão no desenvolvimento dos equipamentos de aquisição e métodos automatizados para análise de dados nas imagens estruturais e funcionais através de softwares, aplicados principalmente em imagens de ressonância magnética, a neuroimagem tem tido um desempenho protagonista indispensável na comprovação científica de quais regiões do encéfalo são afetadas nas patologias cerebrais. (ROCHA et al., 2001). Apesar de estar presente atualmente na rotina da prática clínica e de ainda muitos psiquiatras lançarem mão do eletroencefalograma (EEG) para diagnosticar a depressão, é sabido que este é incapaz de oferecer informação espacial e possui relativa carência de especificidade, ofertando deste modo, limitado valor diagnóstico. Neste sentido, a neuroimagem por ressonância magnética, por exemplo, propicia informações espaciais e temporais funcionais, aliadas à localização de alterações em áreas cerebrais em pacientes com TDM. (DAI et al., 2019).

## **2.2 Imagem por ressonância magnética (IRM)**

Ressonância é uma propriedade física, cada elemento possui uma frequência natural de vibração (frequência de Larmor  $\omega$ ). O núcleo de determinados elementos, quando imersos em um campo magnético intenso, alinham-se com este campo, sendo que se na sequência são excitados por uma perturbação oscilante (bobinas que emitem ondas de rádio) que tem uma

frequência igual à sua frequência natural de vibração passam a ganhar energia, entram em ressonância. Tais núcleos excitados, após cessar a emissão das ondas de rádio, emitem este rádio sinal modificado, o qual é captado por antenas e transformado em imagem; este processo denomina-se imagem por ressonância magnética (IRM). (HAGE; IWASAKI, 2009).

Em se tratando de RM e IRM e descobertas científicas fundamentais para o seu desenvolvimento, é indispensável citar dois nomes. Primeiro, o físico e químico britânico Michael Faraday, devido a suas descobertas em eletromagnetismo e indução eletromagnética, como também suas investigações da resposta de diversos materiais quando colocados sob a ação do campo magnético já em 1845. Segundo, o sérvio Nikola Tesla, nascido em 1856, engenheiro e cientista com enormes contribuições em eletromagnetismo, eletricidade e corrente alternada. (CPFL, 2019). Inúmeras são as razões e vantagens que a RM fornece como aliada à prática da medicina:

A imagem por ressonância magnética (IRM) é hoje um método de diagnóstico por imagem estabelecido na prática clínica e em crescente desenvolvimento. Dada a alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais. (MAZZOLA, 2009, p. 117).

### 2.2.1 Princípios físicos da IRM e formação da imagem

A imagem por ressonância magnética (IRM) possibilita a aquisição de imagens multiplanares (axial, coronal e sagital), essas imagens têm alta definição anatômica, principalmente em tecidos moles. Oferece cortes com espessura reduzida propiciando a visualização de lesões estruturais milimétricas.

Os ressonadores (aparelhos de ressonância) destinados ao uso na medicina, são grandes ímãs que na atualidade possuem campos magnéticos mais comumente entre 1,5 e 3,0 tesla. A intensidade do campo magnético está relacionada à melhor definição das imagens. A IRM se baseia principalmente nas propriedades magnéticas dos íons de hidrogênio ( $H^1$ ), mais

especificamente nos prótons nucleares do hidrogênio, presentes nas moléculas de água. (RODRIGUES; CIASCA, 2013). De acordo com Rodrigues e Ciasca (2013), "esse átomo é o mais abundante no organismo humano e apresenta movimentos rotatórios no seu próprio eixo (spins), de forma aleatória e multidirecional, comportando-se de maneira distinta em cada tecido".

A imagem por ressonância magnética (IRM) é obtida através do campo magnético do ressonador que interage com os prótons de hidrogênio das moléculas de água do corpo humano. Estes prótons naturalmente giram em torno do seu próprio eixo (movimento spin), e sob a ação do campo magnético do ressonador, alinham-se no sentido longitudinal (sentido z, mesmo sentido do campo magnético principal  $B_0$ ). Nesta tentativa de alinhamento com o campo, e por possuir o Spin, surge um segundo movimento chamado de precessão (movimento de precessão). (MAZZOLA, 2009). Os prótons de hidrogênio irão precessar em uma frequência de acordo com a intensidade do campo magnético externo, esta frequência  $\omega$  é determinada de acordo com a equação de Larmor (Equação 1):

$$\omega = \gamma B_0 \quad (1)$$

Sendo:

$\omega$  = frequência de precessão

$\gamma$  = razão giromagnética

$B_0$  = valor do campo magnético externo aplicado

Razão giromagnética do hidrogênio = 42,58 MHz/T

Nesta condição os prótons são excitados e jogados para o plano transversal por um segundo campo magnético ( $B_1$ ), que é um pulso de radiofrequência e deve estar em fase com a frequência de precessão. Após cessar o pulso, realiza-se a coleta do sinal de radiofrequência modificado devolvido pelos prótons (eco). A informação obtida pelo sinal codificado espacialmente, e que varia no tempo, passa por todo um processo de esforço

matemático computacional, para então ser convertido em imagem. (MAZZOLA, 2009). Os prótons de hidrogênio excitados por um pulso de radiofrequência (B1) de 90°, por exemplo, jogam o vetor de magnetização efetiva (VME) para o plano transversal, e passam a induzir uma tensão elétrica na bobina de frequência (sinal de RMN). Os prótons retornam ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente por um processo conhecido como relaxação, e o sinal de indução livre (SIL) resultante da relaxação gradualmente decai. (HAGE; IWASAKI, 2009; MAZZOLA, 2009). A função da bobina de radiofrequência é levar os prótons ao alinhamento de fase, isto acontece ao emitir um pulso inicial, que é chamado pulso seletivo de fase. Porém, se após cessar o pulso inicial aplicarmos um segundo pulso surgirá, além do SIL, um segundo sinal chamado de eco; é a leitura destes sinais dos ecos em cada tempo de eco que fornecerá as informações para a formação das imagens. (HAGE; IWASAKI, 2009; MAZZOLA, 2009).

A relaxação ocorre por meio da interação dos spins (movimentos rotatórios no seu próprio eixo) dos prótons, e resulta da interação spin-spin e spin-rede. A relaxação spin-rede é caracterizada pela constante de tempo T1 e relaciona-se ao tempo de retorno de 63% da magnetização para o eixo longitudinal (eixo z). A relaxação spin-spin é caracterizada pela constante de tempo T2 e refere-se à redução de 63% de decaimento da magnetização no plano transversal, ou tempo para que a magnetização no plano transversal atinja 37% do seu valor inicial. (MAZZOLA, 2009). Cada tecido de acordo com suas características intrínsecas possui tempos diferentes de relaxação T1 e T2, estas diferenças poderão ser usadas para gerar contraste entre os tecidos nas imagens.

Uma das vantagens da IRM sobre outros métodos é o contraste gerado pelas diferenças de comportamento dos prótons em cada tecido, inclusive diferenças do mesmo tecido, quando este está numa condição doente se diferencia de quando está saudável. (HAGE; IWASAKI, 2009). Nas imagens ponderadas em T1, brilham mais as substâncias que possuem um T1 curto, como a gordura. O T1 da gordura é mais curto (mais rápido) para recuperar a

magnetização longitudinal, e o T1 da água é mais longo, demora mais tempo para recuperar a magnetização longitudinal. Nas imagens ponderadas em T2, brilham mais as substâncias que possuem T2 longo, como a água. O T2 da água é mais longo que o T2 da gordura, ou seja a água demora maior tempo para decair (reduzir) a magnetização transversal, os prótons da água demoram mais tempo para se defasar.

Para a aquisição das imagens de RM, foram desenvolvidas inúmeras sequências de pulso, com diferentes formas de aplicação dos pulsos de radiofrequência, o ângulo de desvio destes pulsos (flip angle) pode variar desde 90°, 180°, ou um ângulo menor que 90° ( $\theta < 90^\circ$  /  $\theta = \alpha$ ). Estas sequências originam-se de duas grandes famílias de sequências de pulso, a spin eco (SE) e gradiente eco (GRE). A sequência de pulso SE, por exemplo, se caracteriza pela aplicação de um pulso inicial de 90°, após aplica-se um segundo pulso de 180° e a colheita de um eco. O contraste é ainda formado por características extrínsecas ao tecido, por parâmetros como o tempo de eco (TE) e o tempo de repetição (TR), que irão determinar a ponderação da imagem em T1, T2 ou DP (densidade de prótons). Os TE e TR são selecionados nos protocolos de aquisição e determinam o tipo de sequência que será utilizada. O TE é o tempo entre o pulso de radiofrequência de 90° e a amplitude máxima do sinal (eco). TR é o tempo entre um pulso seletivo de 90° e a aplicação do próximo pulso de 90°. (MAZZOLA, 2009). Pode-se observar os tempos de TE e TR e a respectiva ponderação na imagem em uma sequência SE na (Tabela 1).

**Tabela 1 – Tempo de TE e TR e a ponderação na imagem em sequências SE**

<b>Ponderação</b>	<b>Tempo de repetição TR</b>	<b>Tempo de eco TE</b>
<b>T1</b>	TR Curto (< 500 ms)	TE Curto (5 a 25 ms)
<b>T2</b>	TR Longo (> 1500 ms)	TE Longo (> 90 ms)
<b>DP</b>	TR Longo (> 1500 ms)	TE Curto (5 a 25 ms)

Fonte: Mazzola (2009).

Resumidamente, o contraste nas imagens de RM se dá em função das sequências de pulso, dos tempos T1, T2, densidade de prótons (DP), susceptibilidade magnética e fluxo de cada tecido, e ainda pelos parâmetros técnicos como TR, TE e “flip angle”, que é o ângulo de desvio gerado pela aplicação dos pulsos de rádio frequência. Em imagens de RM todo o tecido mole pode ser visualizado, todavia elementos como o cálcio (Ca), o ar, osso cortical e tecido fibroso não produzem sinal nas imagens, devido à incapacidade dos prótons relaxarem na matriz óssea densa e da relativa falta de núcleos de hidrogênio no ar. Estes possuem baixa densidade de prótons móveis, e as lentes não apresentam sinal em qualquer sequência utilizada. (HAGE; IWASAKI, 2009).

De acordo com Hage & Iwasaki (2009), e ainda segundo Mazzola (2009), para ser possível a obtenção de imagens e a visualização das estruturas em vários graus do cinza ao branco, foi necessário variar linearmente em uma dada direção a intensidade do campo magnético, isto se tornou possível com o uso de gradientes de campo magnético. “O novo campo criado localmente com o acionamento do gradiente fará com que a frequência de precessão mude, ou seja, cada posição do tecido na direção de aplicação do gradiente (direção y, ou x, ou z) atinge precessão em uma frequência diferente”.(MAZZOLA, 2009, p. 122).

Estes gradientes possibilitaram mapear uma imagem bidimensional (2D) através da seleção de uma fatia do corpo. O pulso de radiofrequência na verdade não possui uma única frequência, e sim uma largura de banda de frequência, para selecionar uma fatia (corte) no corpo, basta enviar o pulso de radiofrequência com frequência central de precessão igual à da fatia que queremos imagear. Para cada fatia se cria, através da coleta de sinal e processamento computacional, uma matriz de pontos organizada em linhas e colunas, sendo que para cada pixel desta matriz mede-se o valor de intensidade de sinal, e atribui-se para cada intensidade uma escala de tons do cinza ao branco.

### 2.2.2 Aplicação clínica da IRM em neuroimagem

Quanto à aplicação clínica, a IRM é um método de diagnóstico por imagem que tem ampliado consideravelmente sua capacidade de contribuição em neuroimagem. Possui resolução espacial cada vez maior, bobinas para aquisição mais rápida de imagens e novos tipos de sequências de pulsos. (ROCHA et al, 2001). No campo da ressonância magnética estrutural, a imagem por ressonância magnética (IRM) é um método não invasivo, sem os riscos da radiação ionizante, possui maior especificidade para avaliar partes moles, principalmente cerebrais, tem grande potencial diagnóstico, fornece imagens em qualquer plano do corpo. Gera imagens anatômicas estruturais acuradas com bom contraste e resolução espacial. (HAGE; IWASAKI, 2009).

As vantagens da ressonância magnética RM tanto estrutural quanto funcional (fMRI) sobre outros métodos de neuroimagem são várias: é um método não invasivo, sem os riscos da radiação ionizante, é uma técnica reproduzível e aceitável. (DAI et al., 2019). Na aplicabilidade recente a IRM ultrapassou o uso da TC no campo da psiquiatria, pelos motivos já conhecidos como a não utilização de radiação ionizante, a oferta imagens de maior resolução anatômica dos tecidos moles e por oferecer medidas volumétricas mais acuradas de inúmeras regiões e estruturas do encéfalo.

Importante salientar que muitas alterações estruturais ou ainda ativações funcionais nas imagens de RM não são distinguidas visualmente, para analisar essas imagens existem recursos a fim de otimizar a interpretação dos voxels que compõem imagens estruturais e funcionais, constituindo-se de etapas de pré e pós processamento, por meio de softwares, algoritmos matemáticos que propiciam análises automatizadas das imagens, como por exemplo a técnica de análise denominada Morfometria Baseada em Voxel (VBM). A capacidade extensiva das imagens estruturais e funcionais por técnicas de RM e sua aplicabilidade atua como uma ferramenta auxiliar com possibilidade de melhor esclarecer a etiologia, patogênese e fisiopatologia da

depressão, podendo assim futuramente sinalizar um diagnóstico mais apurado e precoce, e definir de forma personalizada o alvo de tratamento para potencializar a resposta clínica positiva. (DAI et al., 2019).

### **2.3 Ressonância magnética: técnicas para o estudo estrutural VBM, SBM, DWI e DTI**

O cérebro pode ser estudado a partir de diversos aspectos, dentre alguns deles, o estudo cerebral envolve o estudo da estrutura anatômica (morfologia, volume, espessura, citoarquitetura), o estudo da fisiologia, (perfusão, metabolismo, neuroquímica, neurotransmissores, neuromoduladores), e o estudo da função, como por exemplo o estudo da conectividade cerebral. A conectividade cerebral pode ser comparada à uma rede e sua topografia pode ser estudada usando a teoria dos grafos, onde cada região desta rede pode ser considerada como um nó (cada neurônio, grupo de neurônios ou região encefálica); já as interações entre as diferentes regiões (diferentes nós) podem simbolizar as arestas, representando as conexões entre os nós. O estudo da conectividade cerebral pode ser realizado dentre duas abordagens, a conectividade estrutural e a conectividade funcional. Na conectividade estrutural, estuda-se a conexão via tratos (feixes) axonais entre nós (dentro de redes cerebrais ou entre as redes cerebrais). As principais técnicas de ressonância magnética para o estudo estrutural são a VBM, a SBM e a DTI. (FERRA et al., 2014; PAMPLONA, 2014; ROSÁRIO, 2017).

#### **2.3.1 Técnicas VBM e SBM**

A Morfometria baseada em voxels (VBM, do inglês voxel based morphometry), técnica que analisa diferenças focais na anatomia cerebral, comparando imagens cerebrais de indivíduos ao nível de cada voxel para identificar diferenças de volume em várias regiões. (MARIUSSO, 2007). É comumente utilizada para detecção de diferenças localizadas nas imagens

cerebrais segmentadas em regiões de substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo raquidiano (LCR).

A Morfometria baseada em superfície (SBM surface based morphometry), é mais comumente empregada para o cálculo da espessura cortical, analisa superfícies para delimitar fronteiras na estrutura cerebral entre regiões, por exemplo, a superfície entre a substância cinzenta e a substância branca, calculando a fronteira de início da substância cinzenta até o espaço líquórico para estimar a espessura do córtex cerebral, e ainda, medir a profundidade dos sulcos, área e volume de diversas regiões cerebrais, assim como a dos giros e sua curvatura.

Para a aplicação das técnicas de RM (VBM e SBM) com o objetivo de detectar alterações estruturais no TDM, existem protocolos de aquisição de imagens, entretanto além de diferenças na forma de aquisição das imagens, a análise das imagens (através de softwares) é diferenciada de acordo com o que se deseja analisar. Por exemplo, para a análise volumétrica pode-se citar dois métodos utilizados, a volumetria manual por regiões de interesse (ROIs-regions of interest) e a morfometria baseada no voxel (Voxel-based morphometry - VBM). O processamento das imagens pode ser feito usando o VBM com o programa Statistical Parametric Mapping (SPM), o processamento pelo VBM padrão inclui parâmetros como, a normalização das imagens para um molde anatômico pré-definido, segmentação em compartimentos de substância cinzenta, branca e líquido, suavização com filtro gaussiano, e comparações estatísticas usando o modelo linear geral.

### 2.3.2 Técnicas DWI e DTI

A imagem por tensor de difusão (DTI, do inglês diffusion tensor imaging), identifica a morfologia dos tratos (feixes) axonais da substância branca através da análise da restrição, magnitude e direção do movimento das moléculas de água dentro da bainha de mielina, avaliando ainda o diâmetro e a

densidade dos tratos. Nos tratos axonais o movimento das moléculas de água num determinado vetor ao longo dos tratos torna viável demonstrar o trajeto dos feixes (tractografia), a técnica de DTI permite calcular a anisotropia fracionada (FA, do inglês Fractional Anisotropy), que é aplicada para obter uma análise quantitativa para apresentar a densidade e a mielinização das fibras da substância branca, e avaliar a conectividade estrutural cerebral (Conectoma cerebral) entre redes cerebrais, demonstrando a conectividade através dos tratos entre essas redes. (FERRA et al., 2014).

Para se obter uma imagem por tensor de difusão (DTI), antes é necessário adquirir imagens ponderadas em difusão DWI (Diffusion Weighted Imaging), as imagens cerebrais de RM ponderadas em difusão (DWI) geralmente são ponderadas no contraste de T2, mas além da informação da anatomia relacionada a ponderação T2, propiciam informações relacionadas à difusão das moléculas de água nos tecidos. As imagens DWI terão um sinal mais intenso nas regiões onde a água apresenta pouco movimento ou estase, possibilitando assim a diferenciação de um tecido saudável para um tecido patológico, como num tecido edemaciado por diminuição do espaço intersticial por exemplo, ou quando existe dúvida sobre o diagnóstico de um acidente vascular cerebral (AVC). O que acontece é que a água apresenta um movimento conhecido como movimento browniano, que se caracteriza pelo movimento aleatório de partículas num fluido, resultante dos choques entre todas as moléculas ou átomos presentes neste fluido.

Os tecidos têm composições diferentes e conseqüentemente o movimento da água em cada tecido é diferente. No encéfalo a água se movimenta livremente no líquido (portanto baixo sinal em imagem por difusão). Entre a substância cinzenta e a substância branca mielinizada há uma diferença de concentração de água de cerca de 5-10%, suficiente para diferenciar os dois tipos de tecido pela RM. Nas imagens T2 e ainda ponderadas em difusão, o sinal na imagem dessas substâncias varia do branco ao cinza, a substância cinza apresenta sinal mais intenso (mais claro) que o da substância branca que apresenta sinal menos intenso que o da substância

cinza. (CASTELLANO et al., 2019). O movimento da água nos tecidos em imagens DWI é chamado também de difusão, o movimento de moléculas no espaço extracelular pode se restringir a determinadas direções (difusão anisotrópica) ou facilitada em qualquer direção (difusão isotrópica). A difusão da água nos tecidos é tridimensional e anisotrópica, sua difusão e direção não é livre, é dependente da constituição do tecido. (DINI et al., 2018).

A imagem por difusão (DWI) pode ser adquirida com uma sequência Ecoplanar Spin Eco (EPI-SE) ou Ecoplanar Gradiente Eco (EPI-GE). Nesta última uma forma de aplicar a sequência é com dois lobos de gradiente aplicados numa dada direção, com um intervalo de tempo entre eles, o primeiro lobo de gradiente defasa os spins numa determinada região, e o segundo lobo de gradiente refasa esses spins. Durante o intervalo de tempo de aplicação dos dois gradientes, se os spins se moveram, ou seja se houve difusão, então um número menor de spins serão refasados pelo segundo gradiente e o sinal na imagem será menos intenso, o sinal diminui, deste modo quanto maior for a difusão dos spins na região, o sinal será menos intenso na imagem. (CASTELLANO et al., 2019).

A difusão na imagem DWI tem um parâmetro chamado "valor de b", o qual é medido em  $s/mm^2$ . O contraste na imagem DWI irá depender do valor de b, sendo que esse valor é diferente para cada tecido. A sequência aplicada, assim como da duração, amplitude e intervalo de tempo entre os lobos de gradiente aplicados, esses parâmetros juntos determinam o valor de b.

Segundo Castellano et al. (2019), com a aquisição de duas imagens DWI na mesma direção, e com valores diferentes de b, é possível calcular um mapa do coeficiente aparente de difusão (ADC), que é uma medida quantitativa extraída das imagens DWI. O ADC geralmente é medido em  $mm^2/s$ , é calculado para cada pixel da imagem e é ilustrado como um mapa paramétrico. As áreas onde há restrição (ADC baixo) aparecem mais escuras do que onde há difusão livre (ADC alto), ou seja, áreas de restrição à difusão de moléculas de água possuem sinal intenso em DWI e sinais baixos no mapa de ADC.

O processo de difusão pode ainda ser representado por meio de um tensor. As membranas dos axônios e as bainhas de mielina da substância branca promovem um obstáculo para a difusão das moléculas de água numa direção perpendicular à orientação das suas fibras, mas favorecem a direção predominante da difusibilidade das moléculas de água na substância branca que é coincidente com a orientação principal das fibras de seus feixes.

Esta difusibilidade é analisada em um tensor de difusão, que representa a difusão das moléculas de água nas diferentes direções, ou seja representa quantitativamente e visualmente o deslocamento médio das moléculas de água nas diferentes direções. O tensor de difusão é representado por uma matriz de números, derivada de medidas de difusão em várias e diferentes direções, as imagens por tensor de difusão denominam-se DTI (diffusion tensor imaging). (DINI et al., 2018). As imagens DTI utilizam gradientes multidirecionais (mínimo de 9 direções) possibilitando analisar a difusão de uma forma quantitativa, fornecendo imagens mais detalhadas da substância branca. Segundo Castellano et al. (2019), para o cálculo do tensor "são necessárias no mínimo seis imagens ponderadas em difusão, adquiridas com gradientes aplicados em direções diferentes". Para medir o coeficiente de difusão diferente em cada direção, utiliza-se três unidades de gradientes ortogonais e independentes entre si: x, y e z. De acordo com Bezerra (2001), o tensor é simétrico e é representado por uma matriz 3x3, conforme demonstrado na (Figura 1).

**Figura 1 - Representação matricial de um tensor de difusão**

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

Fonte: (BEZERRA, 2011)

O tensor de difusão além de ser representado por uma matriz, pode ser ilustrado no formato elipsoide, pois num ambiente isotrópico irá existir apenas um valor do coeficiente de difusão  $D$ , "ou seja, o tensor de difusão possui valores apenas nas suas diagonais e o elipsóide será, portanto, esférico ( $D$  corresponderá ao diâmetro)". (BEZERRA, 2011, p. 50).

Segundo Bezerra (2011), quando a difusão das moléculas de água não é isotrópica em todas as direções do espaço tridimensional e sim anisotrópica, o elipsoide será alongado. Considerando a difusão na substância branca cerebral, o formato elipsoide varia de acordo com a organização intra-axonal, grau de mielinização, e valor médio do diâmetro das fibras individuais.

De acordo com Castellano et al. (2019), os valores do tensor de difusão servem como base de várias medidas escalares como a anisotropia fracionada (FA, do inglês Fractional Anisotropy). O valor da anisotropia fracionada (FA) é representado entre 0 e 1, e representa o quanto a difusão é anisotrópica num voxel, sendo que o valor de 1 indica a difusão numa única direção preferencial, e 0 indica difusão igual em todas as direções (isotrópica).

Com a aplicação da anisotropia fracionada (FA), é possível obter informações sobre a microestrutura tecidual. A FA ilustra a orientação do eixo das estruturas dos feixes de fibras ao longo do qual as moléculas de água se movem, demonstrando a integridade e a diminuição dos tratos de substância branca (LIAO et al, 2013).

A anisotropia fracionada (FA) portanto reflete à difusibilidade da água dentro do parênquima cerebral, podendo ser representada por um valor numérico (fração de anisotropia), ou ainda por sua reconstrução gráfica tridimensional (tratografia). Pode ainda ser ilustrada por um mapa de cores (representação do conectoma cerebral), onde cada cor indica a direção das fibras dos feixes da substância branca. Se um trato axonal em seu trajeto muda de direção, então no conectoma (mapa de cores), ele irá possuir mais de uma cor. (CASTELLANO et al., 2019; DINI et al., 2018).

A reconstrução dos tratos axonais é realizada de uma forma indireta, pois é realizada a partir da direção principal da difusão das moléculas de água, e como essa difusão é orientada principalmente na direção paralela ao feixe axonal, os tratos são visualizados de forma indireta. DINI et al., 2018). Segundo Dini et al. (2018), "quanto maior a integridade e unidirecionalidade das fibras em uma região estudada, maior é o valor da fração de anisotropia (em escala de 0 a 1) e a facilidade da reconstrução tridimensional do feixe".

Portanto, para a análise de imagens DTI (Diffusion Tensor Imaging), a intensidade em cada voxel de uma imagem de DWI (Diffusion Weighted Imaging) reflete a taxa de difusão da água naquele local, numa dada direção. Por meio de várias imagens de DWI, obtém-se uma estimativa das direções de difusão da água, representadas por valores numéricos. Estas principais direções identificam a morfologia dos tratos (feixes) axonais da substância branca, as direções por tensor de difusão, sintetizam a mobilidade das moléculas de água na amostra. O conjunto de tensores de difusão que sintetiza as taxas de difusão num conjunto de imagens de DWI, é obtido através do Imageamento por DTI, constituindo uma nova imagem, onde a principal direção de difusão possui a maior difusividade, e demonstra a orientação das fibras do tecido analisado.

#### **2.4 Ressonância magnética funcional (fMRI)**

A técnica funcional da RM é a ressonância magnética funcional (fMRI). As funções cerebrais são mediadas por mecanismos regulatórios, e o suprimento de fluxo sanguíneo se modifica respondendo a estas variações locais de atividade funcional. As atividades funcionais cerebrais dependem basicamente do metabolismo oxidativo, então é natural que o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) se modifique de forma dinâmica, em função da atividade funcional para suprir o tecido cerebral. (BUSATTO et al., 2006).

### 2.4.1 Princípios físicos da fMRI e formação da imagem

A técnica de fMRI é capaz de quantificar a atividade funcional cerebral através da medição da correlação entre oxigênio intrínseco no sangue e sua produção de sinal em fMRI. O que acontece é que a produção do sinal em fMRI é dependente do nível de oxigênio no sangue (oxi-hemoglobina) e do nível de hemoglobina sem oxigênio no sangue (desoxi-hemoglobina).

A diferente condição da hemoglobina sanguínea promove flutuações de sinal em RMf, chama-se efeito BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent, ou dependência do nível de oxigenação do sangue). O efeito BOLD é sensível à atividade neural, constituindo-se como uma forma não invasiva e eficiente de investigar distúrbios neurológicos em todo o cérebro. (ZHANG et al., 2019).

De acordo com o estudo de Ogawa et al. (1990), nas imagens o sinal de RM se apresentou preto quando os vasos sanguíneos de um rato possuíam ar numa composição normal, porém ao respirar ar com 100% de oxigênio o sinal de RM aumentou (maior brilho), deixando de existir diferenças de sinal e contraste em RM em relação ao sinal do tecido vizinho. Observou-se que as diferenças nas propriedades magnéticas do sangue provocaram a mudança no sinal. (MAZZOLA, 2009).

Pode-se observar nas primeiras imagens cerebrais que durante a realização de tarefas houve um aumento na intensidade de sinal nas regiões neuronais ativas, pois durante uma ativação funcional há um aumento no consumo de oxigênio e aumento no fluxo sanguíneo arterial (oxigenado) bastante maior que o aumento da desoxi-hemoglobina local. (MAZZOLA, 2009).

Em se tratando das propriedades magnéticas do sangue, “a oxi-hemoglobina é diamagnética e a desoxi-hemoglobina é paramagnética”. (MAZZOLA, 2009, p. 127). Durante uma ativação cerebral há um aumento no consumo de oxigênio e a diminuição local da desoxi-hemoglobina promovendo um aumento no tempo de relaxação T2 do tecido; em outras palavras:

[...] Como a quantidade suprida de oxi-hemoglobina é muito maior que o consumo para realizar a tarefa, a relação oxi/desoxi-hemoglobina aumenta na região. Esta redução na proporção de desoxi-hemoglobina (paramagnética) torna o tempo T2 local maior, causando aumento local no sinal de RM. Estes eventos que iniciam com o aumento da atividade elétrica e modulam a resposta neurovascular, alteram o sinal de RM no tempo e produzem a chamada função de resposta hemodinâmica. (MAZZOLA, 2009, p. 127).

Torna-se necessário avaliar as características espaciais e as características temporais destes efeitos hemodinâmicos, visto que a fMRI é baseada nas alterações hemodinâmicas cerebrais. Os efeitos hemodinâmicos são uma maneira de medir indiretamente a conectividade funcional, através da detecção de sinal fMRI de ativações sincronizadas temporalmente entre nós dentro de uma rede ou entre redes cerebrais. O efeito BOLD pode ser utilizado como parâmetro para identificar indiretamente o aumento na atividade cerebral quando o paciente realiza uma tarefa que ative alguma região cerebral, a fim de comparar a região estudada com outro momento de repouso quando a tarefa não é realizada. A rede vascular cerebral compõe a característica espacial “[...] e as características temporais prendem-se com o atraso inerente às alterações do sinal em resposta à atividade neural e com a dispersão das alterações hemodinâmicas resultantes ao longo do tempo”. (QUEIRÓS, 2011, p. 29).

Para mapear as alterações hemodinâmicas cerebrais e obter sinal de RMf das regiões que se pretende estudar, é necessário o planejamento de paradigmas, estes representam um grupo de tarefas que o paciente deverá realizar no momento do exame; é necessário realizar a leitura de frases, observar fotografias, sentir aromas, ouvir música, movimentar alguma parte do corpo alternando com momentos de repouso. O planejamento de paradigmas é imprescindível para a aquisição de respostas nas imagens que caracterizem a função cerebral que se deseja estudar. Uma maneira descomplicada de expor o paciente aos estímulos é submetendo-o a paradigmas em bloco, o que traduz-se em submeter o paciente a um estímulo alternado com momentos de repouso. (MAZZOLA, 2009; (BUSATTO et al., 2006).

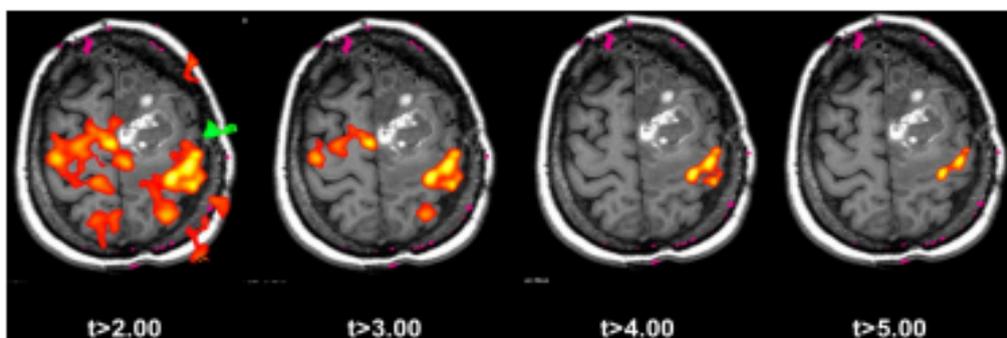
As imagens obtidas em fMRI necessitam ser analisadas e processadas, este processo pode ser realizado em tempo real ou pós-aquisição de imagens. Para esta função existem softwares como o SPM e o FSL . Esta análise computacional se faz necessária, pois o sinal proveniente do efeito Bold é da ordem do ruído térmico do equipamento e visualmente não é possível distinguir em quais áreas houve o efeito Bold durante a condição ativa em relação ao período controle. De acordo com Mazzola (2009) e Queirós (2011), antes que ocorra o processamento são necessárias etapas de pré-processamento:

- a) correção de movimento – algoritmos de realinhamento das imagens captadas desalinhadas desde pequenos movimentos realizados pelo paciente ao pulsar dos vasos sanguíneos, estes podem gerar artefatos de movimento;
- b) suavização espacial por aplicação de filtro – reduzir efeitos de distorção, possivelmente oriundos da atividade fisiológica do cérebro, filtros diminuem o ruído, aumentam a razão sinal/ruído, todavia reduzem a resolução espacial das imagens;
- c) modelamento com o paradigma e com a função de resposta hemodinâmica (FRH) – cria uma relação matemática entre a função do sinal no tempo esperada para área ativada e moldada com a função de resposta hemodinâmica;
- d) criação do mapa estatístico e determinação do Threshold (limiar) de visualização – o molde criado é comparado com o sinal medido em cada pixel, e um mapa estatístico é criado para cada corte, onde cada pixel neste mapa terá um tom de cinza ou de cor que apresenta o grau de correlação entre o modelo e o sinal medido. Deve-se atribuir um threshold a este mapa para que sobrevivam apenas os pixels acima de um determinado valor, certificando que aquele sinal no pixel corresponde a uma ativação;

e) sobreposição em imagens anatômicas – as aquisições de RMf utilizam sequências de pulso com baixa resolução espacial, o mapa contendo as ativações pode ser sobreposto numa imagem anatômica ponderada em T1 que possua resolução alta. (MAZZOLA, 2009; QUEIRÓS, 2011).

São muitas as vantagens da fMRI, durante sua realização as tarefas podem ser repetidas e alternadas com repouso algumas vezes, fornecendo através de análises por softwares, mapas estatísticos individuais de voxels cerebrais ativados durante uma tarefa. O efeito da escolha de um limiar estatístico para visualização do mapa de ativação de uma tarefa motora de movimentação dos dedos da mão direita pode ser visualizado na (Figura 2).

**Figura 2 - Efeito da escolha de um limiar estatístico para visualização do mapa de ativação de uma tarefa motora de movimentação dos dedos da mão direita sobreposto na imagem anatômica ponderada em T1**



Fonte: Mazzola (2009).

Isso possibilita uma análise objetiva e faz da fMRI uma técnica que tem potencial para ser ainda mais aprimorada, tanto através de seu uso em pesquisas sistemáticas, quanto na evolução dos métodos de análise, para no futuro ter ainda maior aplicabilidade diagnóstica na prática clínica psiquiátrica. (ROCHA et al, 2001).

A fMRI permite várias aquisições por paciente, dentro do mesmo exame ou em períodos diferentes, evidenciando mudanças do funcionamento cerebral durante tarefas de estimulação mental. A resolução temporal e

espacial da técnica de RMf é superior a outras técnicas de neuroimagem, dentre elas PET e SPECT (BUSATTO et al., 2006).

A fMRI contribui para o entendimento sobre as alterações cerebrais anatômicas e funcionais, relacionadas à fisiopatologia dos transtornos neuropsiquiátricos. (ROCHA et al., 2001).

## **2.5 Transtorno depressivo maior (TDM)**

Um dos transtornos psiquiátricos mais comuns é a depressão, sendo esta o mais debilitante dentre tais transtornos.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença psiquiátrica grave, sendo que nos últimos anos tem se destacado por seus altos índices de prevalência, ao passo que seu diagnóstico preciso é dificultado por ter etiologia e patologia pouco conhecidas. (SONG et al., 2018). Estatisticamente tornou-se o transtorno mental mais amplamente distribuído no mundo. (DAI et al., 2019).

Um dos muitos tipos de depressão é o Transtorno Depressivo Maior (TDM), que se caracteriza pela presença de pelo menos um episódio depressivo maior (EDM) por um período mínimo de duas semanas, sem história prévia de episódios maníacos e/ou hipomaníacos. Os EDMs podem estender-se por longos períodos, consecutivamente ou intercalados de forma recorrente durante a vida. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os EDMs são caracterizados por alguns sintomas principais: humor deprimido, perda de interesse ou prazer; alterações de apetite e peso; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga; sentimento de inutilidade ou culpa excessiva; perda de concentração e indecisão; pensamentos de morte recorrentes, ideação e tentativas suicidas. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Os EDMs diferem-se quanto à sua gravidade: a presença de três dos sintomas demonstra EDM leve, quatro a seis sintomas

demonstra um EDM moderado, e a presença da maioria dos sintomas de forma acentuada, demonstra um EDM grave ou severo. (MARIUSSO, 2007).

O TDM é um transtorno que gera consequências negativas para a saúde. Apresenta sintomas como pensamento lento, falta de energia e tristeza profunda. Impacta negativamente tanto os pacientes quanto suas famílias, sendo deste modo uma carga significativa para a sociedade. O transtorno depressivo maior (TDM) se caracteriza por humor deprimido persistente e mudanças emocionais. Clinicamente possui manifestações como depressão, tristeza, perda de interesse e prazer em atividades antes consideradas agradáveis. (DAI et al., 2019; SONG et al. 2018).

A depressão é uma doença psiquiátrica crônica, incapacitante, que desencadeia, dentre outros sintomas, agitação ou apatia psicomotora fazendo com que seus portadores tenham além de sofrimento mental, um sofrimento físico intenso nos casos mais graves.

Sobre a prevalência do TDM avaliou-se de modo geral que é mais comum em mulheres (10 a 25%) de chances de desenvolver, do que em homens (5 a 12%). Num estudo menos generalizado, a prevalência é de 5 a 9% para as mulheres e 2 a 3% para os homens, chegando ao suicídio uma estimativa de 15%, quando o transtorno é severo. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Outros fatores de risco para a depressão são: eventos adversos da vida, estresse ambiental externo, comprometimento cognitivo, pais deprimidos, disfunção social e ser mulher. (DAI et al., 2019). “Pacientes com tumores malignos, diabetes, dor física crônica, ou doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, também tiveram taxas mais altas de depressão, do que controles saudáveis” (DAI et al., 2019). Avaliando-se os fatores de risco, constata-se que tanto distúrbios anatômicos estruturais quanto distúrbios funcionais (fisiológicos) e ainda fatores estressores externos podem contribuir para o desenvolvimento do TDM.

Segundo American Psychiatric Association (2014), o desenvolvimento do TDM demonstra uma relação familiar (leia-se relação genética), visto que parentes de primeiro grau de pacientes com TDM apresentam 1,5 a 3 vezes maior possibilidade de ter TDM.

A grande heterogeneidade dos sintomas do TDM pode confundir no seu correto diagnóstico. Uma instabilidade no humor pode ser causada por uma condição médica, sendo difícil, por vezes, estabelecer se esta condição médica antecede ou sucede a alteração do humor. Constatou-se que de 20 a 25% dos pacientes acometidos por condições médicas como diabetes, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), carcinomas, portadores de HIV, dentre outros, desenvolvem TDM no período em que cursa a patologia. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; MARIUSSO, 2007).

Outros transtornos mentais relacionados à alterações nas substâncias cerebrais como Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Anorexia Nervosa e Transtorno de Pânico podem manifestar-se em concomitante ao TDM, o que torna difícil isolar em pacientes com estes sintomas as alterações psicofisiológicas decorrentes exclusivamente do TDM. (MARIUSSO, 2007).

O diagnóstico de TDM geralmente requer que os pacientes sejam entrevistados pessoalmente, e com base no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) os sintomas são classificados. (SEN et al., 2019). O diagnóstico preciso do TDM é importante para uma abordagem de tratamento individualizada e eficaz, mas devido à heterogeneidade dentro dos distúrbios desta patologia, o paciente muitas vezes antes do diagnóstico é submetido a abordagens terapêuticas ineficazes. (GAO; CALHOUN; SUI, 2018).

As causas do desenvolvimento do TDM ainda não são bem estabelecidas devido a sua natureza multifatorial, composta por fatores genéticos, biológicos e psicossociais. (MARIUSSO, 2007). Por ainda não se

conhecer totalmente sua etiologia, patogênese e fisiopatologia, e, por existir dificuldade de diagnóstico e de um tratamento mais eficaz, o paciente em muitos casos não tem uma resposta clínica positiva ao tratamento.

Devido à classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) não ser objetivamente clara, a avaliação clínica é subjetiva, e o auxílio da neuroimagem para que forneça com maior precisão informações cerebrais torna-se valioso. (GAO; CALHOUN; SUI, 2018). “A busca de um substrato anatômico para os transtornos afetivos avançou consideravelmente nas últimas duas décadas graças a técnicas mais precisas e refinadas de novas metodologias de neuroimagem”. (SASSI; SOARES, 2001, p. 11).

A RM, por sua acuidade na avaliação do encéfalo de forma não invasiva, tornou-se muito útil na avaliação dos substratos cerebrais subjacentes ao TDM, fornecendo em forma de imagem a representação da morfologia e função cerebral em tais pacientes. (QIU; LI, 2018).

A fMRI, através da investigação de sinais que possam ser quantificados e o desenvolvimento de biomarcadores relacionados ao TDM, juntamente com o aprimoramento das análises automatizadas por algoritmos matemáticos dessas imagens, tem forte capacidade de sinalizar o diagnóstico e abordagem terapêutica, aliados a uma criteriosa avaliação clínica e neuroquímica. (SEN et al., 2019).

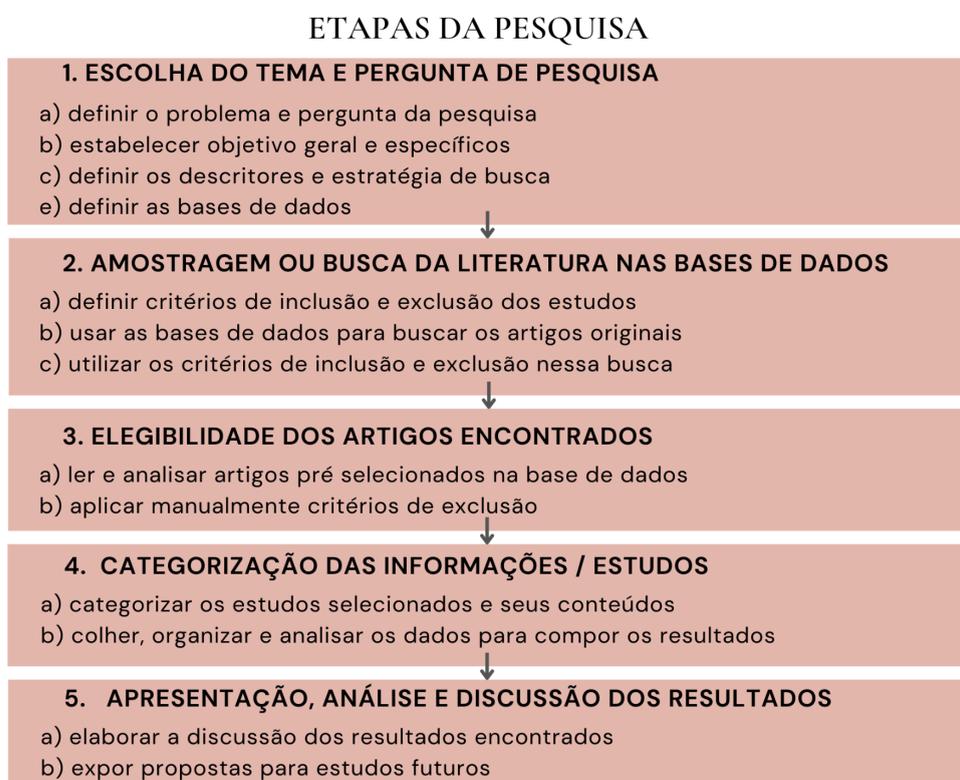
### 3 METODOLOGIA

Para responder a questão de pesquisa de acordo com os objetivos embasados no tema deste estudo, foi realizada uma revisão integrativa que, segundo Cunha, Cunha e Alves (2014), e ainda segundo Botelho, Cunha e Macedo (2011, p. 133), esse procedimento deve ser escolhido quando se quer realizar “a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado”. A presente pesquisa é qualitativa, de natureza exploratória. Quanto à temporalidade do levantamento de dados, é do tipo seccional.

#### 3.1 Delineamento da pesquisa

As etapas para o desenvolvimento desta revisão integrativa foram elaboradas e conduzidas pela pesquisadora, baseando-se em Cunha, Cunha e Alves (2014), as quais estão apresentadas na (Figura 3):

**Figura 3 – Etapas da pesquisa**



Fonte: Elaboração própria (2021).

A base de dados escolhida foi a PubMed (Ciências da Saúde com abrangência mundial), base de dados especializada em ciências biomédicas e ciências da vida do U.S. National Institutes of Health (NIH), e administrada pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI). Foi escolhida por ser uma base internacional e ampla, e ainda por ser de acesso livre e apresentar ao leitor o texto completo “free full text”. Inicialmente na pesquisa PubMed, foram utilizados na busca, como critérios de inclusão, alguns termos e descritores em saúde no título e/ou resumo, com os operadores booleanos “OR” e “AND”. Estes termos foram definidos a partir de uma vasta leitura prévia de artigos científicos sobre o tema RM aplicada em pacientes com TDM, onde a pesquisadora constatou que tais termos resgatariam estudos de grande importância para responder à questão desta pesquisa, visto que muitos estudos utilizam termos mais específicos em suas publicações sobre o tema. Como exemplo pode-se citar que em muitos estudos se utiliza o termo e/ou a sigla *Voxel-based morphometry* (VBM) ao invés de apenas MRI *magnetic resonance imaging*, ou *resting-state fMRI* e *resting-state functional connectivity* ao invés de apenas *fMRI functional magnetic resonance imaging*, e assim sucessivamente. Os termos e descritores de inclusão estão descritos no (Quadro 1).

**Quadro 1 – Critérios de busca - termos e descritores de inclusão**

Termos e Descritores de inclusão com Operadores Booleanos “OR e/ou AND”		
P	I N C L U S Ã O	- major depressive disorder
E		- unipolar depression
S		- MRI magnetic resonance imaging
Q		- VBM Voxel-based morphometry
U		- DTI diffusion tensor imaging
I		- fMRI functional magnetic resonance imaging
S		- blood oxygen level-dependent
A		- resting-state fMRI
P		- functional connectivity rsfMRI
U		- resting-state functional connectivity
B		- Depressive Disorder
M		
E		
D		

		- Diagnosis
--	--	-------------

Fonte: Elaboração própria (2021).

Para refinar a busca na pesquisa PubMed, a fim de excluir dos resultados estudos sobre outras patologias neurológicas, ou que não tratem exclusivamente de pacientes com TDM, foram acrescentados ao desenho de busca critérios de exclusão, termos e descritores em saúde no título e/ou resumo com o operador booleano "NOT". Foi ainda aplicado filtro para exclusão de relatórios de pesquisa. Estes termos e descritores de exclusão estão descritos no (Quadro 2).

**Quadro 2 – Critérios de busca - termos e descritores de exclusão**

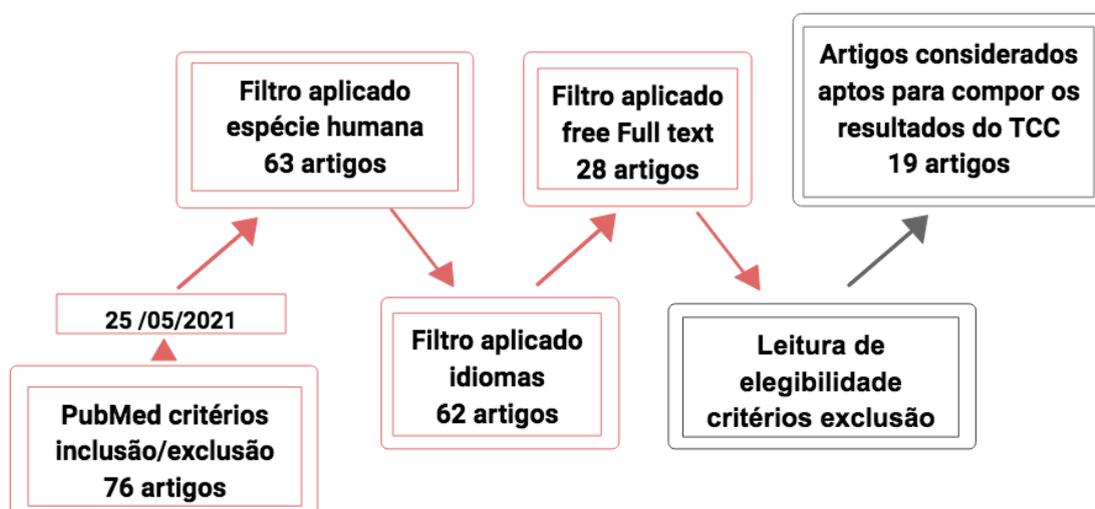
<b>Critérios Exclusão</b>		
<b>Termos e Descritores com Operador Booleano "NOT"</b>		
P E S Q U I S A P U B M E D	E X C L U S Ã O	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bipolar Disorder</li> <li>- Panic Disorder</li> <li>- Schizophrenia</li> <li>- Epilepsy</li> <li>- Alzheimer Disease</li> <li>- Alzheimer's disease</li> <li>- Depression, Postpartum</li> <li>- Dementia</li> <li>- Childhood Maltreatment</li> <li>- abstinent alcoholics</li> <li>- alcohol dependence</li> <li>- Post-traumatic stress disorder</li> <li>- First-Episode Psychosis</li> <li>- Dysphoric mood</li> <li>- Antidepressant Treatment Late-Life</li> <li>- pharmacological</li> </ul>

Fonte: Elaboração própria (2021).

### 3.2 Amostragem

A busca por artigos científicos indexados na base de dados PubMed foi realizada em um único dia, 25 de maio de 2021, abrangeu artigos publicados entre 01 de janeiro de 2017 e 01 de janeiro de 2021 e publicados nos idiomas inglês, espanhol e português. Como resultado desta busca obteve-se o número de 76 artigos científicos, foram então adicionados o filtro de espécie, para inclusão de estudos apenas com humanos, e o filtro “free full text”, para incluir nos resultados apenas os estudos disponibilizados com texto completo gratuitamente, sendo que após o “free full text” obteve-se então como resultado 28 artigos. O resultado preliminar de 28 artigos encontrados na busca PubMed foi ainda aprimorado pela pesquisadora por meio de uma leitura de elegibilidade, excluindo manualmente os estudos de acordo com os seguintes critérios de exclusão: estudos com avaliação cerebral através de outras modalidades/tecnologias que não sejam por ressonância magnética, estudos com menos de 10 participantes avaliados, estudos com animais, estudos destinados a avaliação de terapias e/ou de medicamentos, estudos relativos a outros transtornos neuropsiquiátricos e/ou doenças orgânicas neurodegenerativas. Todo o processo de amostragem e seleção dos estudos está demonstrado na (Figura 4).

**Figura 4 – Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nos resultados**



Fonte: Elaboração própria (2021).

Após a seleção de elegibilidade, chegou-se então em 19 artigos considerados aptos para compor os resultados do presente TCC. A lista completa com os artigos selecionados consta no APÊNDICE A.

### 3.3 Coleta e análise dos dados

Após minuciosa leitura que resultou nos artigos incluídos para esta revisão, iniciou-se a categorização dos estudos assim como dos seus conteúdos, através de uma leitura inicial seguida de uma segunda leitura mais aprofundada de todos os artigos. Estas leituras possibilitaram a definição dos dados efetivamente relevantes a serem colhidos, assim como a categorização e forma de agrupamento e análise dos dados. Para tal foi desenvolvido um instrumento para a coleta de dados, o qual está detalhado no APÊNDICE B.

A coleta de dados se deu pela extração de informações qualitativas, principalmente em formato textual, e dados numéricos pertinentes às três questões diretamente relacionadas aos objetivos específicos da pesquisa. O método utilizado para análise de conteúdo foi uma adaptação feita pela pesquisadora, baseando-se em Bardin (2016), composto por três etapas: Pré-análise; Exploração do material; Tratamento dos resultados, inferência e interpretação. O método adaptado está demonstrado na (Figura 5).

**Figura 5 - Análise de conteúdo**



Fonte: Elaboração própria (2021).

Na pré-análise (1ª etapa), foi realizada a “leitura flutuante”, e inicial dos artigos selecionados para análise, esta fase compreendeu a organização

do material analisado para torná-lo operacional. Nesta fase foi possível avaliar e escolher os documentos a serem analisados (a priori), e os documentos para a análise (a posteriori).

Na exploração do material (2ª etapa), foi realizada a leitura mais aprofundada dos documentos, resultando na definição de categorias para agrupamento e análise dos dados, sistematizando as ideias iniciais por meio dessas categorias. As categorias foram definidas de acordo com sua relevância no universo pesquisado e concordantes com os objetivos desta pesquisa, assim como na identificação de importantes categorias de dados presentes nos estudos selecionados.

O tratamento dos resultados, inferência e interpretação (3ª etapa), foi norteada de acordo com cada categoria definida. Nesta fase foi realizada a condensação das informações para análise, utilizando os dados obtidos e a fundamentação teórica para as interpretações e inferências, representando o momento da discussão reflexiva e crítica dos resultados.

Segundo Cunha, Cunha e Alves (2014), e ainda segundo Botelho, Cunha e Macedo (2011, p. 133), a revisão integrativa deve ser escolhida quando se quer realizar “a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado”. Deste modo, o presente estudo procurou analisar e sintetizar os resultados dos estudos incluídos, revisar as evidências, identificar lacunas e limitações. Os resultados e sua análise estão apresentados no capítulo 4 “RESULTADOS”.

### **3.4 Aspectos éticos**

A pesquisa se desenvolveu por meio de uma revisão integrativa, deste modo não envolve diretamente seres humanos. Este projeto, portanto, não foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), mas respeitou os preceitos éticos estabelecidos para pesquisas na área da saúde.

## 4 RESULTADOS

### NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

**Resumo:** Objetivo: analisar produções científicas acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), encontradas por ressonância magnética estrutural (MRI) e funcional (fMRI). Metodologia: trata-se de uma revisão integrativa por meio da busca sistemática na base de dados PubMed, utilizou-se termos como major depressive disorder, MRI, Voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, fMRI, e publicados entre 01/2017 e 01/2021. Resultados: identificou-se técnicas de ressonância magnética (RM) para o estudo cerebral estrutural, funcional, perfusional e metabólico. Pacientes com TDM apresentaram volume diminuído no córtex orbitofrontal, substância cinzenta, núcleo caudado bilateral, putâmen esquerdo, núcleo accumbens e hipocampo, menor espessura cortical na ínsula bilateralmente. Desconexões dentro da rede modo padrão (DMN), conectividade funcional diminuída entre a DMN posterior e a rede executiva central (CEN), aumento entre a DMN e a rede de saliência (SN). Alterações nos circuitos pré-frontal dorso-lateral, orbitofrontal, cíngulo pré-frontal anterior, circuito pré-frontal do hipocampo, e circuitos fronto-estriatal e fronto talâmico. Conclusões: neuroimagem por ressonância magnética (RM) associada a estudos genéticos e químicos contribuiu para um olhar mais apurado da etiologia, fisiopatologia e endofenótipos do TDM. Apesar de alguns achados serem inconsistentes e controversos, muitos resultados se confirmaram em vários estudos, indicando que determinadas alterações cerebrais contribuem para o desenvolvimento e gravidade do TDM. É largamente utilizada em pesquisas e em alguns casos pode contribuir no diagnóstico e tratamento. A inteligência artificial social e avanços tecnológicos em imagem ampliarão a aplicação da neuroimagem por RM no TDM. São necessários estudos com amostras maiores, divididas em subtipos de depressão, idade e gênero.

**Descritores:** Major Depressive Disorder. Functional MRI. Brain Imaging, Functional. Diffusion Tensor Imaging DTI. Voxel-based morphometry VBM.

## 1 INTRODUÇÃO

Desde o surgimento da ciência aplicada à saúde até a atualidade, os avanços contemplam definitivamente diversos aspectos, tal como a melhor compreensão de inúmeras patologias, desde sua etiologia, patogênese, fisiopatologia, manifestações clínicas, técnicas de diagnóstico, abordagens terapêuticas, desenvolvimento de fármacos, até outros. Ao longo das últimas décadas, estudos globais e multidisciplinares como estudos histopatológicos, citoarquitetônicos e mais recentemente estudos de neuroimagem, evidenciaram alterações cerebrais estruturais e fisiopatológicas nos transtornos mentais.

O transtorno depressivo maior (TDM) demonstra origens genéticas, biológicas e ambientais, é uma patologia pleomórfica, causada por múltiplas possibilidades entre interações genéticas e ambientais. (LEUCHTER et al., 2014; MARIUSSO, 2007). O TDM é um transtorno psiquiátrico grave, incapacitante, caracteriza-se por uma tristeza patológica persistente, agitação ou apatia psicomotora, perda de concentração, indecisão, pensamentos de morte recorrentes, ideação e tentativas suicidas. Estatisticamente afeta atualmente inúmeras pessoas em todo o mundo. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; DAI et al., 2019; SONG et al., 2018). Ainda não está totalmente esclarecida a etiologia, patogênese e fisiopatologia do TDM. Mesmo em pacientes com sintomas parecidos a depressão pode desencadear-se por meio de diferentes interações entre vulnerabilidades genéticas, fatores neurobiológicos e psicossociais, há ainda pacientes com sintomas diferentes, desencadeados por um substrato neurobiológico em comum. (LEUCHTER et al., 2014). O TDM demonstra portanto heterogeneidade dentro dos distúrbios de sua origem e da sintomatologia apresentada pelo paciente; o qual muitas vezes antes e/ou após o diagnóstico é submetido a abordagens terapêuticas ineficazes. (GAO; CALHOUN; SUI, 2018).

Um dos desafios da neurociência é a identificação de biomarcadores que possam demonstrar a base neurobiológica do TDM, biomarcadores que

considerem a heterogeneidade dos pacientes, assim como os diferentes endofenótipos (traços ou processos fisiológicos) quantificáveis entre a genética e a expressão clínica (fenótipo clínico). (GAO; CALHOUN; SUI, 2018; LEUCHTER et al., 2014).

Achados de neuroimagem correlacionados a genótipos específicos identificaram endofenótipos melhorando o conhecimento sobre as correlações entre genes que colaboram para anormalidades cerebrais e o risco de TDM. Entretanto, esses achados não são específicos do TDM, alterações em algumas das regiões cerebrais, como no córtex pré-frontal dorsolateral (dIPFC) por exemplo, participam do risco do TDM e de outros transtornos mentais. De acordo com Leuchter et al (2014), cada polimorfismo genético tem consequências pleiotrópicas na função em várias áreas do cérebro, algumas consequências dependem dos efeitos epistáticos de outros polimorfismos, sendo que cada área cerebral se relaciona e pode mediar efeitos em outras áreas, através de vários circuitos cerebrais, ocasionando a possibilidade de vários fenótipos clínicos no TDM, estreitando e dificultando desta forma a identificação de um biomarcador com especificidade para o TDM. (LEUCHTER et al., 2014; MARIUSSO, 2007).

Avaliar o TDM ponderando as diferentes interações entre genética e estressores ambientais, estrutura, função do cérebro, fatores fisiológicos e psicossociais, objetivando maior assertividade no diagnóstico e melhor eficácia na abordagem e resposta terapêutica, tem sido o foco de muitas pesquisas. Deste modo, um biomarcador para os diferentes subtipos de depressão nos pacientes é desejável. (DAI et al., 2019; LEUCHTER et al., 2014).

O cérebro humano é um sistema complexo que interage através de conexões estruturais e funcionais, A conectividade cerebral pode ser comparada à uma rede e sua topografia pode ser estudada usando a teoria dos grafos, onde cada região desta rede pode ser considerada como um nó (cada neurônio, grupo de neurônios ou região encefálica); já as interações entre as diferentes regiões (diferentes nós) podem simbolizar as arestas, representando

as conexões entre os nós. O estudo da conectividade cerebral pode ser realizado dentre duas abordagens, a conectividade estrutural e a conectividade funcional. Na conectividade estrutural, estuda-se a conexão via tratos (feixes) axonais entre nós (dentro de redes cerebrais ou entre as redes cerebrais). A conectividade funcional é estudada através da detecção de sinal fMRI de ativações sincronizadas temporalmente entre nós dentro de uma rede ou entre redes cerebrais. (FERRA et al., 2014; PAMPLONA, 2014; ROSÁRIO, 2017).

Neuroimagem por ressonância magnética (RM), tanto a estrutural (MRI, do inglês Magnetic Resonance Imaging), como a funcional (fMRI, do inglês do inglês Functional Magnetic Resonance Imaging), apresentam vantagens sobre outros métodos, por não serem invasivos, não terem os riscos da radiação ionizante. A RM é uma técnica reproduzível e aceitável, fornece imagens de alta resolução espacial e temporal, imagens tridimensionais, possui maior especificidade para avaliar partes moles, principalmente cerebrais. (DAI et al., 2019). A fMRI fornece imagens funcionais que demonstram as mudanças do comportamento cerebral de pacientes durante o estado de repouso, ou durante a execução de tarefas, permite investigações detalhadas dos circuitos cerebrais envolvidos em tarefas, ou aspectos do processamento emocional.

A neuroimagem por RM demonstra versatilidade para estudos de natureza estrutural ou funcional do cérebro humano, possui técnicas específicas para as diferentes investigações cerebrais. As técnicas direcionadas a avaliação estrutural são Morfometria baseada em voxels (VBM, do inglês voxel-based morphometry), Morfometria baseada em superfície (SBM surface based morphometry) e Imagem por tensor de difusão (DTI, do inglês diffusion tensor imaging); o estudo funcional se utiliza da técnica fMRI Bold, baseada no contraste dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD, do inglês blood oxygenation level dependent); o estudo perfusional pode se utilizar da técnica de rotulagem do spin arterial ASL (do inglês Arterial spin labeling); já para o estudo fisiológico do metabolismo, utiliza-se da técnica de

espectroscopia por ressonância magnética MRS (do inglês Magnetic Resonance Spectroscopy).

Nos últimos anos, a tecnologia da neuroimagem permitiu uma melhor compreensão da fisiopatologia do TDM, pesquisadores avaliaram diferentes aspectos do TDM, por meio de imagens estruturais e funcionais, assim como imagens perfusionais, moleculares e de processos metabólicos, evidenciando alterações destes aspectos em várias áreas cerebrais de pacientes com TDM. (SONG et al., 2018). Contudo, ainda persiste a dificuldade em relacionar as anormalidades anatômicas e funcionais encontradas em imagens cerebrais por MRI e fMRI com uma melhor compreensão da fisiopatologia e patogênese do TDM, bem como relacionar estas alterações cerebrais com a clínica (sintomas), e caracterizar com especificidade um diagnóstico em pacientes com TDM, bem como a escolha de um alvo de tratamento apropriado para cada paciente. Em meio a esse contexto torna-se evidente a importância de estudos científicos mais efetivos, a fim de compreender melhor o desenvolvimento e impactos cerebrais desta patologia, uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e patogênese, bem como relacionar estas alterações cerebrais com a clínica (sintomas). Traduzir para a prática clínica o significado das alterações cerebrais encontradas nesses pacientes, para futuramente com tal melhor compreensão da doença, vir a otimizar a abordagem terapêutica e a resposta ao tratamento.

O presente estudo buscou por meio de uma revisão integrativa, analisar a produção científica acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por ressonância magnética em pacientes com TDM, a fim de identificar como tem sido utilizadas as técnicas de MRI e fMRI na avaliação cerebral de pacientes com TDM, relatar as principais anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por meio da ressonância magnética nesses pacientes, e descrever os principais protocolos relatados de ressonância magnética aplicados em pacientes com TDM.

## 2 METODOLOGIA

Esta pesquisa consiste na análise por meio de uma revisão integrativa, da produção científica acerca das anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por ressonância magnética em pacientes com TDM no recorte histórico de 2017 a 2021.

Para delinear a estratégia de busca por artigos na base de dados PubMed, foram definidos pela pesquisadora critérios de inclusão, alguns termos e descritores em saúde no título e/ou resumo, com os operadores booleanos "OR" e "AND", os quais foram: major depressive disorder, unipolar depression, MRI magnetic resonance imaging, VBM Voxel-based morphometry, DTI diffusion tensor imaging, fMRI functional magnetic resonance imaging, blood oxygen level-dependent, resting-state fMRI, functional connectivity rsfmri, resting-state functional connectivity, Depressive Disorder, Diagnosis. Para refinar a busca, a fim de excluir dos resultados estudos sobre outras patologias neurológicas, ou que não tratem exclusivamente de pacientes com TDM, foram acrescentados critérios de exclusão, termos e descritores em saúde no título e/ou resumo com o operador booleano "NOT", os quais foram: Bipolar Disorder, Panic Disorder, Schizophrenia, Epilepsy, Alzheimer Disease, Alzheimer's disease, Depression, Postpartum, Dementia, Childhood Maltreatment, abstinent alcoholics, alcohol dependence, Post-traumatic stress disorder, First-Episode Psychosis, Dysphoric mood, Antidepressant Treatment Late-Life, pharmacological, reportresearch. Foi ainda aplicado filtro para exclusão de relatórios de pesquisa.

A amostragem foi realizada por meio de uma busca por artigos científicos indexados na base de dados PubMed em um único dia, 25 de maio de 2021, abrangeu artigos publicados entre 01 de janeiro de 2017 e 01 de janeiro de 2021 e publicados nos idiomas inglês, espanhol e português. Como resultado desta busca obteve-se o número de 76 artigos científicos, foram então adicionados o filtro de espécie, para inclusão de estudos apenas com

humanos, e o filtro “free full text”, para incluir nos resultados apenas os estudos disponibilizados com texto completo gratuitamente, sendo que após o “free full text”, obteve-se então como resultado 28 artigos.

O resultado preliminar de 28 artigos encontrados na PubMed foi ainda aprimorado por meio de uma leitura de elegibilidade, excluindo manualmente os estudos de acordo com os seguintes critérios de exclusão: estudos com avaliação cerebral através de outras modalidades/tecnologias que não sejam por ressonância magnética, estudos com menos de 10 participantes avaliados, estudos com animais, estudos destinados a avaliação de terapias e/ou de medicamentos, estudos relativos a outros transtornos neuropsiquiátricos e/ou doenças orgânicas neurodegenerativas.

Após a seleção de elegibilidade, chegou-se a 19 artigos considerados aptos para a presente revisão. O processo de amostragem e seleção dos estudos está demonstrado na (Figura 1).

**Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nos resultados**



Fonte: Elaboração própria (2021).

Após a leitura que resultou nos artigos incluídos para esta revisão, iniciou-se a categorização dos estudos assim como dos seus conteúdos, através de uma leitura inicial seguida de uma segunda leitura mais

aprofundada de todos os artigos. Estas leituras possibilitaram a definição dos dados efetivamente relevantes a serem colhidos, assim como a categorização e forma de agrupamento e análise dos dados. Para tal foi desenvolvido um instrumento para a coleta dos principais dados relacionados aos artigos como autores e ano de publicação, país de origem do artigo, periódico, objetivo, amostra, metodologia, técnica de ressonância magnética utilizada no estudo, protocolo de aquisição das imagens, softwares e ferramentas utilizados para análise das imagens e dos dados, resultados encontrados e conclusão.

Com os dados coletados realizou-se sua análise com a finalidade de responder de forma pertinente às três questões diretamente relacionadas aos objetivos específicos desta pesquisa: identificar como tem sido utilizadas as técnicas de MRI e fMRI na avaliação cerebral de pacientes com TDM, relatar as principais anormalidades cerebrais anatômicas e funcionais encontradas por meio da ressonância magnética nesses pacientes, e descrever os principais protocolos relatados de ressonância magnética aplicados em pacientes com TDM. Deste modo, a presente revisão procurou analisar e sintetizar os resultados dos estudos incluídos, revisar as evidências e identificar lacunas e limitações.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Dezenove estudos selecionados preencheram os critérios de inclusão para compor esta revisão, todos são estudos transversais e publicados em inglês. A lista completa com os artigos selecionados consta no APÊNDICE A.

A análise dos artigos permitiu que fossem identificados grupos, e baseou-se no tipo de avaliação cerebral relatada pelo estudo, sendo oito estudos estruturais, cinco estudos funcionais, um estudo perfusional, um estudo metabólico bioenergético e quatro estudos de revisão, os quais

revisaram alterações funcionais e estruturais do TDM observadas por meio de ressonância magnética.

### **3.1 Técnicas de RM para o estudo estrutural cerebral VBM, SBM e DTI**

Em RM a avaliação estrutural abrange o estudo anatômico, a análise morfológica do volume e da espessura, abrange ainda a análise da conectividade estrutural (conectoma) entre regiões cerebrais. As principais técnicas estruturais em RM são: VBM, SBM e DTI. A Morfometria baseada em voxels (VBM, do inglês voxel based morphometry), técnica que analisa diferenças focais na anatomia cerebral, comparando imagens cerebrais de indivíduos ao nível de cada voxel para identificar diferenças de volume em várias regiões. (MARIUSSO, 2007). É comumente utilizada para detecção de diferenças localizadas nas imagens cerebrais segmentadas em regiões de substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo raquidiano (LCR);

A Morfometria baseada em superfície (SBM surface based morphometry), é mais comumente empregada para o cálculo da espessura cortical, analisa superfícies para delimitar fronteiras na estrutura cerebral entre regiões, por exemplo, a superfície entre a substância cinzenta e a substância branca, calculando a fronteira de início da substância cinzenta até o espaço líquórico para estimar a espessura do córtex cerebral, e ainda, medir a profundidade dos sulcos, área e volume de diversas regiões cerebrais, assim como a dos giros e sua curvatura;

Já a imagem por tensor de difusão (DTI, do inglês diffusion tensor imaging), identifica a morfologia dos tratos (feixes) axonais da substância branca através da análise da restrição, magnitude e direção do movimento das moléculas de água dentro da bainha de mielina, avaliando ainda o diâmetro e densidade dos tratos. Nos tratos axonais o movimento das moléculas de água num determinado vetor ao longo dos tratos torna viável demonstrar o trajeto dos feixes (tractografia), a técnica de DTI permite calcular a anisotropia fracionada (FA, do inglês Fractional Anisotropy), que é aplicada para obter uma

análise quantitativa para apresentar a densidade e a mielinização das fibras da substância branca, e avaliar a conectividade estrutural cerebral (Conectoma cerebral) entre redes cerebrais, demonstrando a conectividade através dos tratos entre essas redes. (FERRA et al., 2014).

### **3.1.1 Avaliação estrutural cerebral do TDM por meio de VBM e SBM**

Inúmeros estudos de neuroimagem estrutural têm evidenciado alterações em pacientes com TDM. Saleh et al. (2016), avaliaram a exposição a estresses ou trauma específicos na infância (ELS, Early Life Stress), sua relação com um diagnóstico de MDD, major depressive disorder) na idade adulta, relação entre pacientes com ELS e diagnóstico MDD e sua implicação com um baixo desempenho em testes cognitivos e alterações estruturais em áreas cerebrais implicadas na regulação do humor, e ainda estabelecer se efeitos na cognição e na estrutura cerebral devido a exposição a ELS diferiram entre os grupos deprimidos e não deprimidos. A exposição a ELS na infância foi analisada através de um questionário adaptado de autoavaliação "Early Life Stress", foram realizados ainda testes neuropsicológicos, e a aquisição de RM para análise volumétrica e de espessura cortical, calculados usando o software FreeSurfer (versão 5.1). Saleh et al. (2016), em seus resultados observaram que apenas abuso emocional/sexual e conflito familiar grave foram preditivos independentes para o diagnóstico TDM na idade adulta. Exposição mais acentuada a ELS relacionou-se a menor velocidade de processamento e volumes diminuídos do córtex orbitofrontal (OFC) em indivíduos TDM, maior velocidade e volumes maiores em não deprimidos. Indivíduos expostos a ELSs preditivos, tanto os MDD como controles não MDD, demonstraram diminuição na velocidade de processamento e no desempenho da memória de trabalho, volumes diminuídos do OFC lateral, do caudado e menor espessura cortical em várias áreas, sendo na ínsula bilateralmente, e ainda em MDD o hipocampo esquerdo diminuído. Saleh et al. (2016) concluem que apenas alguns ELS, mas nem todos os ELS aumentam o risco de MDD na idade adulta, e que há

relação entre exposição a traumas na infância com a função cognitiva e a estrutura cerebral de forma diferenciada entre indivíduos que apresentam ou não MDD na idade adulta, e que a aquisição de RM e uso do software FreeSurfer para o cálculo da análise volumétrica e de espessura cortical, foram úteis para sua avaliação.

Enneking et al. (2018) objetivaram em seu estudo, por meio de MRI estrutural, investigar correlatos estruturais do cérebro da anedonia social (incapacidade de sentir prazer em atividades normalmente agradáveis) como um sintoma cardinal de TDM, investigar se a própria anedonia social (sintoma clínico), está associada a alterações estruturais cerebrais específicas em pacientes com TDM, bem como em controles saudáveis. Segundo Enneking et al. (2018) a anedonia social afeta em torno de 50% de pacientes TDM portanto, sendo sugerida como um fenótipo clínico potencial de depressão. A hipótese investigada pelo estudo foi: a anedonia social mais elevada está associada a um volume reduzido da substância cinzenta no estriado dorsal e ventral (núcleo caudado bilateral, putâmen e nucleus accumbens) como parte do sistema de recompensa e poderia representar um biomarcador de anedonia social em pacientes TDM, bem como em indivíduos saudáveis? E ainda se tais alterações no grupo TDM são específicas para anedonia social, existindo independentemente da gravidade do sintoma depressivo agudo, estado de medicação real e curso anterior da doença, analisando ainda alterações volumétricas da substância cinzenta a nível de todo o cérebro. A análise foi realizada em 166 pacientes com MDD e 166 controles saudáveis (HC, health control), sendo que todos foram submetidos a MRI estrutural e a anedonia social e física foi medida por uma versão alemã validada das Escalas de Chapman para Anedonia Física e Social (SAS PAS). Em seus resultados, Enneking et al. (2018) observaram que independente de diagnóstico TDM, há uma relação negativa entre anedonia social e volume estriatal, porém nenhuma relação entre anedonia física com qualquer redução de volume estriatal ventral ou dorsal. Detectaram ainda que pontuações mais altas de anedonia social

(pontuação SAS) relacionaram-se à menor volume da substância cinzenta no núcleo caudado bilateral, no putâmen esquerdo e no núcleo accumbens bilateral, porém apenas para o núcleo caudado essa relação foi observada para ambos os grupos MDD e HC, sendo que no putâmen relacionou-se somente com o grupo MDD. O núcleo caudado situa-se no estriado dorsal, atua na regulação motora e na psicomotricidade, principalmente se relaciona com o aprendizado baseado na recompensa, a perspectiva de recompensa e a fase inicial dos comportamentos orientados a um objetivo; já o estriado ventral que abrange o núcleo accumbens, relaciona-se fortemente com a vivência do prazer, ou seja no processamento da recompensa em si. Portanto, a dificuldade de iniciação motora e motivacional, e a dificuldade na prática de ações direcionadas a um objetivo, que são características da anedonia social, podem estar relacionadas a diminuição volumétrica no núcleo caudado. Ainda Enneking et al. (2018), agora numa análise do cérebro inteiro, encontraram como efeito da anedonia social, um único agrupamento significativo no núcleo caudado bilateral. No grupo TDM, uma avaliação do volume da matéria cinzenta do núcleo caudado e sua relação negativa entre escores de anedonia social permaneceu significativa independente da contabilização da gravidade da depressão, índice de carga de medicamentos e número total de tratamentos psiquiátricos. Observou-se ainda, numa avaliação de todo o cérebro, menor volume da substância cinza no giro frontal inferior, ínsula e hipocampo no grupo TDM em comparação com HC. Enneking et al. (2018) com esse estudo, trouxeram informações importantes para a prática clínica, uma vez que demonstram a relação entre anedonia social e volume caudado diminuído, sendo que o caudado participa de forma importante no sistema de recompensa dopaminérgico cerebral. O volume diminuído do caudado poderia ser uma justificativa para um curso negativo de pacientes TDM que sofrem de anedonia social e que são refratários ao tratamento farmacológico de primeira linha, que geralmente inclui inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina (ISRS/ISRSN), os quais modulam o sistema serotoninérgico e/ou noradrenérgico.

Portanto poderia ter relevância um tratamento que abordasse um substrato neural mais direto da anedonia social como antidepressivos de ação dopaminérgica. Segundo Enneking et al. (2018), a identificação de um endofenótipo da anedonia social é inovadora na literatura de neuroimagem no TDM. Em conclusão, Enneking et al. (2018), sugerem que a anedonia social possui um biomarcador de neuroimagem, um endofenótipo que oferece a possibilidade de uma abordagem alternativa para um tratamento mais preciso e eficaz.

Frodl et al. (2017) realizaram um estudo com uma grande amostra multicêntrica, foram analisadas amostras internacionais de dados clínicos e de neuroimagem de nove universidades parceiras do Grupo de Trabalho de Transtorno Depressivo Maior (MDD) do consórcio Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta Analysis (ENIGMA). Totalizando neste estudo, dados de 3.036 pessoas (958 pacientes TDM e 2.078 controles saudáveis). O objetivo foi investigar se a adversidade na infância está associada a alterações na estrutura cerebral em volumes subcorticais, e como ela interage com um diagnóstico de TDM, e ainda se há diferenças considerando gênero e TDM em tratamento. Segundo Frodl et al. (2017), a adversidade infantil atua como fator crucial no desenvolvimento do TDM, assim como está relacionada a alterações estruturais cerebrais em indivíduos que desenvolveram transtornos psiquiátricos. Segundo citado por Frodl et al. (2017), "[...] exposição a estressores crônicos graves pode induzir retração dendrítica piramidal mediada por glicocorticóides no hipocampo e mudanças na arborização dendrítica no córtex pré-frontal (PFC) em indivíduos vulneráveis". Neste estudo o Childhood Trauma Questionnaire Short Form (CTQ-SF), foi usado para investigar adversidades na infância em todos os locais que forneceram os dados das amostras, já as imagens MRI cerebrais estruturais, foram adquiridas e analisadas em cada local (nove países). Os resultados mostraram não haver efeito de interação direta entre a adversidade na infância e o diagnóstico de TDM nos volumes cerebrais subcorticais. Tanto a gravidade da adversidade na infância, como a exposição a todas as sub-categorias de adversidade infantil

(em particular negligência emocional e negligência física) apresentaram significativa relação com volumes diminuídos do núcleo caudado bilateral em mulheres, independente da idade e de diagnóstico de TDM, nenhum resultado significativo foi encontrado em homens. Os pacientes sem medicação atual com antidepressivos, apresentaram diminuição significativa de volumes hipocâmpais e talâmicos em comparação com pacientes em tratamento e com controles saudáveis HC.

Han et al. (2017) investigaram os efeitos interativos entre as variantes alélicas FKBP5 rs1360780 (alelo de risco T), metilação do DNA, e diagnóstico de TDM, e ainda sua interação nas alterações estruturais de volume nas regiões corticais e subcorticais de todo o cérebro e na espessura cortical. Segundo Han et al. (2017), a etiologia do TDM caracteriza-se por uma interação complexa entre vários genes e fatores ambientais, variações genéticas envolvendo neurotransmissão monoaminérgica, neuroplasticidade, e eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal); este último relaciona-se com alterações estruturais e funcionais no TDM, como por exemplo, alterações na estrutura das regiões cerebrais envolvidas na regulação do eixo HPA, como o hipocampo e a amígdala. Foi sugerido que o alelo de risco rs1360780 do gene FKBP5 induz a superexpressão de FKBP5 após a ativação do receptor de glicocorticóide e feedback negativo desregulado no sistema hormonal do estresse, com liberação prolongada de cortisol após exposição ao estresse e distúrbios do eixo HPA, o que pode estimular o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse. Pesquisas de neuroimagem vêm estudando o polimorfismo FKBP5 rs1360780 e sua relação com alterações funcionais e estruturais na rede córtico-límbica, hipocampo e amígdala, no entanto, poucos estudos conduzidos em pacientes com TDM pesquisaram a influência de FKBP5 rs1360780 e metilação do DNA nas alterações dos volumes corticais e na espessura de todo o cérebro. Neste estudo uma amostra 114 indivíduos TDM (61 medicados e 53 ingênuos) e 88 controles saudáveis (HC), foram submetidos à RMI estrutural ponderada em T1, e genotipagem FKBP5 rs1360780, incluindo metilação DNA do íntron 7. Han et

al. (2017) observaram em seus resultados que houve relação significativa genótipo por diagnóstico no volume reduzido da pars triangularis esquerda, giro supramarginal, lóbulo parietal superior, giro frontal marginal direito e giro cingulado médio posterior, e que o alelo T relacionou-se significativamente com diminuição de volume nessas regiões cerebrais apenas no grupo TDM, exceto para o giro cingulado médio posterior direito. Já a metilação do DNA FKBP5, demonstrou interação positiva com a espessura do giro frontopolar transversal direito no grupo homocigoto do alelo C (alelo sem risco). De acordo com Han et al. (2017), seus resultados sugerem que o genótipo FKBP5 rs1360780 tem influência nos volumes da matéria cinzenta de várias regiões corticais envolvidas no processamento emocional e na regulação do humor em indivíduos TDM, e as alterações epigenéticas para FKBP5 tem associação com a espessura cortical de acordo com o genótipo FKBP5. Han et al. (2017) salientam ainda que esperam que seus resultados forneçam sinais neurobiológicos adicionais da relação do gene FKBP5 e alterações estruturais no cérebro de pacientes com TDM.

Han et al. (2016) objetivaram investigar por meio de MRI estrutural e genotipagem, as alterações na girificação cortical (giros corticais) do córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior e sua associação com o polimorfismo de TPH2 rs4570625 em pacientes com TDM. A etiologia do TDM provém de uma relação multimodal entre vulnerabilidades genéticas e fatores ambientais que desencadeiam alterações funcionais e estruturais, desregulação nas redes neurais que processam a emoção, uma hiperativação de estruturas límbicas subcorticais e uma falha na gerência emocional pelo córtex pré-frontal lateral e medial (PFC) e córtex cingulado anterior (ACC). A girificação espelha o padrão e o grau de dobramento cortical, ela reflete o desenvolvimento neural inicial da conectividade cortical, onde a tensão da fibra de regiões corticais densamente conectadas forma giros, e regiões esparsamente conectadas separam-se por sulcos durante o segundo trimestre da gravidez, o grau e o padrão de conectividade axonal podem influenciar a morfologia da superfície corticocortical e corticosubcortical, por meio da girificação durante o

desenvolvimento do cérebro; isto sugere que a girificação anormal reflete a conectividade funcional interrompida do córtex cerebral. Um padrão de dobramento cortical aberrante no córtex de estruturas límbicas, pode estar intimamente relacionado à fisiopatologia do TDM. Segundo Han et al. (2016), a serotonina desempenha um papel crítico no refinamento da organização do córtex cerebral durante o desenvolvimento; dentre os genes serotoninérgicos, o gene triptofano hidroxilase-2 (TPH2) codifica a enzima que limita a taxa encarregada pela biossíntese da serotonina, e há indícios de que o alelo G-703 T (rs4570625), que é um polimorfismo de single nucleotídeo (SNP) que está localizado na suposta região promotora desse gene, esteja correlacionado com o TDM, tornando o TPH2 rs4570625 um fator genético que pode relacionar-se com a depressão. A Neurotransmissão serotoninérgica modula a migração neuronal, a proliferação celular, a sinaptogênese e a maturação dendrítica durante o desenvolvimento cortical, a proliferação e migração celular têm forte papel no impulsionamento por trás do dobramento cortical durante o seu desenvolvimento, e o gene TPH2 que influencia a neurotransmissão serotoninérgica no cérebro pode estar associado a alterações na girificação local. Um total de 113 pacientes TDM e 86 controles saudáveis (HC), foram submetidos à MRI estrutural e genotipagem para TPH2 rs4570625. O índice de girificação local de 22 regiões corticais no córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior foi analisado usando o FreeSurfer. Como resultado desse estudo, Han et al. (2016) observaram hipergiria significativa no córtex cingulado anterior rostral direito (rACC), córtex orbitofrontal medial (mOFC) e pólo frontal nos pacientes TDM em comparação com os saudáveis, encontraram ainda uma interação significativa genótipo por diagnóstico no índice de girificação local no córtex cingulado anterior rostral direito (rACC). Han et al. (2016) relatam que estas alterações podem incidir em um desempenho disfuncional dos circuitos neurais que medeiam o processamento da emoção, o que poderia colaborar para a fisiopatologia do TDM. No TDM têm sido apontadas diferenças volumétricas e de espessura em estruturas corticais e subcorticais, as

principais alterações estruturais cerebrais no TDM demonstradas por VBM e SBM estão descritas no (Quadro 1).

**Quadro 1 - Alterações cerebrais estruturais no TDM observadas por VBM e SBM**

Autor e ano	Objetivo da análise	Técnica RM	Amostra	Medicamento status	Anatomia estrutura / rede / função
Saleh et al. (2016)	relação entre estresse ou trauma infantil (ELS) e diagnóstico TDM adulto, desempenho cognitivo, alterações estruturais cerebrais	MRI estrutural, análise volumétrica e espessura cortical	129 indivíduos: 64 MDD e 65 controles não deprimidos	maioria MDD relatou não ter usado medicamento 3 meses antes do estudo	<p>MDDs: -- exposição acentuada a estresse ou trauma infantil (ELS)- menor velocidade de processamento e volumes diminuídos do córtex orbitofrontal (OFC)</p> <p>MDDs e não deprimidos: -- exposição ELSs preditivos- diminuição na velocidade de processamento e no desempenho da memória de trabalho, volumes diminuídos do OFC lateral, do caudado e menor espessura cortical em várias áreas, sendo na ínsula bilateralmente, e ainda somente em MDDs o hipocampo esquerdo diminuído</p>
Enneking et al. (2018)	investigar correlatos estruturais do cérebro associados a anedonia social, em pacientes TDM, bem como controles saudáveis	MRI estrutural, análise volumétrica	166 pacientes MDD e 166 controles saudáveis	todos MDDs, exceto 10, estavam medicados	<p>MDDs: -- menor volume da substância cinza no giro frontal inferior, ínsula e hipocampo -- pontuações mais altas de anedonia social (pontuação SAS)- menor volume da substância cinzenta no núcleo caudado bilateral, no putâmen esquerdo e no núcleo accumbens bilateral</p> <p>MDDs e controles saudáveis: -- independente de diagnóstico TDM, relação negativa entre anedonia social e volume estriatal</p> <p>Controles saudáveis: -- pontuações mais altas de anedonia social (pontuação SAS)- menor volume da substância cinzenta no núcleo caudado bilateral</p>
Frodl et al. (2017)	investigar se adversidade na infância está associada a alterações na estrutura cerebral em volumes subcorticais, e como ela interage com um diagnóstico de TDM, e ainda se há diferenças considerando gênero e TDM em tratamento	MRI estrutural, análise volumétrica subcortical	3.036 (958 pacientes TDM e 2.078 controles saudáveis)	híbrido	<p>TDMs: -- pacientes sem medicação atual com antidepressivos- diminuição significativa de volumes hipocâmpais e talâmicos em comparação com pacientes em tratamento e controles saudáveis HC</p> <p>TDMs e controles saudáveis: -- independente de diagnóstico TDM, gravidade da adversidade na infância, exposição a todas as sub-categorias de adversidade infantil (em particular negligência emocional e negligência física- volumes diminuídos do núcleo caudado bilateral em mulheres, independente da idade e de diagnóstico de TDM, nenhum resultado significativo foi encontrado em homens</p>

Han et al. (2017)	investigar os efeitos interativos entre as variantes alélicas FKBP5 rs1360780, metilação do DNA e diagnóstico de TDM, nas alterações estruturais de volume nas regiões corticais e subcorticais de todo o cérebro e na espessura cortical	MRI estrutural, análise e volumétrica e espessura cortical e subcortical	114 TDM e 88 controles saudáveis (HC)	TDMs: 61 médicos e 53 ingênuos	TDMs: --relação significativa genótipo (T alelo de risco) por diagnóstico- volume reduzido da pars triangularis esquerda, giro supramarginal, lóbulo parietal superior, giro frontal marginal direito e giro cingulado médio posterior, o alelo T relacionou-se significativamente com diminuição de volume nessas regiões cerebrais, exceto para o giro cingulado médio posterior direito --Já a metilação do DNA FKBP5, demonstrou interação positiva com a espessura do giro frontopolar transversal direito no grupo homocigoto do alelo C (alelo sem risco)
Han et al. (2016)	investigar por meio de MRI estrutural e genotipagem, as alterações na girificação cortical do córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior e sua associação com o polimorfismo de TPH2 rs4570625 em pacientes com TDM	MRI estrutural	113 pacientes TDM e 86 controles saudáveis (HC)	TDMs: 61 médicos	TDMs: -- interação significativa genótipo por diagnóstico no índice de girificação local no córtex cingulado anterior rostral direito (rACC) -- hipergiria significativa no córtex cingulado anterior rostral direito (rACC), córtex orbitofrontal medial (mOFC) e pólo frontal
Yang et al. (2017)	explorar as diferenças do gênero masculino e feminino nos fenótipos da depressão, incluindo sintomas clínicos e anormalidades cerebrais, como alterações do volume da substância cinzenta do cérebro (GMV, Gray Matter Volume), bem como seus relacionamentos	MRI estrutural análise e volumétrica	82 MDD, 29 masculino (MDDm) e 53 feminino (MDDf), e 82 controles saudáveis, 29 masculinos (HCm) e 53 femininos (HCf)	TDMs: 60 ingênuos e 22 sem medicação por pelo menos 3 meses	TDMs masculinos: -- aumento significativo de GMV (volume da substância cinza) no cerebelo esquerdo, redução de GMV no giro temporal médio bilateral (mTG) e no giro pré-frontal medial ventral esquerdo (vmPFC) -- aumento do valor do GMV no cerebelo esquerdo poderia prever a gravidade dos distúrbios do sono nas depressões masculinas  TDMs femininos: -- redução da GMV no giro lingual esquerdo (LG), e giro pré-frontal medial dorsal (dmPFC) -- diminuição do valor do GMV do giro lingual esquerdo(LG) poderia prever a gravidade dos distúrbios do sono nas depressões femininas

Zhou et al. (2018)	avaliar os efeitos do SNP funcional TNF- $\alpha$ rs1799724, na estrutura cerebral de pacientes com TDM e controles saudáveis por meio da genotipagem e MRI estrutural volumétrica	MRI estrutural	144 TDM (20-40 anos), sendo 80 1º episódio e 64 múltiplos episódios, e ainda 111 controles saudáveis	TDMs: 107 ingênuos e 37 sem medicação um mês antes do estudo	TDMs: -- interação diagnóstico x genótipo- foi localizada exclusivamente no córtex visual (giro occipital superior direito). -- volume diminuído no giro occipital superior direito, sendo esse efeito mais pronunciado em pacientes TDM portadores do genótipo de alto risco  TDMs e controles saudáveis: -- independentemente do diagnóstico de TDM, nos indivíduos com genótipo de alto risco (portadores T)- diminuição do volume do giro angular esquerdo (principal efeito do genótipo)
--------------------	--	----------------	--	--	--

Fonte: Elaboração própria (2021).

Yang et al. (2017) em seu estudo, objetivaram explorar as diferenças do gênero masculino e feminino nos fenótipos da depressão, incluindo sintomas clínicos e anormalidades cerebrais, como alterações do volume da substância cinzenta do cérebro (GMV, Gray Matter Volume), bem como seus relacionamentos. Yang et al. (2017) com base na literatura existente, formularam as hipóteses de que: homens e mulheres com TDM podem mostrar uma diferença de sexo em alguns fenótipos, incluindo o nível de volume de substância cinzenta do cérebro e sintomas clínicos? E, suas alterações cerebrais específicas do sexo podem estar associadas às suas características clínicas? Segundo Yang et al. (2017), pacientes TDM do sexo masculino e feminino diferem clinicamente de forma importante, mulheres apresentam depressão duas vezes mais que homens, o que poderia ser devido à diferenças no desenvolvimento do cérebro e sua reação ao estresse e substâncias neurotóxicas. Mulheres tem maior probabilidade de tentar suicídio, três a cinco vezes maior do que homens, ainda que homens tenham maior probabilidade de sucesso ao suicidar-se e, portanto, apresentam maior risco de suicídio; além disso, mulheres com TDM em geral tendem a apresentar maior gravidade nos sintomas relacionados à depressão, tal heterogeneidade do gênero no TDM demonstra que podem existir duas formas de depressão com fenótipos diferentes, com sua base neurobiológica mal compreendida. Ainda segundo Yang et al. (2017), alguns estudos de neuroimagem por ressonância

magnética estrutural (MRI) demonstraram que pacientes com TDM do sexo masculino tinham um volume hipocampal significativamente menor do que pacientes TDM do sexo feminino, porém em outro estudo realizado em pacientes saudáveis, identificou-se que o volume do hipocampo tende a diminuir em pacientes do sexo masculino, enquanto aumenta anormalmente em pacientes do sexo feminino, pois o volume hipocampal masculino se apresentou maior em homens do que em mulheres, mas a diminuição significativa do hipocampo se apresentou em homens com o envelhecimento, e comparando tais dados com o outro estudo, sugere-se que homens com depressão podem ter uma aceleração da diminuição hipocampal relacionada à idade, enquanto as alterações do volume do hipocampo em pacientes do sexo feminino com depressão podem ter um mecanismo diferente. Além disso, o gênero também afeta a resposta à medicação em relação ao volume cerebral em pacientes de ambos os sexos. Yang et al. (2017), para avaliar suas hipóteses acerca de diferenças estruturais entre pacientes TDM femininos e masculinos, recrutaram 82 pacientes MDD, sendo 29 pacientes MDDm (MDDm=masculino) e 53 pacientes MDDf (MDDf=feminino), juntamente com 82 saudáveis, sendo 29 controles saudáveis masculinos e 53 do sexo feminino (HCm=health control masculino e, HCf=health control feminino). Todos foram submetidos a MRI estrutural e análise volumétrica da substância cinzenta cerebral, sendo ainda que os sintomas e gravidade da depressão em pacientes TDM foram avaliados pela Escala de Avaliação de Hamilton de 17 itens (HAM-D). Os resultados de Yang et al. (2017) apontaram que em pacientes masculinos, houve aumento significativo de GMV (volume da substância cinza) no cerebelo esquerdo, e redução de GMV no giro temporal médio bilateral (mTG) e no giro pré-frontal medial ventral esquerdo (vmPFC), já em pacientes do sexo feminino observou-se redução da GMV no giro lingual esquerdo (LG), e giro pré-frontal medial dorsal (dmPFC). Mulheres experimentaram distúrbios do sono mais graves que em homens, o aumento do valor do GMV no cerebelo esquerdo poderia prever a gravidade dos sintomas do sono nas depressões masculinas, e a diminuição do valor do GMV do LG esquerdo poderia prever

a gravidade dos sintomas do sono nas depressões femininas. Os resultados de Yang et al. (2017) no geral encontraram diferenças sexuais em alguns fenótipos de TDM; as diferenças envolveram manifestação clínica e estrutura cerebral, e a associação entre distúrbios do sono e anormalidades cerebrais. Esses achados sugerem que alterações anatômicas específicas do sexo existem no TDM, e essas alterações podem relacionar-se aos sintomas clínicos.

Zhou et al. (2018) em seu estudo, relatam que diversificações polimórficas de nucleotídeo único (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), têm estreita relação com o TDM, todavia ainda não foi totalmente esclarecido se a carga genética pró-inflamatória incide negativamente no volume regional da substância cinzenta em pacientes com TDM. Nesse contexto, o objetivo de Zhou et al. (2018) foi avaliar os efeitos do SNP funcional TNF- $\alpha$  rs1799724, na estrutura cerebral de pacientes com TDM e controles saudáveis por meio da genotipagem e MRI e morfometria baseada em voxel (VBM). Também buscaram diagnóstico x interação genótipo, e ainda, uma análise gráfica para determinar o impacto sistêmico de quaisquer alterações localizadas. Segundo Zhou et al. (2018), evidências sugerem que a resposta inflamatória, principalmente as citocinas, tanto periféricas como centrais, podem atuar significativamente na patogênese e no desenvolvimento do TDM. O fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória produzida em sua maioria por macrófagos, e está relacionada tanto em efeitos neurotóxicos quanto em efeitos neuroprotetores, por exemplo, a superexpressão de TNF- $\alpha$  no estágio inicial do dano tecidual é deletéria, entretanto pode ajudar na regeneração mais tarde. Fisiopatologicamente, o TNF- $\alpha$  elevado pode causar diminuição da plasticidade sináptica neuronal, redução dos fatores neurotróficos e diminuição da neurogênese. Os tratamentos atuais para o TDM se restringem basicamente à farmacológicos que atuam na neurotransmissão de monoaminas que atuam parcialmente nos sintomas, e, de acordo Zhou et al. (2018), tratamentos com antidepressivos podem diminuir esses níveis, mas

evidências crescentes têm mostrado que a terapia com anti-TNF- $\alpha$  pode também auxiliar no alívio dos sintomas da depressão e reparar deficiências cognitivas em pacientes TDM com níveis plasmáticos elevados de TNF- $\alpha$ . O TNF- $\alpha$  periférico pode afetar a estrutura do cérebro por meio da eliminação dendrítica, independente da atividade inflamatória central, em particular, a inibição da ação de TNF- $\alpha$  periférica evita mudanças estruturais no nível sináptico; as citocinas produzidas periféricamente também são capazes de acionar o cérebro através da barreira hematoencefálica deficiente, transporte ativo por meio de moléculas de transporte saturáveis, ativação de células endoteliais para gerar segundos mensageiros e ligação em receptores em fibras nervosas aferentes. O polimorfismo funcional rs1799724 do genótipo de alto risco (-857C / T) está intimamente associado a distúrbios neurológicos como doença de Alzheimer e presença de depressão pós-AVC, onde concentração de TNF- $\alpha$  sérico é maior em portadores T (genótipo de alto risco) do que em portadores não-T (genótipo de baixo risco), indicando que o genótipo 805 C / T modera os níveis séricos de TNF- $\alpha$ , especialmente na presença de depressão. (ZHOU et al., 2018). Neste estudo para avaliar os efeitos do SNP funcional TNF- $\alpha$  rs1799724 na estrutura cerebral, volume regional da substância cinzenta de pacientes com TDM e controles saudáveis por meio da MRI e morfometria baseada em voxel (VBM), foram recrutados 144 pacientes com TDM (20-40 anos), dentre os quais 80 eram virgens de medicamento e pacientes com primeiro episódio, 27 pacientes com múltiplos episódios virgens de tratamento e 37 pacientes com múltiplos episódios que não foram medicados por pelo menos um mês antes do exame, e ainda 111 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Zhou et al. (2018) tiveram os seguintes resultados, independentemente do diagnóstico, nos indivíduos com genótipo de alto risco (portadores T) detectou-se diminuição do volume do giro angular esquerdo (principal efeito do genótipo). A interação diagnóstico x genótipo foi localizada exclusivamente no córtex visual (giro occipital superior direito). Essa mesma área também apresentou volume diminuído em pacientes TDM do que em controles saudáveis (efeito principal do diagnóstico),

sendo esse efeito mais pronunciado em pacientes TDM portadores do genótipo de alto risco. No entanto, nem a rede global nem a regional de covariância estrutural apresentaram diferenças de grupo. Em conclusão, Zhou et al. (2018) demonstraram que uma variação genética que pode aumentar a expressão do TNF- $\alpha$ , afeta seletivamente a anatomia do córtex visual em indivíduos deprimidos, sem afetar a organização topográfica de múltiplas regiões corticais, e seus resultados são relevantes para a compreensão da base cerebral dos tratamentos antiinflamatórios na depressão, bem como isolar subgrupos de indivíduos deprimidos que podem diferir na anatomia cortical, no genótipo e na resposta a novos terapêuticos.

### **3.1.2 Avaliação estrutural cerebral do TDM por meio de DTI**

Tymofiyeva et al. (2017) tiveram como objetivo analisar o conectoma (conectividade estrutural) das redes cerebrais (propriedades de rede local e global) de adolescentes deprimidos e controles saudáveis não deprimidos, por meio de imagens de tensor de difusão (DTI, diffusion tensor imaging). Segundo Tymofiyeva et al. (2017), na adolescência há contínuo desenvolvimento da mielinização e da rede cerebral, e apesar de pesquisas terem demonstrado mudanças na substância branca em adolescentes TDM, principalmente nas áreas fronto límbicas, persiste uma falta de uma compreensão mais ampla de como o cérebro é afetado a nível da rede. Através da técnica de RM "DTI" é possível obter imagens do conectoma macroscópico cerebral (tractografia) ou anisotropia fracionada (FA) em pacientes TDM, e avaliar se há interrupções topológicas das vias de comunicação (substância branca) do cérebro no espaço da rede, em oposição ao espaço puramente anatômico. Com uma amostra de 57 adolescentes com TDM (idade média 16,2, 33 mulheres), e 41 controles saudáveis HC (idade média 16, 25 mulheres), todos submetidos a Ressonância magnética (DTI), e avaliação da gravidade da depressão usando uma escala de avaliação clínica, (CDRS-R, Children's Depression Rating Scale-Revised), escala de autorrelato (RADS-2 Reynolds Adolescent

Depression Scale), e escala de ansiedade MASC. Tymofiyeva et al. (2017) chegaram aos seguintes resultados, não detectaram desigualdades significativas em propriedades de rede global entre os grupos. O nó do caudado direito, ponderado na FA, apresentou significativamente menor força nos indivíduos TDM, e se correlacionou positivamente com a idade nos dois grupos TDM e HC. A matriz de conectividade baseada em FA demonstrou um agrupamento diminuído no grupo TDM, centrado no caudado direito (incluindo conexões com giros frontais, ínsula e cíngulo anterior), sendo que dentro desta sub-região, a maior diferença entre os grupos foi a conexão entre o giro caudado direito e o giro frontal médio. Essa conexão representou um diagnóstico significativo quando relacionada ao estresse, e uma relação negativa com o estresse total em adolescentes TDM. Tymofiyeva et al. (2017) encontraram diferenças importantes nas medidas de rede local, mas não global entre adolescentes MDD e HC, e tais diferenças da rede local relacionaram-se às conexões fronto-límbicas; argumentam que nesse estudo um achado importante é o envolvimento potencial central do caudado direito na fisiopatologia de rede no TDM, o caudado direito faz parte do estriado que atua de forma importante no sistema de recompensa. Segundo Tymofiyeva et al. (2017), no atlas AAL, o caudado engloba o núcleo accumbens (NAcc), que atua como a entrada inicial da motivação entre os sistemas relacionados à emoção e controle motor; o NAcc foi apontado como crucial na rede do TDM e é apontado como um alvo de tratamento em TDMs refratários ao tratamento farmacológico de entrada. O sistema de recompensa alterado, diminuído, foi também detectado em estudos de fMRI, que apresentou resposta estriatal diminuída e alta resposta pré-frontal medial (mPFC) à recompensa, possivelmente por causa do desequilíbrio da função do circuito córtico estriatal. Um estudo demonstrou que em uma avaliação fMRI baseada em tarefa envolvendo uma recompensa, jovens TDM apresentaram menor resposta estriatal do que os controles saudáveis (HC) durante a antecipação da recompensa e o resultado da recompensa, os TDMs apresentaram maior resposta no córtex pré-frontal dorsolateral e medial. Além disso, a diminuição

da ativação no caudado foi correlacionada com menor afeto subjetivo positivo em ambientes naturais, particularmente dentro do grupo TDM. Tymofiyeva et al. (2017) ponderam que a análise do conectoma baseada em DTI permitiu investigar anormalidades neurobiológicas associadas ao TDM em adolescentes, e tais descobertas contribuem para o melhor entendimento das anormalidades do sistema neural que subsistem a esse distúrbio. As principais alterações detectadas por Tymofiyeva et al. (2017) estão descritas no (Quadro 2).

**Quadro 2 - Alterações cerebrais estruturais no TDM observadas por DTI**

Autor e ano	Objetivo da análise	Técnica de RM	Amostra	tarefa	Medicamento status	Anatomia estrutura / rede / função
Tymofiyeva et al. (2017)	analisar o conectoma (conectividade estrutural) das redes cerebrais de adolescentes deprimidos e controles saudáveis não deprimidos, por meio de DTI, (diffusion tensor imaging)	DTI	57 TDM (idade média 16,2) 33 mulheres, e 41 controles saudáveis HC (idade média 16) 25 mulheres)	--	apenas 10 TDM medicados	TDMs: --diferenças importantes nas medidas de rede local, mas não global entre adolescentes MDD e HC --diferenças da rede local nas conexões fronto-límbicas- menor força no nó do caudado direito, ponderado na anisotropia fracionada (FA, Fractional Anisotropy). A matriz de conectividade baseada em FA demonstrou um agrupamento diminuído centrado no caudado direito (incluindo conexões com giros frontais, ínsula e cíngulo anterior), sendo que dentro desta sub-região, a maior diferença entre os grupos foi a conexão entre o giro caudado direito e o giro frontal médio

Fonte: Elaboração própria (2021).

### 3.1.3 Protocolos relatados para imagens estruturais VBM, SBM e DTI

Para a aplicação das técnicas de RM (VBM, SBM, DTI) com o objetivo de detectar alterações estruturais no TDM, existem protocolos de aquisição de imagens, entretanto além de diferenças na forma de aquisição das imagens, a análise das imagens (através de softwares) é diferenciada de acordo com o que se deseja analisar. Por exemplo, para a análise volumétrica pode-se citar dois métodos utilizados, a volumetria manual por regiões de

interesse (ROIs-regions of interest) e a morfometria baseada no voxel (Voxel-based morphometry - VBM). O processamento das imagens pode ser feito usando o VBM com o programa Statistical Parametric Mapping (SPM), o processamento pelo VBM padrão inclui parâmetros como, a normalização das imagens para um molde anatômico pré-definido, segmentação em compartimentos de substância cinzenta, branca e líquido, suavização com filtro gaussiano, e comparações estatísticas usando o modelo linear geral.

Em relação às sequências de aquisição das imagens estruturais para análise VBM ou SBM, observou-se que com unanimidade os autores optaram pela sequência MPRAGE (Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo). Segundo Wang et al. (2014), a sequência eco de gradiente rápido (MPRAGE), preparada por magnetização tridimensional (3D), é uma sequência muito utilizada para imagens estruturais cerebrais por possibilitar alta capacidade de resolução e contraste, com um tempo de varredura curto. Os parâmetros ideais segundo Wang et al. (2014), são ângulo de inversão de 12°, tempo de inversão efetivo de 900 a 1100 ms e tempo de retardo de 0 ms.

Já para a análise de imagens DTI (Diffusion Tensor Imaging), a intensidade em cada voxel de uma imagem de DWI (Diffusion Weighted Imaging) reflete a taxa de difusão da água naquele local, numa dada direção. Por meio de várias imagens de DWI, obtém-se uma estimativa das direções de difusão da água, representadas por valores numéricos. Estas principais direções identificam a morfologia dos tratos (feixes) axonais da substância branca, as direções por tensor de difusão, sintetizam a mobilidade das moléculas de água na amostra. O conjunto de tensores de difusão que sintetiza as taxas de difusão num conjunto de imagens de DWI, é obtido através do Imageamento por DTI, constituindo uma nova imagem, onde a principal direção de difusão possui a maior difusividade, e demonstra a orientação das fibras do tecido analisado.

As sequências de aquisição das imagens para o estudo DTI, utilizadas por Tymofiyeva et al. (2017), foram três, uma delas foi a sequência 2D EPI spin eco (EPI-SE, Ecoplanar Spin Eco), sequência echo-planar spin eco

de disparo único. Segundo Mazzola (2009), disparo único numa sequência EPI, significa que todo o espaço K para formar uma imagem foi adquirido dentro de um TR, conhecida também por EPI de tiro único. Em seguida, Tymofiyeva et al. realizaram outra sequência utilizando mapas de campo de gradiente eco, para compensar a falta de homogeneidade do campo magnético. Ainda no estudo de DTI, Tymofiyeva et al. (2017), utilizaram outra aquisição com a sequência SPGR (Spoiled Gradient Recalled), é uma técnica de RM que fornece contraste superior de tecido mole, pode ser realizado em fatias de 1 mm, a resolução espacial das imagens adquiridas é melhorada, apresenta vantagens como aplicações rápidas para geração de imagens, pode-se usar um TE / TR mais curto do que em spin echo, flip angles menores. A SPGR, conhecida como ressonância magnética de eco de gradiente estragado (ou como eco de gradiente incoerente), é uma técnica de ressonância magnética que destrói a magnetização transversal residual no final de cada ciclo de excitação, em certos casos, o estado estacionário pode ser prejudicial para a obtenção de sequências ponderadas em T1, esta questão foi resolvida com gradientes e / ou pulsos de RF (spoilers) usados para eliminar a magnetização transversal residual. Para a análise das imagens DTI, um dos softwares que pode ser utilizado é o FSL (FMRIB Software Library). Os principais protocolos de aquisição de imagens estruturais para a aplicação das técnicas VBM, SBM e DTI, assim como os respectivos softwares utilizados para a análise, estão demonstrados no (Quadro 3)

**Quadro 3 - Protocolos de aquisição de imagens para VBM, SBM e DTI**

Autor e ano	Técnica utilizada	Software	Protocolo de aquisição das imagens
Saleh et al. (2016)	RMI estrutural, análise volumétrica e espessura cortical	FreeSurfer (versão 5.1)	3T (Trio, Siemens Medical Systems,) RM craniana, bobina de cabeça de imagem paralela de 8 canais. A imagem paralela foi empregada com um fator de aceleração de 2. Conjuntos de imagens ponderadas em T1 duplicados foram adquiridos durante a sessão de varredura usando sequência: Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo (MPRAGE) sagital com TR / TE = 2300 / 3,46 ms, uma largura de banda de 240Hz / pixel, matriz de 256x256, campo de visão de 240 mm de diâmetro, 160 cortes com espessura de corte de 1,2 mm, tamanhos de voxel de 0,9x 0,9x1,2 mm

Enneking et al. (2018)	MRI estrutural, análise volumétrica	VBM 8, SPM12	3T (Gyrosan Intera 3 T <sup>™</sup> Philips Medical Systems, Best, NL) --MPRAGE 3D de alta resolução T1, TR= 7,4 ms, TE= 3,4 ms, flip angle= 9°, duas médias de sinal, pré-pulso de inversão a cada 814,5 ms, FOV 256mm (FH) × 204 mm (AP) × 160 mm (RL), codificação fase ântero-posterior e direita-esquerda, Voxels 0,5mm × 0,5mm × 0,5mm
Frodl et al. (2017)	MRI estrutural, análise volumétrica subcorticais	FreeSurfer 5.0 ou superior	As imagens MRI cerebrais estruturais ponderadas em T1 foram adquiridas e analisadas em cada local. (nove países) - protocolo não descrito no estudo
Han et al. (2017)	MRI estrutural, análise volumétrica cortical e subcortical e espessura cortical	FreeSurfer 5.3	3T (Siemens Trio) --gradiente-eco 3D T1(MP-RAGE) TR= 1900 ms, TE= 2,6 ms, Fov= 220 mm, Matriz 256x256, espessura de corte= 1 mm, 176 cortes coronais sem gap, Voxels= 0,86×0,86×1mm <sup>3</sup> , flip angle 16°, Next= 1 aquisições paralelamente à linha da comissura anterior-posterior
Han et al. (2016)	MRI estrutural	FreeSurfer 5.3	3T Siemens Trio (Siemens Medical Systems) --T1 3D (MP-RAGE) gradiente-eco rápido TR= 1.900 ms, TE= 2,6 ms, Fov= 220mm, Matriz 256x256, espessura de corte 1mm, 176 cortes coronais sem gap, Voxel 0,86 x 0,86 x 1 mm <sup>3</sup> , flip angle 16°, NEX= 1 imagens adquiridas paralelamente à linha da comissura anterior-posterior
Yang et al. (2017)	MRI estrutural	VBM 8 em SPM8	3T (Achieva, Philips, Holanda) bobina de cabeça phased array de oito canais. --Imagens T1 alta resolução (3D-MPRAGE) sequência gradiente eco rápida sagital, preparada por magnetização, tridimensional, TR= 8,4 ms, TE= 3,8 ms, flip angle= 7°; Matriz= 256×256, Fov= 256×256 mm; espessura = 1 mm; número de fatias = 188, imagens realinhadas manualmente de acordo com a linha da comissura anterior e posterior (AC-PC) e o plano sagital médio.
Zhou et al. (2018)	MRI estrutural	VBM 8 em SPM 8	3T Siemens -- imagens T1 de alta resolução (3D-MPRAGE) sequência de eco gradiente rápida, magnetização tridimensional TR= 2530 ms, TE=3,65 ms, flip angle= 7°, 224 fatias sagitais, Fov= 256 × 256 mm, matriz = 256 × 256, espessura = 1 mm.
Tymofiyeva et al. (2017)	DTI	FSL (FMRIB Software Library)	3T (MR750, GE Healthcare), gradientes Twin Speed e bobina de cabeça de oito canais -- DTI: 2D spin eco EPI (EPI-SE), sequência echo-planar de disparo único (EPI), 30 direções não colineares, valor b de 1500 s / mm <sup>2</sup> , TR/TE= 7200 / 86,5 ms, Fov= 180×180 mm, matriz 96×96, Voxels 1,875×1,875×2,5 mm, 2 médias. Além disso, mapas de campo de eco gradiente foram adquiridos para compensar a falta de homogeneidade do campo magnético usando TR/TE1/TE2 = 1000 /4,4 /5,5 ms, flip angle= 12°, matriz de 128×128, 50 cortes axiais, Voxels de 1,875×1,875×2,5 mm --T1 Alta resolução (SPGR) TR / TE= 8,1 / 3,17 ms, flip angle= 12°, espessura de corte= 1mm, Fov= 250×250 mm, matriz 256×256, Voxels de 0,98×0,98×1 mm

Fonte: Elaboração própria (2021).

### **3.2 Técnica de Ressonância magnética para o estudo funcional cerebral fMRI Bold**

O estudo funcional por fMRI utiliza a técnica baseada no contraste dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD, do inglês blood oxygenation level dependent), o suprimento de fluxo sanguíneo arterial se modifica respondendo a variações locais de atividade funcional neuronal, tanto durante o desempenho de uma tarefa quanto no repouso. (BUSATTO et al., 2006). A diferente condição da hemoglobina (oxihemoglobina / desoxihemoglobina) sanguínea promove flutuações de sinal em fMRI. O efeito BOLD é sensível à atividade neural, constituindo-se como uma forma não invasiva e eficiente de investigar a conectividade funcional e distúrbios neurológicos em todo o cérebro. (ZHANG et al., 2019). O efeito BOLD pode ser utilizado como parâmetro para identificar indiretamente o aumento no fluxo sanguíneo arterial cerebral em determinadas regiões em resposta à atividade funcional cerebral.

A avaliação cerebral funcional pode ser realizada tanto no estado de repouso, técnica conhecida como rs-fMRI (resting state-functional magnetic resonance imaging), assim como durante a execução de uma tarefa, fMRI baseada em tarefa. Regiões interconectadas formam circuitos neurais ou redes cerebrais. Em diversos transtornos psiquiátricos assim como no TDM, a conectividade funcional FC (Functional connectivity) entre diversas regiões e/ou redes cerebrais têm sido estudada durante a execução de tarefas ou no estado de repouso.

A opção pela ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI, resting-state fMRI) demonstrou consistência entre os estudos de conectividade funcional (FC, do inglês Functional Connectivity), e contribuiu para a reprodutibilidade de resultados (BATTEL et al., 2020).

Esta abordagem estuda a conectividade funcional (FC) entre regiões cerebrais no estado de repouso, não destacando uma região mais ativada que

a outra como detecta-se na fMRI baseada em tarefas, demonstrando desta forma a atividade basal cerebral e as redes funcionais envolvidas nos processos cognitivos e afetivos do transtornos psiquiátricos, assim como no TDM. São regiões cerebrais que no estado de repouso exibem atividade contínua e espontânea, parcialmente suspensa durante a execução de tarefas externas, indicando que o cérebro exibe um modo padrão de funcionamento no repouso.

Dentre os principais circuitos pesquisados por ressonância magnética no TDM, destacam-se cinco redes: modo padrão, visual primário, auditivo, saliência e motora. (SALMON; LEONI, 2019). Já de acordo com o estudo de Battel et al. (2020), três redes principais geralmente são avaliadas em fMRI. A rede de modo padrão (DMN) é ativada quando o indivíduo está no repouso passivo, está ativa mesmo quando a mente não está focada em alguma tarefa exterior. Porém alguns estudos demonstraram que a DMN pode sim estar ativa em tarefas externas direcionadas a objetivos, por abranger a memória de trabalho, deste modo não sendo mais considerada uma rede como task-negative (negativa à tarefa), ao contrário ela é com frequência implicada no desempenho cognitivo direcionado a um objetivo de acordo com a natureza da tarefa, deixando deste modo para trás o conceito de redes positivas à tarefa ou negativas à tarefa. (SPRENG et al., 2012). A DMN está ativa quando o indivíduo está focado em processos mentais internos autorreferenciais, processos de interocepção, acesso à memória das próprias experiências, lembranças do passado, ou ainda quando pensando ou planejando o futuro; é desativada durante a execução de uma tarefa externa. Ainda se relaciona com a análise de uma perspectiva do outro, baseando-se em como os fatos poderiam impactar em si próprio, sugerindo que a DMN contribui para o comportamento, através da reprodução de cenários explorados mentalmente. A redução da atividade na DMN no momento de um processamento cognitivo pode expressar a necessidade de diminuir processos autorreferenciais para concentrar-se em uma tarefa motora, por exemplo, mas a dificuldade em diminuir a atividade na DMN pode representar uma interferência mental interna

ou processamento emocional. A hiperatividade da DMN pode estar relacionada a sintomas do TDM como foco recorrente, ruminação, reflexão exacerbada, porém sem que o indivíduo possa controlar tais processos (ficaria ele preso num ciclo). A atividade aumentada na DMN tem sido associada ao TDM, onde pacientes com depressão maior apresentam no estado de repouso alta conectividade dentro da DMN quando comparados a indivíduos saudáveis. A DMN é mais substancialmente constituída pelo córtex pré-frontal ventromedial (mPFC) e pelo córtex cingulado posterior/pré-cuneo (PCC/Pcu), giros frontais superior e inferior, e ainda o giro temporal medial e inferior (mTG), formação hipocampal (HF) e lobo parietal inferior (IPL) estão relacionados a esta rede.

A rede de saliência (SN) tem sido referida como a rede responsável pela alternância entre a DMN e redes outras redes, relaciona-se com a detecção ambiental de mudanças salientes, responsável por detectar e filtrar estímulos e supervisionar o processamento emocional interno e expressivo; formada principalmente pelo córtex cingulado anterior dorsal (dACC), ínsula anterior (AI), estriado, lobo temporal bilateral (TL) e amígdala; A rede de controle cognitivo (CCN), implica as funções cognitivas de ordem superior, é formada pelo córtex pré-frontal dorsolateral (dLPFC) e o córtex parietal posterior (PPC), córtex pré-frontal orbitofrontal (OFC), córtex cingulado anterior (ACC).

### **3.2.1 rs-fMRI Bold na avaliação funcional cerebral do TDM no estado de repouso**

Battel et al. (2020) testaram a viabilidade de um protocolo de RM estrutural IRM e funcional (fMRI, functional Magnetic Resonance Imaging) utilizando o efeito BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), baseado em tarefa e no repouso (rs-fMRI, resting state-functional magnetic resonance imaging) para avaliar a depressão em adolescentes em um país de renda média, porém neste estudo apresentaram apenas os resultados da rs-fMRI em estado de repouso, sendo que os dados de fMRI estruturais e baseados em

tarefas, apresentarão quando da conclusão da coleta de dados. Neste estudo foram avaliados 29 adolescentes TDM com idades de 14 a 16 anos, sem uso de medicação psicotrópica. Battel et al. (2020) apresentaram como resultados, conectividade expressiva entre o córtex pré-frontal medial (mPFC) e o córtex cingulado posterior (PCC), envolvidos na rede modo padrão (DMN); conectividade positiva entre o córtex cingulado anterior (ACC) e a ínsula anterior envolvidos na rede de saliência (SN); e conectividade positiva entre o córtex pré-frontal lateral (LPFC), e o córtex parietal dorsal (dPC), envolvidos na rede de controle cognitivo (CCN). A DMN tem mostrado de forma consistente, aberrante conectividade aumentada em indivíduos com TDM e a baixa conectividade intra e entre as redes SN e CCN foi demonstrada em indivíduos com TDM. Portanto, Battel et al. (2020) relatam que obtiveram êxito em avaliar a rs-fMRI dentro dessas redes, e concluem que seus resultados são concordantes com estudos em adolescentes em países com alta renda, e que apresentaram a possibilidade da adoção de um protocolo complexo de RM como o rs-fMRI em um país de renda média.

Zheng et al. (2019) realizaram um estudo para analisar a viabilidade de um modelo de classificação automatizada auxiliada por computador a fim de diagnosticar pacientes com primeiro episódio de depressão (FED, first episode depression) e observar possíveis biomarcadores de neuroimagem. Para tal, selecionaram 82 adultos (53 mulheres, 29 homens) sem tratamento e com primeiro episódio de depressão (FED), e 72 adultos (39 mulheres, 33 homens) como controle normal (NC, normal control) pareados em idade, sexo e educação. Para alimentar dados no programa modelo, para que o mesmo pudesse efetivamente classificar e diferenciar pacientes FED dos NCs, utilizaram varreduras de rs-fMRI nos dois grupos para obter tanto dados advindos da conectividade funcional (FC, functional connectivity) de redes de baixa ordem (LON, Low order), que seria a detecção de sinais de ativação em áreas cerebrais no rs-fMRI originais sincronizados temporalmente, e sinais de alta ordem (HON, High order), que seria caracterização de interações funcionais mais complexas por meio da correlação da conectividade funcional

dinâmica (FCs dinâmicas), ou seja com variação no tempo. Zheng et al. (2019) em seus resultados, observaram que fatores discriminativos FED úteis foram identificados principalmente em HON, onde a FC tinha formato de estrela com um Hub no centro, ou seja a FC dinâmica compartilha um nó. Identificou-se que muitos desses hubs estão no cerebelo (vermis e crosta II), e outros Hubs HON estão especialmente no hipocampo, giro cingulado anterior (ACG), giro cingulado posterior (PCG), córtex orbitofrontal (OFC) e pólo temporal. Tais áreas englobam principalmente a rede modo padrão (DMN), a rede executiva central (CEN) e a rede de saliência (SN). A DMN atua fundamentalmente no processamento da consciência e da memória na depressão, e tem uma forte conexão com o sistema límbico, no qual o hipocampo e o ACG, equilibram a regulação da emoção e o processamento da memória. O hipocampo regula a memória episódica, estresse, emoção negativa/desamparo através da expressão gênica. Já a CEN atua na modulação da atenção, memória de trabalho e tomada de decisão. A SN apresenta um papel crítico no controle emocional. Essas três redes centrais em conjunto, apoiam funções cognitivas superiores na depressão e apresentam FC diminuída entre a DMN e a CEN, mas um aumento entre a DMN e a SN, o que demonstra um potencial relacionamento próximo e passível de relações complicadas entre tais redes na depressão. Já em LON, Zheng et al. (2019), observaram fatores discriminativos úteis principalmente no hipocampo, PCG, pólo temporal e cerebelo, mas vários deles são sobrepostos aos recursos HON, e em conjunto os recursos LON alcançaram uma precisão de classificação FED inferior a HON. Em correlação com a clínica descobriram quatro nós HON: o 1º nó aponta que inúmeras ligações de FCs dinâmicas que abrangem o tálamo e o vérmis cerebelar estão negativamente associadas às pontuações HAMD (escala Hamilton, usada para avaliar a gravidade da depressão); o 2º nó aponta que FCs dinâmicas envolvendo OFC, giro frontal inferior (IFG) e giro temporal, foram relacionados com a duração da doença. Em especial, a duração da doença se relacionou negativamente com outros dois nós, envolvendo a junção das FCs dinâmicas relacionadas em especial a conexões cerebelo-córtex, onde OFC, IFG, giro

temporal médio (mTG) e giro temporal inferior (ITG) foram envolvidos. Houve uma associação positiva entre a duração do TDM e o nó HON que engloba principalmente as áreas cerebelo-subcortical, envolvendo putâmen (PUT) e pálido (PAL). Entretanto, não houve correlação significativa entre as características LON e a clínica. Por fim, Zheng et al. (2019) concluem que, apesar de terem usado apenas uma modalidade de imagem e de não terem avaliado a depressão em seus subtipos, é possível o auxiliar significativamente o diagnóstico de TDM com FED por meio do aprendizado da máquina utilizando dados de rs-fMRI com as características de HON, que detectam as relações funcionais cerebrais de alta ordem na fisiopatologia do TDM.

O estudo funcional cerebral no estado de repouso rs-fMRI, colaborou de forma importante para compreender os distúrbios fisiopatológicos funcionais no TDM. Algumas das principais alterações funcionais observadas nos estudos por meio da rs-fMRI estão descritas no (Quadro 4).

**Quadro 4 - Alterações cerebrais funcionais no TDM observadas por rs-fMRI Bold**

Autor e ano	Objetivo da análise	Amostra	tarefa	Medicamento	Anatomia estrutura / rede / função
Battel et al. (2020)	testar protocolo de fMRI para avaliar a depressão em adolescentes	29 adolescentes TDM	-repouso, imagem de cruz de fixação na tela e de deixar suas mentes vagarem	ingênuo	TDMs: --conectividade expressiva aumentada entre o córtex pré-frontal medial (mPFC) e o córtex cingulado posterior (PCC), envolvidos na rede modo padrão (DMN) --conectividade positiva entre o córtex cingulado anterior (ACC) e a ínsula anterior envolvidos na rede de saliência (SN) --conectividade positiva entre o córtex pré-frontal lateral (LPFC), e o córtex parietal dorsal (dPC), envolvidos na rede de controle cognitivo (CCN)
Zheng et al. (2019)	testar classificação automatizada para diagnosticar primeiro episódio de depressão (FED, first episode)	82 adultos (53 mulheres, 29 homens FED)	-repouso permanecer imóveis com os olhos fechados e evitar	ingênuo	FEDs: --FC dinâmica diminuída entre a rede modo padrão (DMN) e a rede executiva central (CEN), mas um aumento entre a DMN e a rede de saliência (SN) --FC dinâmica em formato de estrela com um Hub no centro, ou seja a FC dinâmica compartilha um nó, identificou-se que muitos desses hubs estão no cerebelo (vermis e crosta II), e outros Hubs estão especialmente no hipocampo, giro cingulado anterior (ACG), giro cingulado posterior (PCG), córtex orbitofrontal (OFC) e pólo temporal,

	depression)	, e 72 adultos (39 mulheres, 33 homens controles normais NC)	adormecer		<p>tais áreas englobam principalmente a DMN, a CEN e a SN</p> <p>--em correlação com a clínica descobriram quatro nós participantes da FC dinâmica:</p> <p>--o 1º nó aponta que inúmeras ligações de FCs dinâmicas que abrangem o tálamo e o vérmis cerebelar estão negativamente associadas às pontuações HAMD</p> <p>-- o 2º nó aponta que FCs dinâmicas envolvendo OFC, giro frontal inferior (IFG) e giro temporal, foram relacionados com a duração da doença</p> <p>--duração da doença em especial se relacionou negativamente com outros dois nós, envolvendo a junção das FCs dinâmicas relacionadas das conexões cerebelo-córtex, onde OFC, IFG, giro temporal médio (mTG) e giro temporal inferior (ITG) foram envolvidos</p> <p>--associação positiva entre a duração do TDM e o nó HON que engloba principalmente as áreas cerebelo-subcortical, envolvendo putâmen (PUT) e pálido (PAL)</p>
Albert et al. (2019)	obter novas informações da base neurobiológica de déficits cognitivos em pacientes TDM, avaliar conectividade e funcional nas redes do desempenho cognitivo	51 adultos (20 a 50 anos), 23 MDD e 28 controles não deprimidos	repouso	maioria relatou não usar antidepressivo três meses anteriores ou mais	<p>MDDs e controles:</p> <p>--uma maior conectividade dentro da rede DMN se relacionou com um desempenho melhor da memória episódica e de trabalho no grupo controle, mas pior desempenho no grupo MDD</p> <p>--uma maior conectividade positiva dentro da rede ECN e entre as regiões ECN e DMN, se relacionou com um desempenho pior da memória episódica no grupo controle (não deprimidos), mas melhor desempenho no grupo de MDD.</p> <p>--entre o grupo MDD e controles o que foi observado foram diferentes associações entre desempenho cognitivo e conectividade funcional nas redes ECN e DMN, e tais diferenças entre os padrões de conectividade e o desempenho cognitivo possivelmente sinalizem alterações adaptativas no TDM</p>

Fonte: Elaboração própria (2021).

Albert et al. (2019) tiveram como objetivo obter novas informações sobre a base neurobiológica de déficits cognitivos em pacientes TDM, através da rs-fMRI para a avaliação da conectividade funcional nas redes cerebrais envolvidas no desempenho cognitivo. Segundo Albert et al. (2019), o comprometimento cognitivo compõe um dos elementos avaliados para o diagnóstico de TDM, pois alterações na função e na conectividade em redes cerebrais influenciam o processamento emocional, incidindo em sintomas depressivos, assim como podem influenciar no declínio cognitivo. Uma amostra total de 51 adultos (20 a 50 anos idade), sendo 23 MDD e 28 controles não MDD foram submetidos a testes neuropsicológicos para análise dos domínios

cognitivos e submetidos a fMRI em repouso (rs-fMRI), onde regiões anatômicas de interesse foram inseridas como sementes para análise de conectividade funcional nas redes de modo padrão (DMN, semente do córtex cingulado posterior (PCC), saliência (SN, sementes da ínsula anterior bilateral ) e controle executivo (ECN, sementes do córtex pré-frontal dorsolateral bilateral (dIPFC); e ainda, como análise exploratória, examinaram sementes do córtex cingulado anterior dorsal bilateral (dACC) para a rede de saliência. Como resultados Albert et al. (2019) salientam que não foram detectadas diferenças na conectividade funcional das redes (conectividade não relacionada ao desempenho do domínio cognitivo) e que embora este resultado contraste com estudos anteriores que observaram alterações de conectividade em estado de repouso no TDM, seus achados podem ter sido diferentes por questões metodológicas como: diferenças na colocação das sementes (como a escolha do PCC posterior em vez do PCC anterior, métodos de correção para comparações múltiplas na análise de fMRI. Albert et al. (2019) observaram que dentro da rede DMN uma maior conectividade se relacionou com um desempenho melhor da memória episódica e de trabalho no grupo controle (não deprimidos), mas pior desempenho no grupo MDD; Enquanto dentro da rede ECN e entre as regiões ECN e DMN, uma maior conectividade positiva se relacionou com um desempenho pior da memória episódica no grupo controle (não deprimidos), mas melhor desempenho no grupo de MDD. Já a conectividade funcional de repouso da SN relacionada ao desempenho do domínio cognitivo não apresentou diferenças significativas entre os dois grupos (não MDD e MDD). Em relação ao desempenho cognitivo médio em qualquer um dos domínios cognitivos, não houve diferenças significativas entre os grupos em estado de repouso. Segundo Albert et al. (2019), na comparação desta amostra de adultos controle (não MDD) e MDD, o que foi observado foram diferentes associações entre desempenho cognitivo e conectividade funcional nas redes ECN e DMN, e que tais diferenças entre os padrões de conectividade e o desempenho cognitivo possivelmente sinalizem alterações adaptativas no TDM. Por exemplo, no TDM a conectividade aumentada na

ECN pode ser uma forma adicional para equilibrar o aumento na atividade da DMM, a fim de sustentar a função cognitiva, e uma maior regulação da atividade DMN pode ser requisitada para sustentar o desempenho cognitivo durante as tarefas. Albert et al. (2019) ponderam que, as relações inversas entre o desempenho cognitivo e conectividade nas redes entre os grupos controle e MDD, evidenciam que no TDM tais alterações sustentam o desempenho cognitivo ao invés de representar uma disfunção cognitiva, e sugerem análises futuras do desempenho cognitivo e da conectividade funcional nas redes cerebrais de pacientes TDM tanto no repouso rs-fMRI, como fMRI baseada em tarefas, a fim de esclarecer se a maior conectividade na ECN se mantém, e ainda elucidar melhor as relações entre ECN e DMN em ambas as técnicas de fMRI (repouso/tarefa) em grupos deprimidos e não deprimidos. Por fim Albert et al. (2019), salientam que a diferenciação entre padrões adaptativos e desadaptativos deve ser ponderada na análise dos alvos e estratégias de tratamento.

### **3.2.2 fMRI Bold baseada em tarefa na avaliação funcional cerebral do TDM**

Sarkheil et al. (2020) avaliaram em seu estudo as medidas de conectividade cerebral de pacientes MDD durante o desempenho motor (tarefa), a fim de identificar biomarcadores de neuroimagem que apoiem o diagnóstico e abordagem de tratamento individualizado. Segundo Sarkheil et al. (2020) distúrbios psicomotores foram reconhecidos como uma característica fundamental do TDM, porém a definição clara do processo psicomotor permanece indefinida, o que se sabe é que o funcionamento psicomotor engloba funções cognitivas e interação motora (desempenho motor, função executiva, emoção, impulso, etc.). Nesse estudo Sarkheil et al. (2020) observaram a área motora suplementar (SMA), para isolar os desvios neurais durante atividade motora em indivíduos com diagnóstico de depressão. Para sua pesquisa 25 pacientes com TDM (idade média =  $32,36 \pm 9,95$ , 12 mulheres) e 15 participantes controle saudável (HC) (idade média =  $31,13 \pm$

9,49, 7 mulheres) foram submetidos a uma varredura fMRI (BOLD) baseada em tarefa (FT, finger tapping). A tarefa FT foi a de bater com o dedo indicador de uma das mãos ou de ambas as mãos em botões de um teclado que estava abaixo de suas mãos. O toque dos dedos envolveu 3 modos diferentes: tocar somente com o indicador direito (velocidades mudavam 1Hz, ou 2Hz ou 4Hz), tocar com os indicadores de ambas as mãos ao mesmo tempo (velocidades de 1Hz ou 2Hz), e tocar com os indicadores de ambas as mãos alternadamente, direito e esquerdo. A letra Z piscando na tela indicava a velocidade do toque, e a localização da letra Z na tela indicava o lado, se direito, esquerdo ou ambos os dedos das mãos. A velocidade de 4Hz foi aplicada apenas quando a tarefa era para a mão direita. Cada modo de toque foi apresentado em blocos de 26 segundos com um intervalo (display em branco cinza) de 4 segundos de descanso (parar de tocar). Uma pausa de 2-3 minutos dividiu o experimento em 2 execuções iguais. Como resultado, Sarkheil et al. (2020) observaram que no grupo MDD, quando o FT era em velocidades elevadas (4Hz), observou-se redução na conectividade entre SMA e os gânglios da base (estriado, putâmen bilateral, núcleo caudado, núcleo accumbens, o globo pálido, núcleo subtalâmico e substância negra), essas estruturas formam um centro intrincado do sistema motor extrapiramidal, uma conectividade diminuída no circuito fronto-estriatal corroboram com dados anteriores de déficits de conectividade fronto-estriatal no MDD. Observou-se ainda no grupo TDM uma conectividade aumentada entre SMA esquerdo e regiões corticais (giro visual primário, giro fusiforme, giro supramarginal, giro angular, pré-cúneo, o cúneo, lóbulo parietal superior, giro pós-cingulado, giro pré-cingulado, SMA, pólo temporal/ínsula e o giro cingulado posterior e o giro cingulado anterior) e o cerebelo; este aumento possivelmente esteja relacionado a um maior recrutamento cerebral no TDM para realizar a tarefa FT. Concluem que no TDM há um padrão de conectividade cerebral desviado durante o desempenho motor, e que tais informações neurofisiológicas fornecem fenótipos potencialmente úteis como biomarcadores de neuroimagem para fins diagnósticos e terapêuticos

individuais. As alterações funcionais observadas nos estudos por meio da fMRI Bold baseada em tarefa estão descritas no (Quadro 5).

**Quadro 5 - Alterações cerebrais funcionais no TDM observadas por fMRI Bold baseada em tarefa**

Autor e ano	Objetivo da análise	Amostra	tarefa	Medicamento	Anatomia estrutura / rede / função
Sarkheil et al. (2020)	avaliar medidas de conectividade cerebral de pacientes MDD durante o desempenho motor (tarefa), a fim de identificar biomarcadores de neuroimagem que apoiem o diagnóstico e abordagem de tratamento individualizado	25 MDDs (idade média 32,36 anos, 12 mulheres) e 15 controles saudáveis (HC)	Tarefa FT (finger tapping) bater com o dedo indicador de uma das mãos ou de ambas as mãos em botões de um teclado que estava abaixo das mãos	medicados	<p>MDDs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>--conectividade diminuída no circuito fronto-estriatal</li> <li>--redução na conectividade entre área motora suplementar (SMA) e os gânglios da base (estriado, putâmen bilateral, núcleo caudado, núcleo accumbens, o globo pálido, núcleo subtalâmico e substância negra)</li> <li>--conectividade aumentada entre SMA esquerdo e regiões corticais (giro visual primário, giro fusiforme, giro supramarginal, giro angular, pré-cúneo, cúneo, lóbulo parietal superior, giro pós-cingulado, giro pré-cingulado, SMA, pólo temporal/ínsula e o giro cingulado posterior e o giro cingulado anterior) e o cerebelo</li> </ul>
Sambataro et al. (2017)	investigar a dinâmica da conectividade funcional em pacientes TDM e controles saudáveis por meio da fMRI Bold, tanto baseada em tarefa como no repouso rs-fMRI	19 pacientes TDM e 19 controles saudáveis HC	--tarefa cognitiva de baixa exigência: predição de movimento --repouso ficar imóvel, olhos fechados e deixar a mente vagar	13 TDMs e 6 TDMs sem medição por 6 semanas antes	<p>TDMs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>--diferenças na extensão espacial da rede modo padrão (DMN), da rede executiva (EN) e da rede de atenção dorsal (DAN)- na DMN mais dorsal abrangendo, o córtex cingulado posterior (PCC), córtex parietal inferior bilateral, o hipocampo e córtex pré-frontal medial (mPFC), e na DMN mais ventral estendendo-se pelo hipocampo e para-hipocampo. Já na EN abrangeu regiões pré-fronto-parietais, principalmente no hemisfério esquerdo, enquanto na DAN envolveu o córtex parietal superior bilateral</li> <li>--amplitude das oscilações de baixa frequência (LFOs) estava diminuída (LFOs 0,04 &lt;f &lt;0,08 Hz) durante os dois paradigmas, tanto na rede motora esquerda abrangendo principalmente, giro pré e pós-central, cingulado anterior e cerebelo, como nas redes DAN que incluiu o lóbulo parietal superior bilateral, sulco intraparietal, campos oculares frontais, cingulado posterior e córtex visual esquerdo</li> <li>--diagnóstico por interação de paradigma na amplitude dos LFOs da rede de saliência (SN), com aumento da mudança de amplitude entre a tarefa e o repouso</li> <li>--a nível de voxel- conectividade diminuída no PCC, córtex parietal superior bilateral e hipocampo anterior, e conectividade aumentada no pré-cuneiforme, em específico dentro da EN, conectividade diminuída no PFC dorsolateral esquerdo; já dentro da DMN ventral,</li> </ul>

					<p>apresentaram conectividade diminuída no para-hipocampo esquerdo,</p> <p>TDMs internados:</p> <p>-- conectividade diminuída dentro da DMN dorsal no córtex têmporo parietal esquerdo junto com o aumento da conectividade no pré-cuneo esquerdo</p>
--	--	--	--	--	---

Fonte: Elaboração própria (2021).

Sambataro et al. (2017) realizaram um estudo para investigar a dinâmica da conectividade funcional em pacientes TDM e controles saudáveis por meio da fMRI BOLD, tanto baseada em tarefa fMRI tarefa, como no repouso rs-fMRI. A fisiopatologia do TDM está relacionada a alterações estruturais e funcionais envolvendo vários circuitos. A rs-fMRI BOLD promove o entendimento das alterações dessas regiões relacionadas a redes intrínsecas. A rs-fMRI demonstra que regiões cerebrais espacialmente separadas, mostram correlações temporais de sinal, essas flutuações de sinal sincronizadas refletem a conectividade funcional FC de redes intrínsecas, segregadas neuroanatomicamente. Segundo Sambataro et al. (2017), oscilações do sinal de baixa frequência (LFO) são sinais neuronais espontâneos, flutuações com frequência  $<0,08$  H. Os LFOs BOLD provêm da massa cinzenta e, por esse motivo, estão associados aos processos neurais subjacentes a FC das redes cerebrais. Sambataro et al. (2017), apontam que estudos anteriores do TDM demonstraram alterações generalizadas nos LFOs durante o estado de repouso em vários circuitos cerebrais, incluindo a rede de saliência (SN), a rede de atenção dorsal (DAN), a rede modo padrão (DMN) e na rede motora. Sendo que igualmente como no repouso, foi detectada função alterada nas redes durante o desempenho de tarefa, mas não foi amplamente estudada. Neste estudo 19 pacientes TDM não medicados e 19 controles saudáveis HC, foram submetidos a ambos os paradigmas experimentais, fMRI baseado em uma tarefa cognitiva de baixa exigência (predição de movimento) e no repouso rs-fMRI. Em seus resultados Sambataro et al. (2017) observaram que os pacientes TDM apresentaram diferenças na extensão espacial da DMN e da

EN em relação aos controles saudáveis (HC), na rede de modo padrão (DMN) mais dorsal abrangendo, o córtex cingulado posterior (PCC), córtex parietal inferior bilateral, o hipocampo e córtex pré-frontal medial (mPFC), e na DMN mais ventral estendendo-se pelo hipocampo e para-hipocampo. Já na rede executiva (EN), as diferenças abrangeram regiões pré-fronto-parietais, principalmente no hemisfério esquerdo; enquanto na rede de atenção dorsal (DAN) envolveu o córtex parietal superior bilateral. A nível de voxel, o grupo TDM apresentou conectividade diminuída no PCC, córtex parietal superior bilateral e hipocampo anterior, e conectividade aumentada no pré-cuneiforme, Em específico dentro da EN, conectividade diminuída em pacientes no PFC dorsolateral esquerdo; já dentro da DMN ventral, os pacientes apresentaram conectividade diminuída no para-hipocampo esquerdo, e em pacientes internados, dentro da DMN dorsal, observou-se conectividade diminuída no córtex têmpero parietal esquerdo junto com o aumento da conectividade no pré-cuneo esquerdo. No grupo TDM em comparação com o grupo controle (HC), a amplitude das oscilações de baixa frequência estava diminuída (LFOs  $0,04 < f < 0,08$  Hz) durante os dois paradigmas, tanto na rede motora esquerda abrangendo principalmente, giro pré e pós-central, cingulado anterior e cerebelo, como nas redes DAN que incluiu o lóbulo parietal superior bilateral, sulco intraparietal, campos oculares frontais, cingulado posterior e córtex visual esquerdo. Observou-se ainda diagnóstico por interação de paradigma na amplitude dos LFOs da rede de saliência (SN), com aumento da mudança de amplitude entre a tarefa e o repouso nos pacientes em relação aos controles. Sambataro et al. (2017) concluem que as alterações dinâmicas da DMN, da EN e das redes dorsais e motoras no TDM apresentaram-se no repouso e no desempenho da tarefa, já a dinâmica da rede SN sofreu uma alteração na modulação afetada pelo paradigma, indicando que no TDM essa alteração poderia sugerir um alvo de reabilitação cognitiva, e que as alterações encontradas neste estudo, poderiam ser usadas como endofenótipos cerebrais para pesquisar a fisiopatologia do TDM e como potenciais alvos para tratamentos farmacológicos.

### **3.2.3 Protocolos relatados para imagens funcionais no repouso rs-fMRI Bold e fMRI Bold baseado em tarefa**

Para a aplicação da técnica fMRI Bold com o objetivo de detectar alterações funcionais, são aplicados protocolos de aquisição de imagens. Constatou-se que os cinco autores foram unânimes em aplicar a sequência de pulso EPI-GRE (Ecoplanar gradiente eco). Segundo Mazzola (2009), esta sequência é utilizada para análise funcional pois a ponderação das imagens EPI GRE é fortemente ponderada em  $T2^*$ , ou seja, a aquisição de todos os ecos produzidos ocorre dentro do tempo de decaimento induzido livre SIL (sinal de indução livre), o decaimento no tempo  $T2^*$  aumenta o aparecimento de artefatos de susceptibilidade, mas auxilia no contraste de imagens funcionais.

A escolha dos parâmetros para a análise das imagens (através de softwares) pode se diferenciar, de acordo, por exemplo, se estão sendo analisados sinais Bold provenientes do estado de repouso ou sinais Bold baseado em tarefa. As imagens obtidas em fMRI necessitam ser analisadas e processadas, este processo pode ser realizado em tempo real ou pós-aquisição de imagens. Para esta função existem softwares como o SPM e o FSL. A análise por software é imprescindível, porque o sinal do efeito Bold é da ordem do ruído térmico do equipamento e visualmente não é possível distinguir em quais áreas houve o efeito Bold durante a condição ativa em relação ao período controle, ou ainda no estado de repouso somente. De acordo com Mazzola (2009) e Queirós (2011), antes que ocorra o processamento são necessárias etapas de pré-processamento, dentre elas pode-se citar a correção de movimento, a suavização espacial por aplicação de filtro, o modelamento com o paradigma e com a função de resposta hemodinâmica (FRH), o qual cria uma relação matemática entre a função do sinal no tempo esperada para área ativada e moldada com a função de resposta hemodinâmica, a criação do mapa estatístico e a determinação do Threshold (limiar) de visualização, além da sobreposição em imagens

anatômicas. Os principais protocolos relatados nos estudos para a aquisição de imagens funcionais por meio de fMRI Bold, assim como os respectivos softwares utilizados para a análise, estão descritos no (Quadro 6).

**Quadro 6 - Protocolos de aquisição de imagens funcionais no repouso rs-fMRI Bold e fMRI Bold baseada em tarefa**

Autor e ano	Técnica	Tarefa	Software	Protocolo de aquisição das imagens
Battel et al. (2020)	rs-fMRI Bold	-repouso, imagem de cruz de fixação na tela, instrução deixar a mente vagar	Conn Toolbox	3T Ingenia (Koninklijke Philips NV, Holanda), software versão 5.3.1. --rs-fMRI TR =2.000 ms, TE =30 ms, flip angle= 90°, no plano transaxial alinhado à linha de comissura anterior e posterior, campo de visão =240x240 mm, 36 cortes com 3,5 mm espessura, intervalo de corte de 0,35 mm e matriz de aquisição 80x80
Zheng et al. (2019)	rs-fMRI Bold	-repouso permanecer imóveis c/ olhos fechados evitar adormecer	SPM	3.0T (GE Signa HDxt, bobina de cabeça de 8 canais) --rs-fMRI TR / TE = 2000/30 ms, flip angle= 90°, tamanho da matriz = 64 × 64, FOV = 240× 240 mm, número de cortes = 33, espessura de corte = 4,0 mm, tempo de varredura = 8 '20" (250 volumes)
Albert et al. (2019)	rs-fMRI Bold	repouso	SPM 12	--3T (Trio Tim, Siemens) com bobina de cabeça de 8 canais --varredura rs-fMRI ecoplanar (Epi BOLD) com orientação transversal, TR 2.000 ms, TE 27 ms, 32 cortes axiais com tamanho de voxel 4,0×4,0 ×4,0 mm. -- imagem anatômica Sequência de gradiente rápida por magnetização 3D ponderada em T1 MPRAGE, TR 2300 ms, TE 3,46 ms, um ângulo de inversão 9°, matriz de 256×256, FOV 240 mm , 160 fatias com espessura de corte de 1,2 mm Voxel de 0,9×0,9×1,2 mm
Sarkheil et al. (2020)	--fMRI Bold baseada em tarefa	Tarefa FT (finger tapping) bater com o dedo indicador de uma das mãos ou de ambas as mãos em botões de um teclado que estava abaixo das mãos	SPM 12	-- 3 T Siemens Trio (Siemens Medical, Erlangen, Alemanha). --fMRI, imagem eco planar (EPI) aquisição de cortes transversais para um total de 295 volumes (TR= 2000, TE= 28 ms, flip angle= 77°, tamanho do voxel= 3×3 mm com matriz de 64×64, espessura do corte de 3 mm, intervalo de 0,75 mm). -- Após as medidas funcionais, uma imagem anatômica de todo o cérebro de alta resolução foi adquirida (MPRAGE, ponderada em T1, TE= 3,03 ms; TI= 900 ms; TR= 2300 ms; flip angle= 9°; FOV 256×256 mm <sup>2</sup> ; Voxels isotrópicos de 1 mm; 176 fatias sagitais).

Sambataro et al. (2017)	--fMRI Bold baseada em tarefa --rs-fMRI Bold no repouso	--tarefa cognitiva de baixa exigência: predição de movimento --repouso ficar imóvel, olhos fechados e deixar a mente vagar	SPM 8	<p>3T (Philips Achieva) com bobina de cabeça de oito canais sequência eco planar de disparo único codificada por sensibilidade (fator de aceleração R = 2).</p> <p>--sequência gradiente eco em T1 (eco de campo turbo) com resolução espacial de 0,94×0,94×1,00 mm<sup>3</sup>, matriz: 240×240 pixels; 160 slices, Fov= 240×240 mm<sup>2</sup>, TE= 3,7 ms, TR= 8,06 ms, flip angle= 8°</p> <p>--rs-fMRI BOLD: 300 imagens funcionais coletadas em uma única corrida de 10 minutos. TR= 2000ms, TE= 30ms, flip angle= 75°, ordem de aquisição ascendente, matriz 80×80 Voxel= 3×3×4 mm<sup>3</sup>. 36 cortes axiais contíguos foram colocados ao longo do plano da comissura ântero-posterior cobrindo todo o cérebro. As 4 1<sup>as</sup> aquisições foram descartadas devido à saturação de T1 effects.</p> <p>-- fMRI BOLD tarefa: 600 imagens de dados funcionais durante a execução de uma tarefa de predição de movimento foram adquiridas na mesma sessão com parâmetros de varredura semelhantes.</p>
-------------------------	---	--	-------	--

Fonte: Elaboração própria (2021).

### 3.3 Técnicas de RM para o estudo perfusional (ASL) e metabólico (MRS)

Uma técnica de RM utilizada para o estudo da perfusão cerebral é a com rotulagem do spin arterial (ASL, do inglês Arterial spin labeling). É uma técnica para a avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo cerebral (CBF, Cerebral Blood Flow). Inúmeros estudos constataram anormalidades de perfusão no TDM em comparação com pacientes saudáveis. ASL utiliza a água presente no sangue arterial como agente de contraste endógeno difusível. A água do sangue arterial é magneticamente marcada logo abaixo da região (fatia) de interesse, depois de um período de tempo este 'traçador paramagnético' flui para a fatia de interesse, à medida que os spins intravasculares marcados atingem os capilares e realizam trocas com o tecido por meio da barreira hematoencefálica, a magnetização do tecido é alterada, e conseqüentemente o sinal de RM e sua intensidade na imagem. Esta imagem é comparada com a imagem controle que é medida na ausência de marcação, e refletirá a quantidade de sangue arterial entregue a cada voxel dentro da fatia. ASL fornece uma quantificação absoluta de CBF, que é considerado um

marcador fisiológico confiável da atividade neuronal. (SALMON; LEONI, 2019; RAMASUBBU et al., 2019).

Para avaliar o metabolismo a espectroscopia por ressonância magnética (MRS, do inglês Magnetic Resonance Spectroscopy) é uma técnica de quantificação para uma variedade de metabólitos dentro de uma região de interesse, permitindo a quantificação por exemplo de compostos energéticos no cérebro. Como resultado desta técnica as imagens de espectroscopia são representadas por um gráfico, que demonstra picos de metabólitos e refletem a quantidade dessas substâncias.

### **3.3.1 MRI ASL na avaliação da perfusão e MRS na avaliação do metabolismo bioenergético cerebral no TDM**

Alguns estudos sobre a perfusão cerebral em pacientes com TDM, assim como estudos de metabólitos envolvidos em processos bioenergéticos cerebrais, apontaram pequenas diferenças nos pacientes TDM quando comparados com indivíduos não deprimidos.

Ramasubbu et al. (2019) realizaram um estudo com o objetivo desenvolver e testar a precisão de um método de classificação automatizada para diferenciar indivíduos com MDD de pacientes saudáveis (HC, health control), utilizando medidas de perfusão do fluxo sanguíneo cerebral (CBF, cerebral blood flow), adquiridas por ASL MRI, ou seja, RM de rotulagem do spin arterial (ASL, do inglês Arterial spin labeling). O aprendizado de máquina, um subcampo da inteligência artificial social, atua detectando padrões de dados multidimensionais, por exemplo neuroimagem multimodal (RM estrutural (MRI), fMRI em estado de repouso (rs-fMRI), fMRI baseada em tarefa e imagem por tensor de difusão (DTI) utilizando tais padrões para a classificação de várias doenças, a fim de auxiliar na tomada de decisões em caso de incerteza. Por exemplo na diferenciação de pacientes com TDM de indivíduos saudáveis. RM de perfusão com rotulagem de rotação arterial (ASL) fornece uma análise quantitativa absoluta do fluxo sanguíneo cerebral (CBF), apontado como um

marcador fisiológico da atividade neural. Muitas pesquisas observaram alterações de perfusão em TDM em comparação com controles saudáveis (HC). Em seu estudo, Ramasubbu et al. (2019), utilizaram uma amostra total de 44 indivíduos, sendo 22 com TDM (20 a 55 anos idade), sem medicação, juntamente com 22 indivíduos como HC da mesma idade, todos foram submetidos a exames de imagem 3-D ASL pseudo-contínuos, para avaliar o CBF em várias regiões do cérebro juntamente com sexo e idade como características de classificação. Ramasubbu et al. (2019) detectaram que os valores de CBF de pacientes TDM parecem ser mais baixos na maioria das áreas cerebrais selecionadas. Ramasubbu et al. (2019) detectaram regiões cerebrais que contribuíram para a classificação automatizada, dentre elas as corticais (regiões occipital, pré-frontal, temporal e parietal), cingulado, límbico (amígdala, hipocampo, para-hipocampo, caudado, núcleo accumbens, tronco cerebral), e regiões paralímbicas (ínsula). Tais regiões têm apresentado em vários estudos estrutura e função anormais entre TDMs e saudáveis, e portanto relacionam-se com a fisiopatologia do TDM. Seus resultados apontaram que sua classificação automática atingiu uma precisão estatisticamente significativa de 77,3%, com especificidade de 80% e sensibilidade de 75% para classificação de MDD *versus* HC. As características que contribuíram para a classificação foram sexo e CBF regional das regiões cortical, límbica e paralímbica. Mencionam que outras modalidades como rs-fMRI e DTI alcançaram maior sensibilidade e especificidade, mas que fMRI, DTI e ASL-CBF, avaliam propriedades diferentes, estruturais, fisiológicas ou funcionais do cérebro. Concluem que seu modelo de classificação automática baseado em ASL-CBF conseguiu diferenciar MDD de HC com alta precisão, mas que ASL-CBF aliado a dados fMRI e DTI poderiam ter melhor desempenho e aplicabilidade clínica como auxiliares no diagnóstico. Algumas das principais alterações observadas na perfusão e metabolismo cerebral no TDM estão demonstradas no (Quadro 7).

**Quadro 7 - Alterações cerebrais na perfusão observadas por MRI ASL 3D-pseudo-contínuo e no metabolismo bioenergético observadas por 31P-MRS 3D-CSI em pacientes com TDM**

Autor e ano	Objetivo da análise	Técnica	Amostra	Medicamento status	Alterações
Ramasubbu et al. (2019)	desenvolver e testar método de classificação automatizada para diferenciar indivíduos MDD de pacientes saudáveis, utilizando medidas de perfusão cerebral (CBF, cerebral blood flow), quantificadas por ASL MRI, ou seja, RM de rotulagem do spin arterial (ASL, do inglês Arterial spin labeling).	MRI ASL 3-D-ASL pseudo-contínuo	44 indivíduos, 22 com TDM (20 a 55 anos idade), e 22 saudáveis (HC, health control)	sem medicação há pelo menos 4 semanas anteriores ao estudo	TDMs: -- valores de CBF de pacientes TDM parecem ser mais baixos na maioria das áreas cerebrais selecionadas- regiões corticais (regiões occipital, pré-frontal, temporal e parietal) e cingulado, regiões límbicas (amígdala, hipocampo, para-hipocampo, caudado, núcleo accumbens, tronco cerebral), e regiões paralímbicas (ínsula)
Harper et al. (2016)	medir os metabólitos cerebrais energéticos $\beta$ -NTP (o $\beta$ -fosfato é a assinatura única de NTP), PCr e Pi, bem como medir as diferenças entre a substância cinzenta e a branca em adultos com TDM, através de Imagem de deslocamento químico tridimensional (3D-CSI), por meio de espectroscopia por ressonância magnética (MRS, Magnetic Resonance Spectroscopy)	31P-MRS 3D-CSI	50 indivíduos TDM (idades entre 21 e 62, 46% do sexo feminino), e 30 voluntários saudáveis (HC)	não medicados na época do estudo	-- o conteúdo de PCr da substância cinzenta foi 5% maior em indivíduos TDM quando comparados com os saudáveis, e na substância branca o conteúdo de PCr em indivíduos TDM foi 4% reduzido quando comparados aos níveis saudáveis. --Já o conteúdo de Pi da massa cinzenta foi 7% menor em pacientes TDM comparados aos níveis identificados em saudáveis

Fonte: Elaboração própria (2021).

Harper et al. (2016) realizaram um estudo de Imagem de deslocamento químico tridimensional (3D-CSI), por meio de espectroscopia por ressonância magnética (MRS, Magnetic Resonance Spectroscopy), para medir os metabólitos cerebrais energéticos  $\beta$ -NTP (o  $\beta$ -fosfato é a assinatura única de NTP), PCr e Pi, em adultos com TDM, bem como medir as diferenças entre a substância cinzenta e a branca. Segundo Harper et al. (2016), NTP são os trifosfatos de nucleosídeos, incluindo trifosfato de adenosina (ATP) que são gerados na mitocôndria, já a energia para a atividade metabólica é liberada pela hidrólise do ATP, gerando difosfato de adenosina e fosfato inorgânico (Pi). Enquanto o PCr serve como um reservatório de fosfato de alta energia para

usar nos casos de demanda energética aumentada ou em regiões distantes das mitocôndrias. De acordo com Harper et al. (2016), anormalidades metabólicas cerebrais, tanto regionalmente quanto globalmente, podem estar presentes no TDM, e estudos anteriores que observaram anormalidades bioenergéticas no TDM foram inconsistentes quanto à observação de diminuição ou aumento do metabolismo. De acordo com Harper et al. (2016), alterações metabólicas bioenergéticas cerebrais no TDM podem estar relacionadas a uma capacidade diminuída de utilizar glicose, como seria observado na disfunção mitocondrial, com resultados de níveis diminuídos de metabólitos bioenergéticos, ou de uma redução de atividade neuronal e consequente diminuição do fluxo sanguíneo regional cerebral (rCBF, regional cerebral blood flow), resultando em demanda energética reduzida e necessidade de utilização de outro fosfato de alta energia disponível localmente. Para obter dados sobre o mecanismo da atividade metabólica cerebral anormal no TDM, e quantificar esses metabólitos energéticos no cérebro foram recrutados 50 indivíduos com TDM (idades entre 21 e 62, 46% do sexo feminino), e 30 voluntários saudáveis (HC, health control), pareados por idade e sexo (idades entre 21 e 62; 36,6% feminino), todos submetidos à aquisição de dados 31P MRS (MRS, Magnetic Resonance Spectroscopy). Em seus resultados Harper et al. (2016) observaram que, o conteúdo de PCr da substância cinzenta foi 5% maior em indivíduos TDM quando comparados com os saudáveis, e na substância branca o conteúdo de PCr em indivíduos TDM foi 4% reduzido quando comparados aos níveis saudáveis. Segundo Harper et al. (2016), este achado de aumento de PCr na substância cinzenta de indivíduos TDM, pode sugerir a redução dos processos metabólicos, e portanto, menor utilização de ATP ou, o aumento da fosforilação oxidativa mitocondrial no contexto da demanda metabólica inalterada ou mesmo aumentada; pois a PCr tem um papel de reservatório de fosfato de alta energia em tecidos com alta demanda metabólica, como o cérebro. Apesar de a síntese e o catabolismo de ATP serem essenciais para a sobrevivência e atividade neuronal, a ATP é guardada em baixas concentrações, mesmo em tecidos com

alta demanda como o cérebro, no entanto as células possuem a habilidade de absorver alta quantidade de fosfato de alta energia intracelular de PCr, para fornecer de forma eficiente a ATP. Já o conteúdo de Pi da massa cinzenta foi 7% menor em pacientes TDM comparados aos níveis identificados em saudáveis, sendo ainda que, estes menores níveis de Pi da substância cinzenta no grupo TDM correlacionaram-se com a gravidade da depressão. Os protocolos de aquisição de imagens e softwares de análise utilizados nos estudos de perfusão e metabolismo bioenergético, constam no (Quadro 8).

**Quadro 8 - Protocolos de aquisição de imagens perfusionais por MRI ASL 3D-pseudo-contínuo e imagens metabólicas por 31P-MRS 3D-CSI**

Autor e ano	Técnica	Software	Protocolo de aquisição das imagens
Ramasubbu et al. (2019)	MRI ASL 3-D-ASL pseudo-contínuo	--mapa de de perfusão ASL-CBF: software do fornecedor da MR --estimativa de CBF regional: NiftyReg	3T (GE MR750 Discovery General Electric, EUA) bobina 12 canais de cabeça, pescoço e coluna --sequência ASL pseudo-contínua 3-D com gradiente 3-D, pilha rápida de spin-eco de marcação arterial em espiral. Cada varredura ASL teve 28 pares de fatias marcadas e de controle em média ao longo de três aquisições, cada uma aproximadamente 5 min. Espessura da fatia 5,0 mm; FOV 230mm <sup>2</sup> ; matriz de aquisição 128×128; tamanho do voxel 1.8×1,8× 5,0 mm <sup>3</sup> (anisotrópico); TE 10,1 ms; TR 4726 ms; duração da marcação 1450 ms; atraso pós-marcação 2025 ms; flip angle 90°.
Harper et al. (2016)	31P-MRS 3D-CSI	FSL Brain Extraction Tool (FMRIB)	(Bioengineering, Minneapolis, MN) Bobina de cabeça TEM de próton-fósforo, ajustada individualmente, operando a 170,3 MHz para próton e 68,95 MHz para fósforo, foi usada para todas as imagens anatômicas e espectroscopia. --imagem anatômica: T1 (3D-mp FLASH) T1 de alto contraste, TE/TR= 6,2/11,4 ms, FOV= 22×22 cm, duração da leitura= 4 ms, largura de banda recebida= ± 32 kHz, tamanho da matriz do plano = 128×256 (sagital), 256×256 (axial), resolução no plano = 1,90×0,94 mm (sagittal), 0,94×0,94 mm (axial), tamanho da matriz do plano axial = 32 (sagital), 64 (axial) resolução no plano axial = 2,5 mm (sagital e axial), tempo de varredura = 2 min, 30 s (sagital), 5 min (axial) de todo o cérebro foram adquiridos usando uma magnetização tridimensional sequência de imagens FLASH preparada --Phosphoro 31P 3D-CSI: TR= 500 ms; ângulo da ponta = 32°; Largura de banda Rx= ± 2 kHz; pontos complexos = 1024; duração da leitura = 256 ms; pré-pulsos = 10; atraso de pré-aquisição = 1,905 ms; FOV (x, y, z) = 330 mm; volume nominal = 13,1 cc; dimensão máxima da matriz de codificação de fase (x, y, z) 14 × 14 × 14 (preenchido com zeros até 16 × 16 × 16 antes da reconstrução)

Fonte: Elaboração própria (2021).

### **3.4 Estudos de revisão em torno das alterações cerebrais no TDM detectadas por ressonância magnética**

Estudos de revisão a respeito do TDM e suas implicações fisiopatológicas estruturais e funcionais demonstradas por meio de ressonância magnética, fornecem um panorama amplo de informações, possibilitando uma análise aprimorada em torno da heterogeneidade de achados de neuroimagem, por meio da detecção de inúmeras alterações implicadas na depressão.

O artigo de revisão de Zhang et al. (2018), teve enfoque em estudos de neuroimagem por RM relacionados a mudanças significativas na substância cinzenta e branca, alterações estruturais em regiões do cérebro e circuitos cerebrais envolvidos em MDD. Algumas alterações relatadas por Zhang et al. (2018), são as anormalidades anatômicas mais comuns em MDD, que localizam-se nas regiões pré frontais (formada pelo córtex cingulado anterior ACC, córtex orbitofrontal (OFC), córtex pré-frontal médio (mPFC), córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) e outras áreas do córtex pré-frontal. Algumas destas estruturas apresentaram redução significativa na espessura/volume, de acordo com Zhang et al. (2018), o ACC participa de processos cognitivos e regulação do humor, o OFC relaciona-se com a interrupção de atividades, sentimentos e comportamentos neurais independentes, excessivos, desagradáveis ou negativos, assim como participa na coordenação das emoções, entusiasmo e na tomada de decisões, já o dlPFC participa de forma importante nas funções emocionais, motivacionais, atencionais e executivas. Ainda segundo Zhang et al. (2018), foram relatadas reduções significativas de volume do tálamo (núcleos subtalâmicos) bilateral em pacientes TDM, sendo que o tálamo tem importante papel como um nó de dados sensoriais no controle da emoção, da memória e da excitação. De acordo com Zhang et al. (2018), em relação ao estriado muitos estudos de neuroimagem evidenciaram mudanças no corpo do estriado em pacientes MDD, foi também relatado redução na intensidade da massa cinzenta no estriado ventral em pacientes MDD que cometeram suicídio. Segundo Zhang et al. (2018), o estriado é uma

estrutura importante que compõe os gânglios da base, intervalos no débito estriatal podem induzir um comportamento impulsivo e suicida, e exames de fMRI ilustraram atividade estriatal diminuída em falhas do sistema de recompensa, sendo que reduções nas conexões da rede de recompensas foram relacionadas à gravidade da depressão. Uma estrutura crucial à recuperação da memória é o hipocampo, e pesquisas evidenciaram que em pacientes com TDM o hipocampo está diminuído, possivelmente por níveis elevados de glicocorticóides, devido a desregulação do eixo HPA causada por estresse, e tais glicocorticóides se conectam em receptores no hipocampo. (ZHANG et al., 2018). Ainda outra alteração estrutural relacionada a pacientes MDD foi citada por Zhang et al. (2018), no lobo parietal foi relatado aumento da espessura cortical no giro parietal inferior, sendo ainda que a conferência da correlação morfométrica encontrou uma conexão caudado-cortical positiva no lobo parietal superior bilateral. O lobo parietal, segundo Zhang et al. (2018), participa da organização, “na tomada de decisões e nas previsões de recompensas durante o condicionamento que avalia os resultados das opções de respostas futuras que são incertas”. Esta região participa da rede modo padrão e está envolvida ainda no processamento emocional e mudanças cognitivas. Em relação a alterações em circuitos cerebrais em TDM, Zhang et al. (2018) relataram cinco circuitos alterados, sendo que três circuitos são pré-frontais-subcorticais: o circuito pré-frontal dorsolateral, o circuito pré-frontal orbitofrontal e o circuito cingulado-pré-frontal anterior. Os circuitos pré-frontais são formados pelo estriado, tálamo e córtex pré-frontal, participam do processamento emocional e cognitivo, e são apontados como possíveis regiões afetadas fisiopatologicamente pelo TDM. Os outros dois circuitos mencionados são o Circuito pré-frontal do hipocampo e o Circuito fronto talâmico. Segundo Geng et al. (2016), e segundo Zhang et al. (2018), no Circuito pré-frontal do hipocampo, a anisotropia fracionada (FA) apresentou um valor mais baixo em um estudo de DTI em pacientes depressivos. Já no Circuito frontotalâmico de acordo com Jia et al. (2014), e de acordo com Zhang et al. (2018), um estudo de DTI revelou que a anisotropia fracionada (FA) da cápsula interna esquerda

de pacientes que tentaram suicídio estava diminuída, alterações nas conexões das fibras da cápsula interna que seguem pelo ramo anterior esquerdo, se projetam para o córtex frontal médio (mFC) esquerdo e OFC e então, para o tálamo esquerdo, tais alterações em pacientes TDM que cometeram suicídio apresentaram-se mais graves do que os que não cometeram suicídio e controles saudáveis (HC, do inglês health control). O mFC e os OFC estão envolvidos na solução de problemas e tomada de decisão e podem prejudicar a modulação, já o tálamo se relaciona ao humor, e essas três regiões são nós centrais de conexões no cérebro; ainda anormalidades na circulação frontal talâmica podem incidir em desregulações emocionais e cognitivas. Zhang et al. (2018) concluem que a ressonância magnética apresentou avanços na compreensão de estruturas e circuitos afetados fisiopatologicamente no TDM, indicando que a depressão não possui apenas lesões locais; porém ressaltam que há limitações em inúmeros estudos principalmente devido a amostras pequenas, levando a falsos positivos ou negativos e que a cooperação multicêntrica resolveria a questão da amostra, assim como proporcionaria estudos mais profundos. Relatam ainda a necessidade de comparar em estudos longitudinais pacientes tratados e não tratados para identificar lesões significativas.

No artigo de revisão de Liu et al. (2019) foi discutido o papel potencial da inflamação (citocinas pró-inflamatórias) como um possível mecanismo fisiopatológico para o TDM recorrente (rMDD, recorrente major depressive disorder), e foram analisados os biomarcadores de neuroimagem relacionados a rMDD. Uma das anormalidades discutidas foi a de que a hiperatividade do eixo HPA (sistema hipotalâmico -pituitária -adrenal) através do aumento da atividade do hormônio liberador de corticotropina, seria devido a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias. Liu et al. (2019) descreveram como a inflamação pode interagir com o cérebro, provocando alterações estruturais e funcionais, e como tais alterações podem correlacionar-se com características clínicas, enfatizaram a relação entre as citocinas pró-inflamatórias e o cérebro no TDM, apresentaram uma ligação importante

entre o número de episódios depressivos e rMDD, e abordaram ainda como a inflamação pode afetar os circuitos cerebrais, fornecendo assim um possível mecanismo para rMDD. Na revisão sobre os biomarcadores de neuroimagem relacionados a rMDD, dentre algumas das inúmeras alterações estruturais relatadas nos estudos, segundo Liu et al. (2019), detectou-se que a topologia de rede aberrante (por exemplo, DMN e aberrações estriadas) é o melhor preditor de recaída depressiva; Segundo Bora *et al.* (2012) e Liu et al. (2019), reduções no volume da substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) e no córtex pré-frontal dorsomedial (dmPFC) são evidentes em pacientes com rMDD. Segundo Stratmann et al. (2014) e Liu et al. (2019), o volume da substância cinzenta no hipocampo direito e na amígdala direita foi correlacionado negativamente com o número de episódios depressivos. Além de anormalidades na estrutura cerebral, revisaram alterações observadas no MDD em estudos de fMRI em estado de repouso, dentre algumas, de acordo com Meng et al. (2014) e Liu et al. (2019), a topologia aberrante da rede do putâmen direito foi correlacionada positivamente com o número de episódios depressivos. Segundo Greicius et al. (2007) e Liu et al., (2019) a conectividade funcional (FC) no córtex cingulado anterior subgenuar (sgACC) foi correlacionada positivamente com a duração do episódio depressivo atual. Porém segundo Liu et al. (2019), existem resultados heterogêneos entre inúmeros estudos estruturais e funcionais, possivelmente relacionados às diferenças na aquisição e processamento de dados, análises estatísticas e as variáveis clínicas testadas. Segundo Liu et al. (2019), uma consideração importante é a de que alterações estruturais e funcionais em rMDD relacionadas à inflamação estão especialmente no estriado, mPFC e hipocampo. E ainda, segundo Mulders et al. (2015) e Liu et al, (2019) existem desconexões na DMN (Rede de modo padrão), um sinal de recorrência da depressão poderia ser o aumento da conectividade funcional (FC) entre a DMN anterior e a SN (Rede de saliência), mas não é um sinal específico para rMDD, contudo um sinal mais específico poderia ser uma FC diminuída entre o DMN posterior e a CEN (Rede executiva central). Liu et al. (2019) concluem então

que os estudos sugerem que a inflamação interage com os circuitos cerebrais através de vias diretas e indiretas diversas, abrangendo sinalização neuronal, imunomediada e neuroendócrina. Altos níveis de citocinas pró-inflamatórias estão interligadas com regiões dentro da DMN, SN e CEN. São necessários maior número de estudos para compreender a ligação entre processos inflamatórios e os marcadores de neuroimagem para rMDD, assim como elucidar o processo da função cerebral mediado por inflamação em rMDD. (LIU et al., 2019). As principais alterações relatadas nos artigos de revisão estão descritas no (quadro 9).

**Quadro 9 - Principais alterações cerebrais no TDM relatadas nos artigos de revisão**

Autor e ano	Objetivo da análise	Principais resultados
Zhang et al. (2018)	artigo de revisão com enfoque em estudos de neuroimagem por RM relacionados a mudanças significativas na substância cinzenta e branca, alterações estruturais em regiões do cérebro e circuitos cerebrais envolvidos em MDD	<p><b>anormalidades anatômicas mais comuns em MDD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>--redução significativa no volume e/ou espessura nas regiões pré frontais (formada pelo córtex cingulado anterior ACC, córtex orbitofrontal (OFC), córtex pré-frontal médio (mPFC), córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) e outras áreas do córtex pré-frontal</li> <li>--tálamo: reduções significativas de volume (núcleos subtalâmicos) bilateral</li> <li>--estriado: mudanças no corpo do estriado, redução na intensidade da massa cinzenta no estriado ventral/suicídio, intervalos no débito estriatal, atividade estriatal diminuída em falhas do sistema de recompensa</li> <li>--hipocampo: diminuição</li> <li>--lobo parietal: aumento da espessura cortical no giro parietal inferior, a conferência da correlação morfométrica encontrou uma conexão caudado-cortical positiva no lobo parietal superior bilateral</li> </ul> <p><b>alterações em 5 circuitos cerebrais em MDD:</b> (Os circuitos pré-frontais são formados pelo estriado, tálamo e córtex pré-frontal)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>--3 circuitos pré-frontais-subcorticais alterados: circuito pré-frontal dorsolateral, circuito pré-frontal orbitofrontal e o circuito cingulado-pré-frontal anterior</li> <li>--Circuito pré-frontal do hipocampo: a anisotropia fracionada (FA) apresentou um valor mais baixo em um estudo de DTI em pacientes depressivos</li> <li>--Circuito fronto talâmico: um estudo de DTI revelou que a anisotropia fracionada (FA) da cápsula interna esquerda de pacientes que tentaram suicídio estava diminuída, alterações nas conexões das fibras da cápsula interna que seguem pelo ramo anterior esquerdo, se projetam para o córtex frontal médio esquerdo (mFC) e para o OFC, e então para o tálamo esquerdo, tais alterações apresentaram-se mais graves em em pacientes TDM que cometeram suicídio</li> </ul>
Liu et al. (2019)	artigo de revisão discutiu papel potencial da inflamação	<p><b>biomarcadores de neuroimagem relacionados a rMDD:</b></p> <p><b>alterações estruturais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>--a topologia de rede aberrante (por exemplo, DMN e aberrações estriadas) é o melhor preditor de recaída depressiva</li> </ul>

	<p>(citocinas pró-inflamatórias) como um possível mecanismo fisiopatológico para o TDM recorrente (rMDD, recorrente major depressive disorder), e foram analisados os biomarcadores de neuroimagem relacionados a rMDD</p>	<p>--reduções no volume da substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) e no córtex pré-frontal dorsomedial (dmPFC) são evidentes em pacientes com rMDD</p> <p>--volume da substância cinzenta no hipocampo direito e na amígdala direita foi correlacionado negativamente com o número de episódios depressivos</p> <p><b>alterações observadas em estudos de rs-fMRI (RM funcional no estado de repouso)</b></p> <p>-- a topologia aberrante da rede do putâmen direito foi correlacionada positivamente com o número de episódios depressivos</p> <p>--a conectividade funcional (FC) no córtex cingulado anterior subgenua (sgACC) foi correlacionada positivamente com a duração do episódio depressivo atual</p> <p>--existem desconexões na DMN (Rede de modo padrão), um sinal de recorrência da depressão poderia ser o aumento da conectividade funcional (FC) entre a DMN anterior e a SN (Rede de saliência), mas não é um sinal específico para rMDD, contudo um sinal mais específico poderia ser uma FC diminuída entre o DMN posterior e a CEN (Rede executiva central)</p> <p>--alterações estruturais e funcionais em rMDD relacionadas à inflamação estão especialmente no estriado, no córtex pré frontal medial (mPFC) e hipocampo</p>
<p>Zhuo et al. (2019)</p>	<p>revisão com objetivo de resumir a literatura recente (1995-2018) sobre a utilização de RM na identificação de alterações estruturais e funcionais em pacientes TDM entre o 1º episódio e TDM crônico, revisar alterações relacionadas a antidepressivos, e ainda correlacionar os achados para verificar se há efetividade na aplicação da RM para o diagnóstico e planejamento de tratamento de TDM</p>	<p><b>alterações estruturais cerebrais comuns e distintas relacionadas ao TDM:</b></p> <p>--mudanças de volume cerebrais totais ou ainda da massa cinzenta</p> <p>--aumento ventricular, diminuição do volume de giros no lobo temporal, da substância cinza nos lobos parietal e occipital, e diminuição do hipocampo</p> <p>--Diminuições em lobos frontais, principalmente córtex pré-frontal (PFC) e orbitofrontal (OFC)</p> <p>--pacientes com TDM crônico, apresentaram maior tendência de ter volumes reduzidos da ínsula, tálamo, pálido e núcleo accumbens, independente se homens ou mulheres</p> <p>-- homens teriam maior tendência de apresentar volume diminuído no núcleo caudado</p> <p>-- mulheres maior probabilidade de apresentar maior volume no córtex cingulado anterior rostral</p> <p>--o genótipo 5-HTTLPR (que é um polimorfismo do transporte da serotonina) foi positivamente relacionado a algumas modificações estruturais</p> <p><b>modificações estruturais em circuitos cerebrais no TDM:</b></p> <p>--valores diminuídos de anisotropia fracionada (FA) nos feixes que interconectam os lobos corticais occipital, temporal e frontal e subcorticais hipocampo e amígdala detectados por DTI, se relacionam com período e gravidade da doença</p> <p>--circuito corticoestriatal-pálido-talâmico, que constitui a SN (rede de saliência) e possui função central na cognição, foi relatado com alteração volumétrica, unindo-se à diminuição da conectividade nos cingulados anteriores e pré-frontais e estruturas subcorticais (núcleo caudado e putâmen)</p> <p><b>alterações funcionais no TDM detectadas por fMRI</b></p> <p>--hiperconectividade da DMN e a hipoconectividade da CCN (rede de controle cognitivo) possibilitaram a distinção de pacientes TDM responsivos e refratários ao tratamento</p> <p>--inconstância em várias regiões sensíveis da DMN</p> <p>--diminuição da atividade no córtex pré frontal dorsomedial (dmPFC), tálamo dorsomedial, córtex cingulado anterior supragenua (sgACC) e pré-cuneo no decorrer do processamento autorreferencial em resposta a estímulos positivos em pacientes TDM agudo</p> <p>--atividade funcional anormal do hipocampo direito, giro parahipocampal direito, amígdala esquerda e todo o núcleo caudado, denotam a participação considerável do lobo temporal na</p>

		<p>fisiopatologia do TDM</p> <p>--alterações na conectividade funcional das redes pré-frontal, sensório-motora e cerebelo consideravelmente diferentes entre pacientes TDM e controles saudáveis (HC)</p> <p>--intervalos da conectividade funcional dinâmica no lobo parietal, giro lingual e tálamo</p>
Santos et al. (2018)	<p>metanálise com o objetivo de revisar a literatura publicada entre 1960 e outubro de 2017 sobre o volume hipocampal (HcV) em pacientes com TDM</p>	<p><b>relação entre volume hipocampal e pacientes TDM:</b></p> <p>--perda do volume hipocampal HcV relacionou-se com a extensão do período da depressão em mulheres com TDM recorrente</p> <p><b>relação entre volume hipocampal em pacientes saudáveis e em TDMs:</b> (alguns estudos revisados não apontaram distinção entre o HcV de pacientes TDM e participantes saudáveis)</p> <p>--alguns relataram diminuição considerável no hipocampo direito, já outros no hipocampo inferior esquerdo; atrofia bilaterais no hipocampo também foram relatadas</p> <p>--pacientes TDM 1º episódio não apresentaram alterações consideráveis</p> <p>--pacientes TDM com episódios múltiplos apresentaram atrofia hipocampal bilateral</p> <p>--pacientes tratados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) apresentaram preservação contra a atrofia hipocampal e aumento no HcV esquerdo</p> <p>--concluem que mesmo com resultados heterogêneos a respeito do (HcV), a atrofia global do volume hipocampal parece estar relacionada com o TDM, e que fatores biológicos específicos em cada indivíduo afetam o desenvolvimento e a plasticidade das redes neuronais, influenciando a dinâmica do hipocampo</p>

Fonte: Elaboração própria (2021).

Zhuo et al. (2019) realizaram um estudo de revisão com o objetivo de resumir a literatura recente (1995-2018) sobre a utilização de ressonância magnética na identificação de alterações estruturais e funcionais em pacientes TDM entre o primeiro episódio e TDM crônico, revisar alterações relacionadas a antidepressivos, e ainda correlacionar os achados para verificar se há efetividade na aplicação da RM para o diagnóstico e planejamento de tratamento de TDM. Dentre inúmeras alterações relatadas no estudo, Zhuo et al. (2019), descrevem que as alterações estruturais cerebrais comuns e distintas encontradas e relacionadas ao TDM, são mudanças de volume cerebrais totais ou ainda da massa cinzenta, mas que não tem muita significância ao comparar com a população sem TDM em geral. De acordo com Zhuo et al. (2019), ainda que o aumento ventricular, a diminuição do volume de giros no lobo temporal, diminuição de volume de substância cinza nos lobos parietal e occipital, ou a diminuição do hipocampo (este relacionado à

regulação das emoções e memória), sejam comumente detectados no TDM por exemplo, muitas alterações relacionam-se também a outros transtornos psiquiátricos e ao envelhecimento normal, havendo a necessidade de realizar estudos pareados em idade; Diminuições em lobos frontais detectadas em TDM, principalmente PFC e OFC (sendo que alterações no PFC relacionam-se à deficiência nas funções executivas, tomada de decisão, atitude social, podendo ser seguidos por reações emocionais alteradas por estímulos) também relacionam-se com idade e sexo. de acordo com Zhuo et al. (2019), ainda que haja fortes indícios de que a ligação genética, sexo e idade tenham forte influência na fisiopatologia do TDM, não há estudos suficientes de RM interrelacionando esses temas; entretanto um estudo de Ancelin et al. (2019), interrelacionou tais temas, relatou que pacientes com TDM crônico, apresentaram maior tendência de ter volumes reduzidos da ínsula, tálamo, pálido e núcleo accumbens, independente se homens ou mulheres, mas o estudo também sugere alterações específicas do sexo, homens têm maior tendência de apresentar volume diminuído no núcleo caudado e mulheres maior probabilidade de apresentar maior volume no córtex cingulado anterior rostral, o estudo relata ainda que o genótipo 5-HTTLPR (que é um polimorfismo do transporte da serotonina) foi positivamente relacionado a algumas modificações estruturais. Em sua revisão, Zhuo et al. (2019) salientam que muitas das alterações estruturais em neuroimagem não são específicas do TDM, sendo comuns em outros transtornos neuropsiquiátricos, e que a consistência dos achados estruturais em TDM pode ser impactada pelo desenho do estudo. Em relação a modificações estruturais em circuitos cerebrais no TDM, Zhuo et al. (2019), e ainda Liao et al. (2013), relatam que valores diminuídos de anisotropia fracionada (FA) nos feixes que interconectam os lobos corticais occipital, temporal e frontal e subcorticais hipocampo e amígdala detectados por DTI, se relacionam com período e gravidade da doença. Ainda de acordo com Peters et al. (2016), e ainda de acordo com Zhuo et al. (2019), o circuito corticoestriatal-pálido-talâmico, que constitui a SN (rede de saliência) e possui função central na cognição, foi relatado com alteração

volumétrica no TDM, unindo-se à diminuição da conectividade nos cíngulos anteriores e pré-frontais e estruturas subcorticais (núcleo caudado e putâmen). Sobre alterações funcionais no TDM detectadas por fMRI, de acordo com Zhuo et al. (2019) e com Dichter et al. (2015), a hiperconectividade da DMN e a hipoconectividade da CCN (rede de controle cognitivo) possibilitaram a distinção de pacientes TDM responsivos e refratários ao tratamento; ainda segundo Wise et al. (2017), detectou-se inconstância em várias regiões sensíveis da DMN. De acordo com Grimm et al. (2009), identificou-se diminuição da atividade no córtex pré frontal dorsomedial (dmPFC), tálamo dorsomedial, córtex cíngulo anterior supragenua (sgACC) e pré-cuneo no decorrer do processamento autorreferencial em resposta a estímulos positivos em pacientes TDM agudo. Segundo Yu et al. (2018) e Zhuo et al. (2019), atividade funcional anormal do hipocampo direito, giro parahipocampal direito, amígdala esquerda e todo o núcleo caudado, denotam a participação considerável do lobo temporal na fisiopatologia do TDM. De acordo com Fox et al. (2005), várias pesquisas de fMRI reconhecem que são realizadas no estado de repouso, mas os autores ainda reconhecem que as respostas neurais são espontâneas, contínuas e dinâmicas, a conectividade intra e entre redes varia no tempo incidindo na distribuição funcional cerebral, portanto o estudo da conectividade funcional considerando a variação no tempo, ou seja, considerando a conectividade funcional dinâmica, tem impacto nos resultados observados. Assim sendo, estudos de fMRI devem considerar a conectividade e sua variação temporal. Zhi et al. (2018), detectaram alterações na conectividade funcional das redes pré-frontal, sensório-motora e cerebelo consideravelmente diferentes entre pacientes TDM e controles saudáveis (HC), sendo ainda que Zhi et al. (2018) por meio da teoria dos grafos, analisou topologicamente intervalos da conectividade funcional dinâmica no tempo e detectou alterações no lobo parietal, giro lingual e tálamo em pacientes TDM. Diante de inúmeras alterações funcionais detectadas por neuroimagem no TDM em sua revisão, Zhuo et al. (2019) relatam que tais alterações podem ser semelhantes a outros transtornos mentais, e que a falta de consistência entre

os pacientes estudados (idade, sexo, TDM 1º episódio e crônico, TDM tratados e não tratados) pode dificultar a consistência dos dados. Zhuo et al. (2019), consideram que a não diferenciação precisa de TDM e outros transtornos tenha restringido o uso de imagens na psiquiatria, mas que a neuroimagem forneceu melhor compreensão de inúmeros aspectos estruturais e funcionais, e que tais achados propiciaram um olhar mais apurado da doença e da etiologia do TDM, orientando ainda direções sobre novas estratégias e tecnologias. Afirmam que estudos de RM em TDM tiveram seu auge desde 2016, mas estão desatualizados, sem utilidade e sem uso diagnóstico clínico, por fatores como comparações entre grupos TDM e HC, sendo necessário comparar TDM com transtornos como o bipolar ou esquizofrenia, para diferenciá-los e promover a possibilidade de diagnóstico com especificidade do TDM por meio de neuroimagem, o que atualmente ainda não é possível. Zhuo et al. (2019) ponderam que pela complexa neurobiologia e diferentes desenvolvimentos fisiopatológicos do TDM, mesmo entre apenas dois pacientes, não terá utilidade ao diagnóstico avaliar apenas algumas alterações estruturais/funcionais, ou um ou dois biomarcadores; por ser um transtorno heterogêneo e multifacetado, inúmeros parâmetros devem ser considerados como biomarcadores de imagem, marcadores químicos do sangue, juntamente com a evolução tecnológica da imagem e software. Para tal Zhuo et al. (2019) citam a inteligência artificial social com aprendizado da máquina para considerar inúmeros parâmetros advindos de dados multidisciplinares, e de técnicas de imagem multimodalidade como PET-MRI, tecnologias de aquisição de sinal elétrico quantitativo, tomografia de corte micro-óptico ou métodos de super resolução (microscopia de reconstrução óptica estocástica e microscopia de localização de fotoativação; citam ainda RM unida a nanossondas fluorescentes ou moléculas sensíveis à voltagem, combinação de RM com nanopartículas magnéticas para melhor avaliação da atividade funcional no TDM. Por fim, Zhuo et al. (2019) consideram que o aprendizado da máquina e inteligência artificial social, em breve auxiliarão no diagnóstico de transtornos psiquiátricos assim como na evolução das pesquisas e compreensão do TDM.

Santos et al. (2018) realizaram uma metanálise com o objetivo de revisar a literatura publicada entre 1960 e outubro de 2017 sobre o volume hipocampal (HcV) em pacientes com TDM. A metanálise foi composta por 29 artigos, com uma amostra total de 1.327 pacientes e 1.004 participantes saudáveis, com idade média que variou de 16 a 74 anos, e os estudos incluídos analisaram pacientes TDM de 1º episódio, recorrente e de início tardio. Segundo Santos et al. (2018), o hipocampo tem relação com a aprendizagem, a memória episódica e declarativa, sendo que em pacientes com TDM tais regiões frequentemente apresentam deficiência, e que muitos estudos indicam que o hipocampo em pacientes TDM está com volume diminuído. Alguns estudos por meio da RM pesquisaram mudanças morfométricas no volume hipocampal (HcV), porém muitos analisaram grupos distintos como idosos acima de 60 anos depressivos ou TDM de 1º episódio, e com diferentes resultados, indicando alterações bilaterais, hipotrofias unilaterais direita ou esquerda, ou ainda sem alterações. Ainda de acordo com Santos et al. (2018), o processo fisiopatológico envolvido na redução do volume hipocampal HcV no TDM não foi totalmente elucidado, sendo que uma teoria seria a de uma disfunção do eixo HPA provocando uma hipersecreção adrenal de glicocorticóides como o cortisol que atrofiariam o hipocampo inibindo sua neurogênese, ou ainda neurônios do subículo por meio de receptores NMDA inibiriam neurônios hipotalâmicos, o que estimularia a célula corticotrófica, esta liberaria ácido gama-aminobutírico (GAMA), resultando na liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), aumentando níveis séricos de cortisol. Em sua metanálise, Santos et al. (2018) relatam resultados como por exemplo, a relação entre a extensão do período da depressão e a perda do volume hipocampal HcV em mulheres com TDM recorrente; alguns estudos não apontaram distinção entre o HcV de pacientes TDM e participantes saudáveis; alguns relataram diminuição considerável no hipocampo direito, já outros no hipocampo inferior esquerdo; atrofia bilaterais no hipocampo também foram relatadas; pacientes TDM 1º episódio não apresentaram alterações consideráveis, porém pacientes TDM com episódios múltiplos

apresentaram atrofia hipocampal bilateral; e ainda pacientes tratados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) apresentaram preservação contra a atrofia hipocampal e aumento no HcV esquerdo, salientando que estudos apontaram que ISRSs diminuem alterações funcionais em episódios inflamatórios e isquêmicos. Santos et al. (2018) concluem que mesmo com resultados heterogêneos a respeito do (HcV), a atrofia global do volume hipocampal parece estar relacionada com o TDM, e que fatores biológicos específicos em cada indivíduo afetam o desenvolvimento e a plasticidade das redes neuronais, influenciando a dinâmica do hipocampo, sendo importante estudos longitudinais para maiores evidências.

#### **4 CONCLUSÃO**

A partir da análise dos estudos desta revisão conclui-se que o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença heterogênea, demonstra-se multifacetada dentro dos distúrbios da sua origem, processos fisiopatológicos e expressão clínica apresentada pelo paciente. A neuroimagem por ressonância magnética, através da sua versatilidade, e por possuir diferentes técnicas para o estudo cerebral, ilustrou inúmeros aspectos estruturais e funcionais cerebrais do TDM, e ainda, associada a estudos genéticos e químicos, contribuiu inegavelmente para um olhar um pouco mais apurado a respeito da etiologia, fisiopatologia e identificação de endofenótipos do TDM.

Entretanto muitas das alterações identificadas, não são exclusivas do TDM, participam de outros transtornos psiquiátricos, impedindo desta maneira, por enquanto, sua aplicação mais efetiva como imagem diagnóstica para o TDM em 100% dos casos, ainda assim sua capacidade em identificar alterações estruturais e funcionais em pacientes depressivos *in vivo*, pode fornecer contribuições consideráveis para o diagnóstico clínico e o tratamento.

Apesar de alguns achados serem inconsistentes e controversos, muitos resultados e regiões cerebrais se sobrepuseram, ou seja, se confirmaram em vários estudos, indicando assim que há algo em comum em

pacientes com TDM em torno do mundo, e que alterações nessas regiões contribuem para o desenvolvimento e a gravidade da doença.

A aplicação da ressonância magnética em pesquisas certamente continuará, por seu grande potencial em contribuir na elucidação de inúmeros aspectos cerebrais em transtornos psiquiátricos. Neste sentido, deve-se considerar suas significativas descobertas para a melhor compreensão da complexa relação entre vulnerabilidades genéticas que colaboram para anormalidades cerebrais, e identificação de alguns de seus respectivos endofenótipos, demonstrando suas relações no indivíduo humano, o qual sob o aspecto do neurodesenvolvimento, neuroplasticidade e sua capacidade adaptativa cerebral, está suscetível não apenas a fatores genéticos, é afetado por eles e suas inter-relações com estímulos externos e internos ao corpo humano.

As descobertas da neuroimagem por ressonância magnética apontaram ainda novas perspectivas para o futuro de sua aplicação, tanto em pesquisas neuropsiquiátricas, como no diagnóstico de transtornos mentais, indicando para tal, direções sobre novas estratégias e tecnologias. A inteligência artificial social, a aprendizagem da máquina para análises automatizadas é uma das estratégias com potencial capacidade de contribuir neste sentido, por possuir a habilidade de reconhecimento de inúmeros parâmetros simultaneamente, contudo tais parâmetros (dados) precisam ainda ser aprimorados para alimentar de forma consistente a automatização das análises.

Para ampliar, aprofundar e estabelecer a consistência dos dados sobre o TDM por meio da RM, são necessários estudos futuros não apenas comparando resultados de grupo TDM versus controles saudáveis, mas subdividir e considerar dentro do grupo TDM os subtipos de depressão (1º episódio, múltiplos episódios, crônico, medicados, não medicados), assim como considerar entre os indivíduos estudados, o pareamento dos TDMs e saudáveis ponderando as diferenças relativas à idade, gênero, etnia, e outros. Torna-se ainda necessário para tais estudos, um consenso sobre os principais

protocolos de aquisição e análise das imagens, que demonstrem maior eficiência na representatividade da realidade a respeito das alterações, maior confiabilidade dos dados adquiridos, pois diferentes parâmetros de aquisição, pré processamento e estratégias de análise, podem fornecer diferentes resultados. Outro aspecto importante é que os estudos precisam ter amostras maiores, dificuldade a qual pode ser resolvida com estudos multicêntricos.

De uma maneira sintetizada, num resgate dos objetivos deste estudo, concluiu-se que a neuroimagem por RM associada a estudos genéticos e químicos contribuiu para um olhar mais apurado a respeito da etiologia, processos neurobiológicos, fisiopatologia e identificação de endofenótipos do TDM. Apesar de alguns achados serem inconsistentes e controversos, muitos resultados e regiões cerebrais se confirmaram em vários estudos, indicando que há algo em comum em pacientes com TDM em torno do mundo, e que alterações nessas regiões contribuem para o desenvolvimento e a gravidade da doença. É largamente utilizada em estudos de pesquisa, ainda não está 100% estabelecida como imagem diagnóstica para o TDM, mas em alguns casos pode contribuir para o diagnóstico clínico e o tratamento. A inteligência artificial social e avanços tecnológicos em imagem ampliarão a aplicação da neuroimagem por RM nos distúrbios neuropsiquiátricos.

## Referências

ALBERT, Kimberly M. et al. Brain network functional connectivity and cognitive performance in major depressive disorder. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 110, p. 51-56, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.020>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360105/pdf/nihms-1517478.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p. [Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al. ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... et al.]. Disponível em: [http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo\\_supervisionado/dsm.pdf](http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo_supervisionado/dsm.pdf). Acesso em: 14 set. 2020.

ANCELIN, Marie-Laure et al. Lifetime major depression and grey-matter volume. **Journal Of Psychiatry & Neuroscience**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 45-53, 1 jan. 2019. Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.180026>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306287/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

BATTEL, Lucas et al. Neuroimaging adolescents with depression in a middle-income country: feasibility of an fmri protocol and preliminary results. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 6-13, fev. 2020. FapUNIFESP (SciELO).

<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0508>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986476/pdf/bjp-42-01-6.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

BORA, Emre et al. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 138, n. 1-2, p. 9-18, abr. 2012. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511342/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

BUSATTO, Geraldo et al. Correlatos anatômico-funcionais das emoções mapeados com técnicas de neuroimagem funcional. **Psicologia USP**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 135-157, 2006.

FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-65642006000400008>. Disponível em:

[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-65642006000400008&script=sci\\_abstract&tlng=pt#:~:text=Nos%20dias%20de%20hoje%2C%20o,emocional%20em%20seres%20humanos%20saud%C3%A1veis](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-65642006000400008&script=sci_abstract&tlng=pt#:~:text=Nos%20dias%20de%20hoje%2C%20o,emocional%20em%20seres%20humanos%20saud%C3%A1veis). Acesso em: 07 jul. 2020.

DAI, Lisong et al. Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. **Peerj**, [S.L.], v. 7, p. 8170-8197, 29 nov. 2019. PeerJ.

<http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8170>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886485/>. Acesso em: 07 set. 2020.

DICHTER, Gabriel S. et al. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 172, p. 8-17, fev. 2015. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375066/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ENNEKING, Verena et al. Social anhedonia in major depressive disorder: a symptom-specific neuroimaging approach. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 883-889, 27 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0283-6>. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461766/pdf/41386\\_2018\\_Article\\_283.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461766/pdf/41386_2018_Article_283.pdf).

Acesso em: 25 maio 2021.

FERRA, Carmen et al. Conectividade estrutural do cérebro:: diferenças entre um cérebro normal e um cérebro com patologia. **Saúde e Tecnologia: Revista Científica**, Lisboa, v. 2, n. 2014, p. 29-38, jun. 2014. Disponível em:

[https://www.estesl.ipl.pt/sites/default/files/ficheiros/artigo\\_6\\_st\\_ntematico\\_2.pdf](https://www.estesl.ipl.pt/sites/default/files/ficheiros/artigo_6_st_ntematico_2.pdf). Acesso em: 12 ago. 2021.

FOX, M. D. et al. From The Cover: the human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 102, n. 27, p. 9673-9678, 23 jun. 2005. Proceedings of the National Academy of Sciences.

<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504136102>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1157105/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

FRODL, Thomas et al. Childhood adversity impacts on brain subcortical structures relevant to depression. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 86, p. 58-65, mar. 2017. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.11.010>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564511/pdf/nihms863726.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

GAO, Shuang; CALHOUN, Vince D.; SUI, Jing. Machine learning in major depression: from classification to treatment outcome prediction. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 1037-1052, 23 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.13048>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324186/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GENG, Haiyang et al. Disrupted Structural and Functional Connectivity in Prefrontal-Hippocampus Circuitry in First-Episode Medication-Naïve Adolescent Depression. **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 01-12, 10 fev. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148345>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749380/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

GREICIUS, Michael D. et al. Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 62, n. 5, p. 429-437, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001244/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

GRIMM, Simone et al. Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 2617-2627, ago. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20693>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6870821/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

HAN, Kyu-Man et al. Local gyrification index in patients with major depressive disorder and its association with tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) polymorphism. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 1299-1310, 3 nov. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23455>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6866875/pdf/HBM-38-1299.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

HAN, Kyu-Man et al. Influence of FKBP5 polymorphism and DNA methylation on structural changes of the brain in major depressive disorder. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-12, 15 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep42621>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5309810/pdf/srep42621.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

HARPER, David G et al. Tissue Type-Specific Bioenergetic Abnormalities in Adults with Major Depression. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 876-885, 2 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.180>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312061/pdf/npp2016180a.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

JIA, Zhiyun et al. Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. **Journal Of Psychiatry & Neuroscience**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 170-177, 1 maio 2014. Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.130023>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997602/pdf/jpn-39-170.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2021.

LEUCHTER, Andrew F et al. Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. **Prediction Of Treatment Response**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 525-537, dez. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2014.16.4/aleuchter>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336921/pdf/DialoguesClinNeurosci-16-525.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2021.

LIAO, Yi et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta- analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. **Journal Of Psychiatry & Neuroscience**, [S.L.], v. 38, n.

1, p. 49-56, 1 jan. 2013. Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.110180>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529219/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

LIU, Chun-Hong et al. Role of inflammation in depression relapse. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-11, 17 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1475-7>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472093/pdf/12974\\_2019\\_Article\\_1475.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472093/pdf/12974_2019_Article_1475.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

MARIUSSO, Paula Datti. **Associação entre alterações corticais e o transtorno depressivo maior**. 2007. 84f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/310340>. Acesso em: 8 ago. 2018.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 117-129, 2009. Disponível em: <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/51/v3n1p117>. Acesso em: 06 set. 2020.

MENG, Chun et al. Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression. **Brain**, [S.L.], v. 137, n. 2, p. 598-609, 26 out. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt290>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163276/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

MULDERS, Peter C. et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 56, p. 330-344, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234819/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

QUEIRÓS, Gabriela Coelho de Pinho. **Análise Computacional de Imagens de Ressonância Magnética Funcional**. 2011. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Biomédica, Departamento de Engenharia Mecânica, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Porto, 2011. Disponível em: [https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia\\_Gabriela\\_Queiros.pdf](https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia_Gabriela_Queiros.pdf). Acesso em: 13 set. 2020.

RAMASUBBU, Rajamannar et al. Automatic Classification of Major Depression Disorder Using Arterial Spin Labeling MRI Perfusion Measurements. **Psychiatry And Clinical Neurosciences**, [S.L.], v. 73, n. 8, p. 486-493, 11 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12862>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pcn.12862>. Acesso em: 25 maio 2021.

SALEH, A. et al. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. **Psychological Medicine**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 171-181, 29 set. 2016. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291716002403>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5195852/pdf/nihms-824680.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

SALMON, Carlos Ernesto Garrido; LEONI, Renata Ferranti. Conectividade Funcional Cerebral utilizando Técnicas de Imagens por Ressonância Magnética. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 66, 1 set. 2019. Revista Brasileira de Física Médica. <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p66-75>. Disponível em: <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/518/v13n1p66>. Acesso em: 14 ago. 2021.

SAMBATARO, Fabio et al. Altered dynamics of brain connectivity in major depressive disorder at-rest and during task performance. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [S.L.], v. 259, p. 1-9, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.11.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492715301761?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2021.

SANTOS, Marcelo Antônio Oliveira et al. Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Trends In Psychiatry And Psychotherapy**, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 369-378, dez. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0130>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234890/>. Acesso em: 25 maio 2021.

SARKHEIL, Pegah et al. Functional connectivity of supplementary motor area during finger-tapping in major depression. **Comprehensive Psychiatry**, [S.L.], v. 99, p. 152166, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152166>. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0010440X20300080?token=2E0DB839B8307C6A5278D84F1115887FAD98416A2AB09621CE4648BE83DC62C2F6D324D10C898109B54CC31B264F1BC2&originRegion=us-east-1&originCreation=20210803234255>. Acesso em: 25 maio 2021.

SEN, Bhaskar et al. Classification of Major Depressive Disorder from Resting-State fMRI. **2019 41St Annual International Conference Of The Ieee Engineering In Medicine And Biology Society (Embc)**, [S.L.], p. 3511-3514, jul. 2019. IEEE. <http://dx.doi.org/10.1109/embc.2019.8856453>. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8856453/authors#authors>. Acesso em: 27 ago. 2020.

SONG, Tianbin et al. The Role of Neuroimaging in the Diagnosis and Treatment of Depressive Disorder: a recent review. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 24, n. 22, p. 2515-2523, 19 out. 2018. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180727111142>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/326657016\\_The\\_Role\\_of\\_Neuroimaging\\_in\\_the\\_Diagnosis\\_and\\_Treatment\\_of\\_Depressive\\_Disorder\\_A\\_Recent\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/326657016_The_Role_of_Neuroimaging_in_the_Diagnosis_and_Treatment_of_Depressive_Disorder_A_Recent_Review). Acesso em: 07 ago. 2020.

SPRENG, R. Nathan et al. The Fallacy of a “Task-Negative” Network. **Frontiers In Psychology**, [S.L.], v. 3, p. 01-05, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00145>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2012.00145/full>. Acesso em: 03 set. 2021.

STRATMANN, Mirjam et al. Insular and Hippocampal Gray Matter Volume Reductions in Patients with Major Depressive Disorder. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 01-13, 22 jul. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102692>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102692>. Acesso em: 17 ago. 2021.

TYMOFIYEVA, Olga et al. DTI-based connectome analysis of adolescents with major depressive disorder reveals hypoconnectivity of the right caudate. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 207, p. 18-25, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.013>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107159/pdf/nihms819078.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

WANG, Jinghua et al. Optimizing the Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo (MP-RAGE) Sequence. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 01-12, 30 maio 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096899>. Disponível em: [https://storage.googleapis.com/plos-corpus-prod/10.1371/journal.pone.0096899/1/pone.0096899.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa%40plos-prod.iam.gserviceaccount.com%2F20210903%2Fauto%2Fstorage%2Fgoog4\\_request&X-Goog-Date](https://storage.googleapis.com/plos-corpus-prod/10.1371/journal.pone.0096899/1/pone.0096899.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa%40plos-prod.iam.gserviceaccount.com%2F20210903%2Fauto%2Fstorage%2Fgoog4_request&X-Goog-Date)

=20210903T174943Z&X-Goog-Expires=86400&X-Goog-SignedHeaders=host&X-Goog-Signature=8bff1d8a1174c66f08b093e6c1c464c7e4aa635d4b05d929060d6778a1c90d120cd421775f15fb431362e38fff7cecc363a70a39b39290e1a80461e27dbc89eb6beffb580aef7b86488a01e9cb31f715d54a6240cce8022b32f3c87486d04bfbf7b28186d813ec12b3ded5f52db700ab6d819244306e6ee9cfa968894fe56957f96a5a97c59f891991888664bd1cd8adb558c6f1df663342fc8aa60587bb471814de41da0f583f85979e5499983eb4cdf8904caaa4391b9505e9f0b62643183df805de5e54ade57f9ec94738c4927b4359908f4d9411411554aa02751e73c90418a38a69f98f930759c07c84cbd3befd86e76291c08146faac194ce2e046a21d. Acesso em: 02 set. 2021.

WISE, T et al. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 01-07, abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.40>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5416685/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

YANG, Xiao et al. Sex differences in the clinical characteristics and brain gray matter volume alterations in unmedicated patients with major depressive disorder. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-8, 30 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02828-4>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449404/pdf/41598\\_2017\\_Article\\_2828.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449404/pdf/41598_2017_Article_2828.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

YU, Haibin et al. Functional brain abnormalities in major depressive disorder using the Hilbert-Huang transform. **Brain Imaging And Behavior**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1556-1568, 9 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-017-9816-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427063/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ZHANG, Fei-Fei et al. Brain structure alterations in depression: psychoradiological evidence. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 994-1003, 5 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12835>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489983/pdf/CNS-24-994.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

ZHENG, Yanting et al. Treatment-naïve first episode depression classification based on high-order brain functional network. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 256, p. 33-41, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.067>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6750956/pdf/nihms-1531066.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

ZHI, Dongmei et al. Aberrant Dynamic Functional Network Connectivity and Graph Properties in Major Depressive Disorder. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 9, p. 01-11, 31 jul. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2018.00339>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080590/pdf/fpsy.2018.00339.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ZHOU, Rubai et al. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism on the brain structural changes of the patients with major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-9, 11 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-018-0256-x>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181976/pdf/41398\\_2018\\_Article\\_256.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181976/pdf/41398_2018_Article_256.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

ZHUO, Chuanjun et al. The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-14, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901449/pdf/41398\\_2019\\_Article\\_680.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901449/pdf/41398_2019_Article_680.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

## 5 CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos desta revisão conclui-se que o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença heterogênea, demonstra-se multifacetada dentro dos distúrbios da sua origem, processos fisiopatológicos e expressão clínica apresentada pelo paciente. A neuroimagem por ressonância magnética, através da sua versatilidade, e por possuir diferentes técnicas para o estudo cerebral, ilustrou inúmeros aspectos estruturais e funcionais cerebrais do TDM, e ainda, associada a estudos genéticos e químicos, contribuiu inegavelmente para um olhar um pouco mais apurado a respeito da etiologia, fisiopatologia e identificação de endofenótipos do TDM.

Entretanto, muitas das alterações identificadas não são exclusivas do TDM, participam de outros transtornos psiquiátricos, impedindo desta maneira, por enquanto, sua aplicação mais efetiva como imagem diagnóstica para o TDM em 100% dos casos, ainda assim sua capacidade em identificar alterações estruturais e funcionais em pacientes depressivos *in vivo*, pode fornecer contribuições consideráveis para o diagnóstico clínico e o tratamento.

Apesar de alguns achados serem inconsistentes e controversos, muitos resultados e regiões cerebrais se sobrepuseram, ou seja, se confirmaram em vários estudos, indicando assim que há algo em comum em pacientes com TDM em torno do mundo, e que alterações nessas regiões contribuem para o desenvolvimento e a gravidade da doença.

A aplicação da ressonância magnética em pesquisas certamente continuará, por seu grande potencial em contribuir na elucidação de inúmeros aspectos cerebrais em transtornos psiquiátricos. Neste sentido, deve-se considerar suas significativas descobertas para a melhor compreensão da complexa relação entre vulnerabilidades genéticas que colaboram para anormalidades cerebrais, e identificação de alguns de seus respectivos endofenótipos, demonstrando suas relações no indivíduo humano, o qual sob o aspecto do neurodesenvolvimento, neuroplasticidade e sua capacidade adaptativa cerebral, está suscetível não apenas a fatores genéticos, é afetado

por eles e suas inter-relações com estímulos externos e internos ao corpo humano.

As descobertas da neuroimagem por ressonância magnética apontaram ainda novas perspectivas para o futuro de sua aplicação, tanto em pesquisas neuropsiquiátricas, como no diagnóstico de transtornos mentais, indicando para tal, direções sobre novas estratégias e tecnologias. A inteligência artificial social, a aprendizagem da máquina para análises automatizadas é uma das estratégias com potencial capacidade de contribuir neste sentido, por possuir a habilidade de reconhecimento de inúmeros parâmetros simultaneamente, contudo tais parâmetros (dados) precisam ainda ser aprimorados para alimentar de forma consistente a automatização das análises.

Para ampliar, aprofundar e estabelecer a consistência dos dados sobre o TDM por meio da RM, são necessários estudos futuros não apenas comparando resultados de grupo TDM versus controles saudáveis, mas subdividir e considerar dentro do grupo TDM os subtipos de depressão (1º episódio, múltiplos episódios, crônico, medicados, não medicados), assim como considerar entre os indivíduos estudados, o pareamento dos TDMs e saudáveis ponderando as diferenças relativas à idade, gênero, etnia, e outros. Torna-se ainda necessário para tais estudos, um consenso sobre os principais protocolos de aquisição e análise das imagens, que demonstrem maior eficiência na representatividade da realidade a respeito das alterações, maior confiabilidade dos dados adquiridos, pois diferentes parâmetros de aquisição, pré processamento e estratégias de análise, podem fornecer diferentes resultados. Outro aspecto importante é que os estudos precisam ter amostras maiores, dificuldade a qual pode ser resolvida com estudos multicêntricos.

De uma maneira sintetizada, num resgate dos objetivos deste estudo, concluiu-se que a neuroimagem por RM associada a estudos genéticos e químicos contribuiu para um olhar mais apurado a respeito da etiologia, processos neurobiológicos, fisiopatologia e identificação de endofenótipos do TDM. Apesar de alguns achados serem inconsistentes e controversos, muitos

resultados e regiões cerebrais se confirmaram em vários estudos, indicando que há algo em comum em pacientes com TDM em torno do mundo, e que alterações nessas regiões contribuem para o desenvolvimento e a gravidade da doença. É largamente utilizada em estudos de pesquisa, ainda não está 100% estabelecida como imagem diagnóstica para o TDM, mas em alguns casos pode contribuir para o diagnóstico clínico e o tratamento. A inteligência artificial social e avanços tecnológicos em imagem ampliarão a aplicação da neuroimagem por RM nos distúrbios neuropsiquiátricos.

## REFERÊNCIAS

- ALBERT, Kimberly M. et al. Brain network functional connectivity and cognitive performance in major depressive disorder. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 110, p. 51-56, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.020>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360105/pdf/nihms-1517478.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p. [Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al. ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... et al.]. Disponível em: [http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo\\_supervisionado/dsm.pdf](http://www.clinicajorgejaber.com.br/2015/estudo_supervisionado/dsm.pdf). Acesso em: 14 set. 2020.
- ANCELIN, Marie-Laure et al. Lifetime major depression and grey-matter volume. **Journal Of Psychiatry & Neuroscience**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 45-53, 1 jan. 2019. Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.180026>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306287/>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- BARDIN, Laurence. **Análise de Conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2016. 277 p. Tradução de: Luís Antero Reto e Augusto Pinheiro. Disponível em: <https://madmunifacs.files.wordpress.com/2016/08/anc3a1lise-de-contec3bado-laurence-bardin.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2021.
- BATTEL, Lucas et al. Neuroimaging adolescents with depression in a middle-income country: feasibility of an fmri protocol and preliminary results. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 6-13, fev. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0508>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986476/pdf/bjp-42-01-6.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.
- BEZERRA, Diana Moitinho. **Imagens de tensor de difusão em idosos deprimidos: um estudo baseado na análise estatística do voxel**. 2011. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-07122011-125005/publico/DianaMoitinhoBezerra.pdf>. Acesso em: 16 set. 2021.
- BORA, Emre et al. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 138, n. 1-2, p. 9-18, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511342/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

BOTELHO, Louise Lira Roedel; CUNHA, Cristiano Castro de Almeida; MACEDO, Marcelo. O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS. **Gestão e Sociedade**, [S.L.], v. 5, n. 11, p. 121, 2 dez. 2011. Revista Gestão e Sociedade. <http://dx.doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>. Disponível em: <https://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>. Acesso em: 04 set. 2020.

BUSATTO, Geraldo et al. Correlatos anatômico-funcionais das emoções mapeados com técnicas de neuroimagem funcional. **Psicologia USP**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 135-157, 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-65642006000400008>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-65642006000400008&script=sci\\_abstract&tlng=pt#:~:text=Nos%20dias%20de%20hoje%2C%20o,emocional%20em%20seres%20humanos%20saud%C3%A1veis](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-65642006000400008&script=sci_abstract&tlng=pt#:~:text=Nos%20dias%20de%20hoje%2C%20o,emocional%20em%20seres%20humanos%20saud%C3%A1veis). Acesso em: 07 jul. 2020.

BUSHONG, Stewart Carlyle. FÍSICA RADIOLÓGICA. In: BUSHONG, Stewart Carlyle. **CIÊNCIA RADIOLÓGICA para tecnólogos: física, biologia e proteção**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 1. p. 28-45. [tradução Sandro Martins Dolghi... et al.].

CASTELLANO, Gabriela et al. Técnicas quantitativas de imagens por ressonância magnética. Revista Brasileira de Física Médica, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 57-65, 1 set. 2019. **Revista Brasileira de Física Médica**. <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p57-65>. Disponível em: <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/511>. Acesso em: 15 set. 2021.

CPFL. **Os grandes cientistas da energia – Parte 1 e 2**. 2019. Disponível em: <https://www.cpflnasescolas.com.br/os-grandes-cientistas-da-energia-parte-1/>. Acesso em: 13 set. 2020.

CRTR4. **História da Radiologia**. Disponível em: <https://www.crtrrj.gov.br/historia-da-radiologia/>. Acesso em: 11 set. 2020.

CUNHA, Pedro Luiz Pinto da; CUNHA, Cláudia Silveira da; ALVES, Patrícia Ferreira. **Manual REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA INTEGRATIVA: a pesquisa baseada em evidências**. Belo Horizonte: Grupo Ânima Educação, 2014. 58 p. Disponível em: [http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_revisao\\_bibliografica-sistemica-integrativa.pdf](http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistemica-integrativa.pdf). Acesso em: 06 ago. 2020

DAI, Lisong et al. Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. **PeerJ**, [S.L.], v. 7, p. 8170-8197, 29 nov. 2019. PeerJ. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8170>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886485/>. Acesso em: 07 set. 2020.

DICHTER, Gabriel S. et al. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 172, p. 8-17, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375066/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

DINI, Leandro Infantini et al. Estudo anatômico da substância branca do cérebro. **Jbnc - Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 10-21, 12 mar. 2018. *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*. <http://dx.doi.org/10.22290/jbnc.v20i1.709>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/332204351\\_Estudo\\_anatomico\\_da\\_substancia\\_branca\\_do\\_cerebro](https://www.researchgate.net/publication/332204351_Estudo_anatomico_da_substancia_branca_do_cerebro). Acesso em: 15 set. 2021.

ENNEKING, Verena et al. Social anhedonia in major depressive disorder: a symptom-specific neuroimaging approach. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 883-889, 27 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0283-6>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461766/pdf/41386\\_2018\\_Article\\_283.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461766/pdf/41386_2018_Article_283.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

FERRA, Carmen et al. Conectividade estrutural do cérebro:: diferenças entre um cérebro normal e um cérebro com patologia. **Saúde e Tecnologia: Revista Científica**, Lisboa, v. 2, n. 2014, p. 29-38, jun. 2014. Disponível em: [https://www.estesl.ipl.pt/sites/default/files/ficheiros/artigo\\_6\\_st\\_ntematico\\_2.pdf](https://www.estesl.ipl.pt/sites/default/files/ficheiros/artigo_6_st_ntematico_2.pdf). Acesso em: 12 ago. 2021.

FOX, M. D. et al. From The Cover: the human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 102, n. 27, p. 9673-9678, 23 jun. 2005. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504136102>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1157105/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

FRODL, Thomas et al. Childhood adversity impacts on brain subcortical structures relevant to depression. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 86, p. 58-65, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.11.010>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564511/pdf/nihms863726.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

GAO, Shuang; CALHOUN, Vince D.; SUI, Jing. Machine learning in major depression: from classification to treatment outcome prediction. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 1037-1052, 23 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.13048>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324186/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

GENG, Haiyang et al. Disrupted Structural and Functional Connectivity in Prefrontal-Hippocampus Circuitry in First-Episode Medication-Naïve Adolescent Depression. **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 01-12, 10 fev. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148345>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749380/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

GREICIUS, Michael D. et al. Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 62, n. 5, p. 429-437, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001244/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

GRIMM, Simone et al. Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 2617-2627, ago. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20693>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6870821/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

HAGE, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares; IWASAKI, Masao. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 1275-1283, 27 mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782009005000041>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782009000400051](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782009000400051). Acesso em: 07 jul. 2020.

HAN, Kyu-Man et al. Local gyrification index in patients with major depressive disorder and its association with tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) polymorphism. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 1299-1310, 3 nov. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23455>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6866875/pdf/HBM-38-1299.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

HAN, Kyu-Man et al. Influence of FKBP5 polymorphism and DNA methylation on structural changes of the brain in major depressive disorder. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-12, 15 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep42621>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5309810/pdf/srep42621.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

HARPER, David G et al. Tissue Type-Specific Bioenergetic Abnormalities in Adults with Major Depression. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 42, n. 4,

p. 876-885, 2 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.180>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312061/pdf/npp2016180a.pdf>.  
Acesso em: 25 maio 2021.

JIA, Zhiyun et al. Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. **Journal Of Psychiatry & Neuroscience**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 170-177, 1 maio 2014. Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.130023>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997602/pdf/jpn-39-170.pdf>.  
Acesso em: 17 ago. 2021.

LEUCHTER, Andrew F et al. Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. **Prediction Of Treatment Response**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 525-537, dez. 2014. Informa UK Limited.  
<http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2014.16.4/aleuchter>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336921/pdf/DialoguesClinNeurosci-16-525.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2021.

LIAO, Yi et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta- analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. **Journal Of Psychiatry & Neuroscience**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 49-56, 1 jan. 2013. Joule Inc..  
<http://dx.doi.org/10.1503/jpn.110180>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529219/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

LIU, Chun-Hong et al. Role of inflammation in depression relapse. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-11, 17 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1475-7>.  
Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472093/pdf/12974\\_2019\\_Article\\_1475.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472093/pdf/12974_2019_Article_1475.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

MARIUSSO, Paula Datti. **Associação entre alterações corticais e o transtorno depressivo maior**. 2007. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Fisiopatologia Médica Área de Concentração Neurociências, Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, 2007. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/310340>. Acesso em: 08 ago. 2020.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 117-129, 2009. Disponível em:  
<https://www.rbmf.org.br/rbmf/article/view/51/v3n1p117>. Acesso em: 06 set. 2020.

MENG, Chun et al. Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression. **Brain**, [S.L.], v. 137, n. 2, p. 598-609, 26 out. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt290>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163276/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

MULDERS, Peter C. et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 56, p. 330-344, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26234819/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

QIU, Hui; LI, Junfeng. Major Depressive Disorder and Magnetic Resonance Imaging: a mini-review of recent progress. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 24, n. 22, p. 2524-2529, 19 out. 2018. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180727111651>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/326657017\\_Major\\_Depressive\\_Disorder\\_and\\_Magnetic\\_Resonance\\_Imaging\\_A\\_Mini-Review\\_of\\_Recent\\_Progress](https://www.researchgate.net/publication/326657017_Major_Depressive_Disorder_and_Magnetic_Resonance_Imaging_A_Mini-Review_of_Recent_Progress). Acesso em: 07 set. 2020.

QUEIRÓS, Gabriela Coelho de Pinho. **Análise Computacional de Imagens de Ressonância Magnética Funcional**. 2011. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Biomédica, Departamento de Engenharia Mecânica, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Porto, 2011. Disponível em: [https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia\\_Gabriela\\_Queiros.pdf](https://web.fe.up.pt/~tavares/downloads/publications/relatorios/Monografia_Gabriela_Queiros.pdf). Acesso em: 13 set. 2020.

RAMASUBBU, Rajamannar et al. Automatic Classification of Major Depression Disorder Using Arterial Spin Labeling MRI Perfusion Measurements. **Psychiatry And Clinical Neurosciences**, [S.L.], v. 73, n. 8, p. 486-493, 11 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12862>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pcn.12862>. Acesso em: 25 maio 2021

ROCHA, Euclides T et al. Novas técnicas de neuroimagem em psiquiatria: qual o potencial de aplicações na prática clínica?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 58-60, maio 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462001000500017>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462001000500017&script=sci\\_arttext&lng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462001000500017&script=sci_arttext&lng=en). Acesso em: 07 jul. 2020.

RODRIGUES, Marina Lotufo Esvael; CIASCA, Sylvia Maria. Contribuições da neuroimagem para o diagnóstico de dislexia do desenvolvimento. **Rev. Psicopedag.**, São Paulo, v. 30, n. 93, p. 2018-2025, dez. 2013. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84862013000300008&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862013000300008&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 06 ago. 2020.

SALEH, A. et al. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. **Psychological Medicine**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 171-181, 29 set. 2016. Cambridge University Press (CUP).  
<http://dx.doi.org/10.1017/s0033291716002403>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5195852/pdf/nihms-824680.pdf>.  
Acesso em: 25 maio 2021.

SALMON, Carlos Ernesto Garrido; LEONI, Renata Ferranti. Conectividade Funcional Cerebral utilizando Técnicas de Imagens por Ressonância Magnética. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 66, 1 set. 2019. Revista Brasileira de Física Medica.  
<http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p66-75>. Disponível em:  
<https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/518/v13n1p66>. Acesso em: 14 ago. 2021.

SAMBATARO, Fabio et al. Altered dynamics of brain connectivity in major depressive disorder at-rest and during task performance. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [S.L.], v. 259, p. 1-9, jan. 2017. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.001>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492715301761?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2021.

SANTOS, Marcelo Antônio Oliveira et al. Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Trends In Psychiatry And Psychotherapy**, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 369-378, dez. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0130>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234890/>. Acesso em: 25 maio 2021.

SARKHEIL, Pegah et al. Functional connectivity of supplementary motor area during finger-tapping in major depression. **Comprehensive Psychiatry**, [S.L.], v. 99, p. 152166, maio 2020. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152166>. Disponível em:  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0010440X20300080?token=2E0DB839B8307C6A5278D84F1115887FAD98416A2AB09621CE4648BE83DC62C2F6D324D10C898109B54CC31B264F1BC2&originRegion=us-east-1&originCreation=20210803234255>. Acesso em: 25 maio 2021.

SASSI, Roberto B; SOARES, Jair C. Ressonância magnética estrutural nos transtornos afetivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 11-14, maio 2001. FapUNIFESP (SciELO).  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462001000500005>. Disponível em:  
[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-4446200100050005](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-4446200100050005). Acesso em: 07 set. 2020.

SEN, Bhaskar et al. Classification of Major Depressive Disorder from Resting-State fMRI. 2019 41st **Annual International Conference Of The IEEE Engineering In Medicine And Biology Society (Embc)**, [S.L.], p. 3511-3514, jul. 2019. IEEE. <http://dx.doi.org/10.1109/embc.2019.8856453>. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8856453/authors#authors>. Acesso em: 27 ago. 2020.

SONG, Tianbin et al. The Role of Neuroimaging in the Diagnosis and Treatment of Depressive Disorder: a recent review. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 24, n. 22, p. 2515-2523, 19 out. 2018. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180727111142>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/326657016\\_The\\_Role\\_of\\_Neuroimaging\\_in\\_the\\_Diagnosis\\_and\\_Treatment\\_of\\_Depressive\\_Disorder\\_A\\_Recent\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/326657016_The_Role_of_Neuroimaging_in_the_Diagnosis_and_Treatment_of_Depressive_Disorder_A_Recent_Review). Acesso em: 07 ago. 2020.

SPRENG, R. Nathan et al. The Fallacy of a “Task-Negative” Network. **Frontiers In Psychology**, [S.L.], v. 3, p. 01-05, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00145>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2012.00145/full>. Acesso em: 03 set. 2021.

STRATMANN, Mirjam et al. Insular and Hippocampal Gray Matter Volume Reductions in Patients with Major Depressive Disorder. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 01-13, 22 jul. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102692>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102692>. Acesso em: 17 ago. 2021.

TYMOFIYEVA, Olga et al. DTI-based connectome analysis of adolescents with major depressive disorder reveals hypoconnectivity of the right caudate. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 207, p. 18-25, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.013>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107159/pdf/nihms819078.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

WANG, Jinghua et al. Optimizing the Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo (MP-RAGE) Sequence. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 01-12, 30 maio 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096899>. Disponível em: [https://storage.googleapis.com/plos-corpus-prod/10.1371/journal.pone.0096899/1/pone.0096899.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa%40plos-prod.iam.gserviceaccount.com%2F20210903%2Fauto%2Fstorage%2Fgoog4\\_request&X-Goog-Date=20210903T174943Z&X-Goog-Expires=86400&X-Goog-SignedHeaders=host&X-Goog-Signature=8bff1d8a1174c66f08b093e6c1c464c7e4aa635d4b05d929060d6778a1c90d120cd421775f15fb431362e38ff7cecc363a70a39b39290e1a80461e27dbc89eb6beffb580aef7b86488a01e9cb31f715d54a6240cce8022b32f3c87486d04bfbf7b28186d813ec12](https://storage.googleapis.com/plos-corpus-prod/10.1371/journal.pone.0096899/1/pone.0096899.pdf?X-Goog-Algorithm=GOOG4-RSA-SHA256&X-Goog-Credential=wombat-sa%40plos-prod.iam.gserviceaccount.com%2F20210903%2Fauto%2Fstorage%2Fgoog4_request&X-Goog-Date=20210903T174943Z&X-Goog-Expires=86400&X-Goog-SignedHeaders=host&X-Goog-Signature=8bff1d8a1174c66f08b093e6c1c464c7e4aa635d4b05d929060d6778a1c90d120cd421775f15fb431362e38ff7cecc363a70a39b39290e1a80461e27dbc89eb6beffb580aef7b86488a01e9cb31f715d54a6240cce8022b32f3c87486d04bfbf7b28186d813ec12)

b3ded5f52db700ab6d819244306e6ee9cfa968894fe56957f96a5a97c59f891991888664bd1cd8adb558c6f1df663342fc8aa60587bb471814de41da0f583f85979e5499983eb4cdf8904caaa4391b9505e9f0b62643183df805de5e54ade57f9ec94738c4927b4359908f4d9411411554aa02751e73c90418a38a69f98f930759c07c84cbd3befd86e76291c08146faac194ce2e046a21d. Acesso em: 02 set. 2021.

WISE, T et al. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 01-07, abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.40>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5416685/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

YANG, Xiao et al. Sex differences in the clinical characteristics and brain gray matter volume alterations in unmedicated patients with major depressive disorder. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-8, 30 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02828-4>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449404/pdf/41598\\_2017\\_Article\\_2828.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449404/pdf/41598_2017_Article_2828.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

YU, Haibin et al. Functional brain abnormalities in major depressive disorder using the Hilbert-Huang transform. **Brain Imaging And Behavior**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1556-1568, 9 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-017-9816-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427063/>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ZHANG, Fei-Fei et al. Brain structure alterations in depression: psychoradiological evidence. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 994-1003, 5 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12835>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489983/pdf/CNS-24-994.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

ZHANG, Fei-Fei et al. Brain structure alterations in depression: psychoradiological evidence. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 994-1003, 5 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12835>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6489983/pdf/CNS-24-994.pdf>. Acesso em: 25 maio 2021.

ZHANG, Zehua et al. Diagnosis of Brain Diseases via Multi-Scale Time-Series Model. **Frontiers In Neuroscience**, [S.L.], v. 13, p. 197-204, 14 mar. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00197>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6427090/>. Acesso em: 06 set. 2020.

ZHENG, Yanting et al. Treatment-naïve first episode depression classification based on high-order brain functional network. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 256, p. 33-41, set. 2019. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.067>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6750956/pdf/nihms-1531066.pdf>.  
Acesso em: 25 maio 2021.

ZHI, Dongmei et al. Aberrant Dynamic Functional Network Connectivity and Graph Properties in Major Depressive Disorder. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 9, p. 01-11, 31 jul. 2018. Frontiers Media SA.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2018.00339>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080590/pdf/fpsy-09-00339.pdf>.  
Acesso em: 17 ago. 2021.

ZHOU, Rubai et al. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphism on the brain structural changes of the patients with major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-9, 11 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41398-018-0256-x>. Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181976/pdf/41398\\_2018\\_Article\\_256.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181976/pdf/41398_2018_Article_256.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

ZHUO, Chuanjun et al. The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-14, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6>. Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901449/pdf/41398\\_2019\\_Article\\_680.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901449/pdf/41398_2019_Article_680.pdf). Acesso em: 25 maio 2021.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – LISTA DE ARTIGOS SELECIONADOS PARA OS RESULTADOS

Lista de artigos utilizados na revisão				
Título do artigo	Autores e ano	Periódico	País dos autores	Base de dados
Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence	Fei-Fei Zhang; Wei Peng; John A Sweeney; Zhi-Yun Jia; Qi-Yong Gong, (2018).	Cns Neuroscience & Therapeutics	China; USA	PubMed
Role of inflammation in depression relapse	Chun-Hong Liu; Guang-Zhong Zhang; Bin Li, Meng Li; Marie Woelfer; Martin Walter; and Lihong Wang, (2019).	Journal Of Neuroinflammation	China, Alemanha; USA	PubMed
Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology	A Saleh; G G Potter; D R McQuoid; B Boyd; R Turner; J R MacFall; W D Taylor, (2016).	Psychological Medicine	USA	PubMed
Neuroimaging adolescents with depression in a middle-income country: feasibility of an fMRI protocol and preliminary results	Lucas Battel; Johnna Swartz; Mauricio Anes; Pedro H Manfro; Luis A Rohde; Anna Viduani; Valeria Mondelli; Christian Kieling, (2020).	Brazilian Journal Of Psychiatry	Brasil; USA; Reino Unido	PubMed
Treatment-naïve first episode depression classification based on high-order brain functional network	Yanting Zheng; Xiaobo Chen; Daniao Li; Yujie Liu; Xin Tan; Yi Liang; Han Zhang; Shijun Qiu; Dinggang Shen, (2019).	Journal Of Affective Disorders	China; USA	PubMed
Automatic classification of major depression disorder using arterial spin labeling MRI perfusion measurements	Rajamannar Ramasubbu; Elliot Clayton Brown; Lorenzo Daniel Marcil; Aron Sahand Talai; Nils Daniel Forkert, (2019).	Psychiatry And Clinical Neurosciences	Canadá	PubMed
The rise and fall of MRI studies in major depressive	Chuanjun Zhuo; Gongying Li; Xiaodong Lin; Deguo Jiang; Yong Xu; Hongjun Tian;	Translational Psychiatry	China	PubMed

disorder	Wenqiang Wang; Xueqin Song, (2019).			
Functional connectivity of supplementary motor area during finger-tapping in major depression	Pegah Sarkheil; Panayiotis Odysseos; Ira Bee; Mikhail Zvyagintsev; Irene Neuner; Klaus Mathiak, (2020).	Comprehensive Psychiatry	Alemanha	PubMed
Brain network functional connectivity and cognitive performance in major depressive disorder	Kimberly M Albert; Guy G Potter; Brian D Boyd; Hakmook Kang; Warren D Taylor, (2019).	Journal Of Psychiatric Research	USA	PubMed
Social anhedonia in major depressive disorder: a symptom-specific neuroimaging approach	Verena Enneking; Pia Krüssel; Dario Zaremba; Katharina Dohm; Dominik Grotegerd; Katharina Förster; Susanne Meinert; Christian Bürger; Fanni Dzvonyar; Elisabeth J Leehr; Joscha Böhnlein; Jonathan Repple; Nils Opel; Nils R Winter; Tim Hahn; Ronny Redlich; Udo Dannlowksi, (2018).	Neuropsychopharmacology	Alemanha	PubMed
Childhood adversity impacts on brain subcortical structures relevant to depression	Thomas Frodl; Deborah Janowitz; Lianne Schmaal; Leonardo Tozzi; Henrik Dobrowolny; Dan J Stein; Dick J Veltman; Katharina Wittfeld; Theo G M van Erp; Neda Jahanshad; Andrea Block; Katrin Hegenscheid; Henry Völzke; Jim Lagopoulos; Sean N Hatton; Ian B Hickie; Eva Maria Frey; Angela Carballedo; Samantha J Brooks; Daniella Vuletic; Anne Uhlmann; Ilya M Veer; Henrik Walter; Knut Schnell; Dominik Grotegerd; Volker Arolt; Harald Kugel; Elisabeth Schramm; Carsten Konrad; Bartosz Zurowski; Bernhard T Baune; Nic J A van der Wee; Marie-Jose van Tol; Brenda W J H Penninx; Paul M Thompson; Derrek P Hibar; Udo Dannlowksi; Hans J Grabe, (2017).	Journal Of Psychiatric Research	Irlanda; Alemanha; Austrália; África do Sul; Holanda; USA; Suíça	PubMed

DTI-based connectome analysis of adolescents with major depressive disorder reveals hypoconnectivity of the right caudate	Olga Tymofiyeva; Colm G Connolly; Tiffany C Ho; Matthew D Sacchet; Eva Henje Blom; Kaja Z LeWinn; Duan Xu; Tony T Yang, (2017).	Journal Of Affective Disorders	USA; Suécia	PubMed
Altered dynamics of brain connectivity in major depressive disorder at-rest and during task performance	Fabio Sambataro; Eleonora Visintin; Nadja Doerig; Janis Brakowski; Martin Grosse Holtforth; Erich Seifritz; Simona Spinelli, (2017).	Psychiatry Research: Neuroimaging	Itália; Suíça	PubMed
Influence of FKBP5 polymorphism and DNA methylation on structural changes of the brain in major depressive disorder	Kyu-Man Han; Eunsoo Won; Youngbo Sim; June Kang, Changsu Han; Yong-Ku Kim; Seung-Hyun Kim; Sook-Haeng Joe; Min-Soo Lee; Woo-Suk Tae; Byung-Joo Han, (2017).	Scientific Reports	Coreia do Sul	PubMed
Tissue Type-Specific Bioenergetic Abnormalities in Adults with Major Depression	David G Harper; J Eric Jensen; Caitlin Ravichandran; Roy H Perlis; Maurizio Fava; Perry F Renshaw; Dan V Iosifescu, (2016).	Neuropsychopharmacology	USA	PubMed
Local gyrification index in patients with major depressive disorder and its association with tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) polymorphism	Kyu-Man Han; Eunsoo Won; June Kang; Aram Kim; Ho-Kyoung Yoon; Hun Soo Chang; Kyu Ri Son; Min-Soo Lee; Woo-Suk Tae; Byung-Joo Ham, (2016).	Human Brain Mapping	Coreia do Sul	PubMed
Sex differences in the clinical characteristics and brain gray matter volume alterations in unmedicated patients with major depressive disorder	Xiao Yang; Zugui Peng; Xiaojuan Ma; Yajing Meng; Mingli Li; Jian Zhang; Xiuli Song; Ye Liu; Huanhuan Fan; Liansheng Zhao; Wei Deng; Tao Li; Xiaohong Ma, (2017).	Scientific Reports	China	PubMed

Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies	Marcelo Antônio Oliveira Santos; Lucas Soares Bezerra; Ana Rita Marinho Ribeiro Carvalho; Alessandra Mertens Brainer-Lima, (2018).	Trends In Psychiatry And Psychotherapy	Brasil	PubMed
Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ polymorphism on the brain structural changes of the patients with major depressive disorder	Rubai Zhou; Fan Wang; Guoqing Zhao; Weiping Xia; Daihui Peng, Ruizhi Mao; Jingjing Xu; Zuowei Wang; Wu Hong; Chen Zhang; Yong Wang; Yousong Su; Jia Huang; Tao Yang; Jijun Wang; Jun Chen; Lena Palaniyappan; Yiru Fang, (2018).	Translational Psychiatry	China; Canadá	PubMed

## APÊNDICE B – FICHA BIBLIOGRÁFICA PARA COLETA DE DADOS

Ficha bibliográfica para coleta de dados	
<b>IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS</b>	--
Título do artigo	
Autores e ano	
País	
Periódico	
Base de dados	
<b>INFORMAÇÕES DOS ESTUDOS</b>	--
Objetivo	
Amostra	
Metodologia	
Técnica de RM utilizada no estudo	
Protocolo de aquisição das imagens	
Softwares e ferramentas utilizados para análise das imagens e dos dados	
Resultados encontrados	
Conclusão	